



Editorial Board

Boris Topor	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova) Editor-in-Chief
Ion Ababii	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Gheorghe Ghidirim	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Andrei Usatii	MD, PhD, Assistant Professor (Chisinau, Moldova)
Anatol Calistru	MD, PhD, Associate Professor (Chisinau, Moldova) Managing Editor

Editorial Advisory Board

Yuriy T. Akhtemiychuk	MD, PhD, Professor (Chernivtsi, Ukraine)
Ion Bahnarel	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Alin Bour	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Olga Cernetchi	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Gheorghe Ciobanu	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Valentin Friptu	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Susan Galandiuk	MD, PhD, Professor (Louisville, KY, USA)
Mihai Gavriluc	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Victor Ghicavai	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Nicolae Gladun	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Stanislav Groppa	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Aurel Grosu	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Eva Gudumac	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Gabriel M. Gurman	MD, PhD, Professor Emeritus (Beer Sheva, Israel)
Eugen Gutu	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Raymund E. Horch	MD, PhD, Professor (Munich, Germany)
Vladimir Hotineanu	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Iwata Hisashi	MD, PhD, Professor Emeritus (Nagoya, Japan)
Sawa Kostin	MD, PhD, Professor (Bad Nauheim, Germany)
Vitalie Lisnic	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Ion Lupan	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Sergiu Matcovschi	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Ion Moldovanu	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Petru Moroz	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Anatol Nacu	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Anatoliy V. Nikolaev	MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Hiram Polk	MD, PhD, Professor Emeritus (Louisville, KY, USA)
Irinel Popescu	MD, PhD, Professor (Bucharest, Romania)
Mihai Popovici	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Viorel Prisacari	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
William Rhoten	MD, PhD, Professor (Huntington, WV, USA)
Gheorghe Rojnovanu	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Valeriu Rudic	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Sergio Serano	MD, PhD, Professor (Milan, Italy)
Larisa Spinei	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Eugen Tarcoveanu	MD, PhD, Professor (Iasi, Romania)
Gheorghe Tabarna	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Valeriy N. Zaporozh	MD, PhD, Professor (Odessa, Ukraine)

Emeritus Members of the Editorial Advisory Board

Ion Corcimaru	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Constantin Etco	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Filip Gornea	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Valentin Gudumac	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Ion Marin	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Nicolae Opopol	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Ieremia Zota	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Editorial Staff

Valentina Bureatinscaia	Editorial assistant
Ludmila Covalschi	Romanian copy editor
Svetlana Grabazei	English and Russian copy editor

Welcome to the scientific and medical journal Curierul Medical!

From its debut in 1958 the journal has striven to support the interests of Moldovan medicine concerning the new concepts of its development. The Editorial Board warmly welcomes both the readers of and the authors for the journal, all those who are enthusiastic in searching the new and more effective ways of solving numerous medicine problems. We hope that those who want to make their contribution into the science of medicine will find our journal helpful and encouraging.

The journal is accredited by the National Council for Accreditation and Attestation. The journal publishes official papers, scientific articles, editorials, clinical studies and cases, lectures, methodological guides, reviews, brief reports and correspondence. The journal welcomes articles in English, Romanian and Russian. The journal editorial policy provides the prompt publication of papers within 12 weeks after receiving them.

Bine ați venit la revista științifică medicală Curierul Medical!

De la prima apariție în 1958, revista susține și dezvoltă noile idei în domeniul medicinei, în Republica Moldova. Colegiul de redacție agreează cu multă considerație atât cititorii cât și autorii articolelor, pe toți acei care cu mult entuziasm caută noi și mult mai efective metode de soluționare a multiplelor probleme ale medicinei. Sperăm, că toți acei care doresc să-și aducă aportul la dezvoltarea științelor medicale, vor găsi revista noastră utilă și atractivă.

Revista este acreditată de către Consiliul Național de Acreditare și Atestare. 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. Revista publică articole în limba engleză, română și rusă. Politica de editare a revistei prevede examinarea operativă și publicarea articolelor timp de 12 săptămâni după înaintare.

Добро пожаловать в научно-медицинский журнал Curierul Medical!

С первого дня своего выпуска в 1958 году журнал стремится поддерживать и развивать новые идеи в области медицины в Молдове. Редакционная коллегия всегда рада, как читателям, так и авторам статей, всем тем, кто с энтузиазмом ищет новые, более эффективные способы решения многочисленных задач медицины. Мы надеемся, что все те, кто хотят внести свой вклад в медицинскую науку, найдут наш журнал полезным и вдохновляющим.

Журнал аккредитован Высшей Аттестационной Комиссией Республики Молдова. В журнале печатаются официальные материалы, научные статьи, наблюдения из клинической практики, обобщающие статьи, краткие сообщения, методические указания, рецензии и корреспонденция. В журнале публикуются статьи на английском, румынском и русском языках. Издательская политика журнала предусматривает оперативное рассмотрение и публикацию статей в среднем в течение 12 недель после поступления.

Address of the Editorial Office

192, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, MD-2004
the Republic of Moldova
Phone: (+37322) 244751, (+37322) 205209
Fax: (+38322) 295384
www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org secretary@curierulmedical.org
Index for subscription – 32130



CONTENTS

RESEARCH STUDIES

V. Kornienko, E. Tarasyavichyus, B. Samura, N. Romanenko	3
Computer prediction of biological activity spectra of substituted and fused methylxanthines	
E. Ceban	8
Role of kidney, ureter, and bladder radiography and intravenous urography in the multimodal diagnostics of complicated nephrolithiasis	
H. Capros, V. Friptu, E. Halabudenco, M. Sprincean, N. Barbova	15
Demographical characteristics of pregnant women at embryo-fetal malformation risk	
L. Grib, A. Grejdieru, T. Tudose, V. Andronati, L. Cardaniuc, T. Cucu, T. Muravca, A. Muravca, C. Cucu	22
Electrocardiographic and echocardiographic changes in patients with thyreotoxic cardiopathy	
E. Lesnic, S. Ghinda, V. Rudic.....	25
The role of the immunocorrective activity of the medicine BioR in the patients after a failed anti-tuberculosis treatment	
V. A. Nikolaev, B. A. Samura	32
Research of antiexudative activity of erysimine and cymarine derivatives	
R. V. Kozhevin.....	35
Prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea at an early age	
A. V. Sorokin, Z. B. Khominskaya, Z. V. Bliznyuk.....	39
The functional state of placenta in the women with a long intergenetic interval	
N. Ralets, V. Matyash, A. Glavatskiy.....	42
Therapeutic effect of magnesium sulfate on the state of the autonomic nervous system in patients with meningoencephalitis	
N. I. Tokarchuk, L. M. Bulat, V. S. Oleynik	47
Features of cytokines production in prematurely born infants with community-acquired pneumonia	
N. L. Aryaev, L. I. Senkivska.....	52
Cruel treatment and neglect of children in Odessa region: public awareness and attitude	
X. H. Azizova, T. A. Askerova, B. M. Mamedova.....	54
Status of antioxidant and oxidant systems in rheumatic fever and hereditary collagen dysplasias	
O. Yu. Vovk, K. D. Tkachenko, A. A. Shmargalev, V. B. Ikramov, Yu. V. Boguslavskiy, O. V. Redyakina	58
The layerwise topography of calvarial bones	
T. I. Savrun	63
The problem of hypoxic nephropathy diagnosis in premature infants and its solutions	
F. I. Alyev, R. X. Bagirov	67
Pathogenetic role of hormones in the formation of acute gastroduodenal erosions and ulcers in the patients with combined craniocerebral traumas	
S. A. Mardanova, A. M. Efendiev, L. H. Ahundova, S. M. Bagirova	70
Some biochemical and immunological blood parameters of pregnant women in cytomegalovirus and herpes simplex virus type 2 infection	

A. Jucov.....	73
Influence of labor migration on migrants' health	
V. Trifan	76
Cephalometric analysis in the diagnostic of Angle Class III malocclusion	
O. Burduniuc, R. Cojocaru, S. Gheorghita, C. Spinu, Iu. Roscin	78
The diversity and spread of genes encoding extended spectrum beta-lactamase enzymes in the strains of <i>Escherichia coli</i>	
V. Bucov, L. Turcan, A. Melnic, N. Furtuna.....	83
Data on the safety of immunizations included in the National Immunization Program in Moldova	
V. Chicu	87
Preparation of the specialists with high medical education for the professional activity in the field of public health	
N. Furtuna, M. Cetulean, N. Tinta, L. Ribac, T. Minascurta, Z. Ceban	93
Particularities of the tuberculosis epidemic process in Chisinau for the period of 2008-2012	
A. Oglinda, Iu. Sinitsina	96
Comparative evaluation of the antibiotic sensitivity of microorganisms isolated from pathological biosubstrates	
V. Prisacari, D. Spataru.....	99
Antibiotic resistance/sensitivity of the purulent septic nosocomial infections in hospitals of orthopedic and traumatological profile	
C. Spinu, I. Spinu, S. Bologa.....	106
Method of treatment of viral hepatitis C in children with contraindications to standard antiviral therapy	

CLINICAL CASES

Ya. P. Zinkevich, V. I. Tsybalyuk, A. Ya. Glavatskiy, K. R. Kostyuk, T. A. Malysheva, A. A. Popov, M. N. Shevelev	112
Clinical case of <i>de novo</i> anaplastic ganglioglioma and current status of the problem	

ANNIVERSARIES

Grigore Bivol la 70 de ani.....	117
---------------------------------	-----

CHRONICLE

A XIX sesiune a Zilelor Medicale Balcanice și al II-lea Congres în Medicina de Urgență al Republicii Moldova	118
--	-----

ARTICLE REVIEW

I. Dediu, reviewer	119
Article: Profession "Paramedic" – topical international and national opportunities	
Authors: V. Cuciuc, D. Grumeza, R. Turchin, A. Rusu, L. Grib. Curierul Medical, April 2013, Vol. 56, No 2, p. 18-23	

GUIDE FOR AUTHORS.....	120
------------------------	-----

RESEARCH STUDIES

Computer prediction of biological activity spectra of substituted and fused methylxanthines

*V. Kornienko¹, E. Tarasyavichyus², B. Samura³, N. Romanenko⁴¹Department of Pharmacology and Toxicology, State Academy of Animal Health, Kharkiv, Ukraine²Department of Pharmaceutical Chemistry, Medical University of Kaunas, Lithuania³Department of Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine⁴Department of Biological Chemistry, State Medical University of Zaporozhye, Ukraine

*Corresponding author: kornienko-valentina1966@mail.ru. Manuscript received September 19, 2013; accepted December 02, 2013

Abstract

Based on the chemical structure and mathematical algorithm of the Prediction of Activity Spectra for Substances software, computer prediction of possible types of biological activity of 121 substances substituted and fused derivatives of methylxanthine, has been done. The structure of compounds synthesized has been confirmed by modern physical and chemical methods: elemental analysis, UV-, IR-, HNMR- and mass-spectrometry, counter synthesis. The purity of the synthesized compounds has been controlled by thin layer chromatography. These substances are white crystalline powders, odorless, of a bitter taste, insoluble in water, soluble in dimethylformamide and dimethylsulfoxide and practically insoluble in alcohol, ether, chloroform, glacial acetic acid. Chemical structures of tested compounds have been introduced by a computer program "Java 6 Standart Edition" and posted on the official site of biological spectra prediction (<http://195.178.207.233/PASSNew/predscpt.php>) in the form of the original multi-atomic orbital descriptors (Multilevel Neighborhoods of Atoms). The results of the computer prediction of the diuretic activity have been considered positive if the predicted activity probability of the substance Pa has been > 0.5. It has been specified that the newly synthesized derivatives of methylxanthine are able to demonstrate the following pharmacological activities: diuretic, neurotropic, antihypoxic, analgesic, anti-inflammatory and metabolic. By the method of computer prediction for substituted and fused methylxanthine derivatives it has been found that the highest diuretic activity is characteristic of the compound γ -6713 - pyrrolidine 1,7-dimethylimidazo[1,2-f]xanthinyl acetate. The substituted and fused derivatives of methylxanthine present a promising group of compounds for further synthesis and screening of new pharmacological substances with diuretic properties.

Key words: methylxanthine, PASS software, computer prediction, biological activity.

Introduction

Currently, in the developing world new drugs screening is based mainly on *in vitro* screening of a great number of chemical substances having a relatively small range of biological activity. The experience in medicinal chemistry and experimental pharmacology does not indicate absolutely specific actions for the known drugs: they all cause different pharmacological effects, some of which are used for the treatment of certain pathologies, and others cause side effects and toxicity. The full set of pharmacological effects that any substance has in different experimental conditions is the spectrum of its biological activity [1, 2].

The properties of the core structures are further optimized by the synthesis and study of a large number of their analogues. A lot of types of biological activity specific to substances remain unstudied and present side effects of the chosen direction of the research [3].

The computer prediction is based on the assertion that the biological activity of the substance is a function of its chemical structure. In medicinal chemistry while analyzing chemical structure of compounds with known biological activity, the fragments responsible for the pharmacological effects are isolated, and molecules of more active and less toxic analogues are synthesized then [4, 5].

The PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances)

software is based on the analysis of "structure-activity" dependence for the sample of compounds containing more than 45000 different biologically active substances (substances of known drugs and pharmacologically active compounds). The mathematical algorithm used in the PASS software is selected by targeted analysis and comparison of the efficiency of a large number of different methods. This algorithm provides a persistent type of "structure-activity" dependence and forecasts the results [6, 7].

The current version of the PASS software predicts 783 types of biological activity, based on its chemical structure formula, using a description of the chemical structure and mathematic algorithm of "structure-activity" dependence, including main and side pharmacological effects, mechanisms of action, mutagenicity, oncogenicity, teratogenicity and embryotoxicity [8, 9].

The results of the computer prediction are released in the form of a list of activities with calculated estimated probabilities of activity (Pa) and the absence of each kind of activity (Pi), with values from 0 to 1. This probability is calculated on the samples of active and inactive compounds and their sum is not equal to 1. Pa and Pi are interpreted as the evaluation measures of substances belonging to the class of active and inactive compounds. The higher the activity for a particular value of Pa is and the lower the Pi value is, the greater the

chance to detect this activity in the experiment is. If the analysis of the predicted list of activities is done for the compounds where $P_a > 90\%$, we can make an assumption about 90% actually active compounds; for $P_a > 80\%$ - only 80% of active compounds. The smaller P_a is, the higher the risk of a negative result in the experiment is, however, the originality of such a structure is also higher [10, 11].

One of the directions of the research in this area is a chemical modification of known physiologically active xanthines. The aim of the focused synthesis is to obtain more active analogues with increased selectivity and fewer side effects. The structure optimization consists of increasing the main activity and reducing the side effects and toxicity [8, 12].

The variety of pharmacological activities of methylxanthine derivatives and their high reactivity causes the relevance of the synthesis of new structures. The derivatives of xanthine are involved in the many regulation processes that occur in the body. In this regard, the design of the new compounds based on them is promising.

The aim of this work has been to make a prediction of biological activity spectra of synthesized substituted and fused derivatives of methylxanthine using the PASS software.

Connection with scientific programs, plans, themes. The research is performed according to the basic scientific plans of Kharkov Academy of Animal Health, Kaunas Medical University, National University of Pharmacy of Zaporozhye and State Medical University of Zaporozhye and is a part of the research on the topic "Preparation of Xenobiotics, Their Physical and Chemical Properties, Biological Effects and the Effects on Metabolic Processes" (state registration № 0105U002815, ID code 15.00.02.01).

The aim of the study has been to make a computer prediction of the biological activity of substituted and fused derivatives of methylxanthine and establish the "structure-activity" dependence.

Material and methods

The objects of the study have been 121 compounds of substituted and fused methylxanthine derivatives, synthesized by the Biological Chemistry Department, Zaporozhye State Medical University, under the guidance of the Doctor of Pharmacy, Professor Romanenko N.I.

The structure of the synthesized compounds has been confirmed by the modern physical and chemical methods: elemental analysis, UV-, IR-, HNMR- and mass-spectrometry, counter synthesis; the purity of the synthesized compounds has been controlled by thin layer chromatography. These substances are white crystalline powders, odorless, of a bitter taste, insoluble in water, soluble in dimethylformamide and dimethylsulfoxide and practically insoluble in alcohol, ether, chloroform, glacial acetic acid.

The chemical structures of the tested compounds have been introduced by a computer program "Java 6 Standart Edition" and posted on the official site (<http://195.178.207.233/PASSNew/predst.php>) of biological spectra prediction in the form of the original multi-atomic orbital descriptors (Multi-

level Neighborhoods of Atoms). The results of the computer prediction of diuretic activity have been considered positive if the predicted activity probability of the substance P_a has been > 0.5 .

Results and discussion

Based on the chemical structure and mathematical algorithm of the PASS software, the computer prediction of possible types of biological activity of 121 substances of substituted and fused derivatives of methylxanthine has been made. The prediction results are presented in table 1 in the form of a list of possible types of activity with calculated estimates of probable activity P_a and the probable inactivity P_i , with values from 0 to 1. This algorithm has ensured obtaining the sustainable results based on the "structure-activity" dependence.

The analysis of the computer prediction results has showed that the studied derivatives of substituted and fused methylxanthines have a wide range of biological activity, with $P_a > 0.7$ and $P_i < 0.4$ in most of the cases, indicating broad prognostic possibilities of pharmacological activity in the absence of close chemical analogues. At the same time, the variety of possible pharmacological activity implies significant non-desirable side effects on the human body (tab. 1).

The results of computer prediction have showed that substituted and fused derivatives of methylxanthines can, probably, show an increased urinary kidney function. So, for the first synthesized substances γ -6237, γ -4704, γ -5847, γ -5856, γ -5857, γ -5869, γ -5871, γ -7434, γ -7437F, γ -7435, γ -7440, γ -7441, γ -7443, γ -7444, γ -7992, γ -6492, γ -6504, γ -6520, γ -4237, γ -4249B, γ -6387, γ -6713, γ -6728, γ -7964, γ -7965, γ -7966, γ -7967, γ -7968 the activity probability P_a has ranged from 0.413 to 0.815. The presence of expressed increased urinary renal function has also been predicted for ammonium salts of 1,3,7-trimethylimidazo[1,2-f]xanthinyl-8-butanoate. The highest factor of their diuretic activity ($P_a = 0.815$) has been predicted for the compound γ -6713 - ammonium salt of pyrrolidine 1,7-dimethylimidazo[1,2-f]xanthinyl acetate. The substitution in the 1st position of the molecule of 1,7-dimethylimidazo[1,2-f]xanthinyl acetate of hydrogen atom by the methyl radical (γ -6728) reduces the probability of diuretic activity ($P_a = 0.802$). The replacing of pyrrolidine ammonium salt (γ -6713) for morpholine (γ -7963), for piperidine (γ -7964), for β -hydroxyethylammonium (γ -7966), N, N-di(β -hydroxyethyl)ammonium (γ -7967), diethylammonium (γ -7968) leads to the presence of the diuretic activity. The blockade of A_1 receptors enhances diuresis and natriuresis due to the inhibition of proximal tubular reabsorption of sodium ions. The stimulation of urinary kidney function is also associated with the decreased reabsorption of sodium in renal tubules of nephrons, accompanied by a reduction of the reabsorption of water and the increased urination. Most of these substances can be used as regulators of water and electrolyte balance in the body of the patient.

The peripheral vasodilator activity ($P_a = 0,413-0,664$) has also been predicted for the tested compounds, indicating the feasibility of using these substances to enhance distal venules

Table 1

Analysis of the possible types of pharmacological activity for substituted and fused derivatives of methylxanthine

Nº	Possible activity, compounds code	Pa	Pi
1	Analeptic: γ -6236, γ -6574, γ -3427, γ -3428, γ -3947, γ -3948, γ -5847, γ -5856, γ -5857, γ -7434, γ -7435, γ -7437, γ -7440, γ -7441, γ -7443, γ -7444	0,547-0,891	0,003-0,161
2	Anxylotic: γ -4832, γ -3842, γ -3952, γ -4238, γ -6236, γ -6237, γ -6491, γ -6492, γ -6503, γ -6520, γ -6540, γ -3825, γ -4237, γ -6369	0,252-0,358	0,051-0,091
5	Adenosine A ₁ receptor antagonist: γ -6622, γ -4250, γ -3947, γ -3960, γ -4705, γ -4706, γ -4707, γ -5847, γ -5856, γ -5857, γ -5868, γ -5492, γ -4237, γ -4249B, γ -6369	0,194-0,293	0,007-0,038
6	Adenosine receptors atagonist: γ -4250, γ -5132, γ -3947, γ -3960, γ -6491, γ -6492, γ -6538, γ -6539, γ -3825, γ -4237, γ -4249B, γ -6369, γ -6713, γ -6728	0,328-0,522	0,006-0,012
7	Adenosine A ₂ receptor antagonist: γ -4250, γ -3947, γ -3960, γ -6491, γ -6492, γ -6538, γ -6539, γ -6540, γ -4237, γ -4249B, γ -6369, γ -6728	0,265-0,403	0,007-0,010
8	Alpha adreoreceptor antagonist: γ -4832, γ -3952, γ -4238, γ -4543, γ -3961, γ -4530, γ -4704, γ -5871, γ -7992, γ -7993, γ -7997, γ -7998, γ -7999, γ -8090, γ -6540	0,080-0,209	0,029-0,060
12	Interleukin-8 antagonist: γ -4853, γ -5132, γ -3427, γ -3428, γ -3947, γ -3948, γ -3960, γ -4705, γ -4706, γ -4707, γ -7839, γ -7840, γ -7841, γ -7842, γ -7843, γ -7845, γ -7846, γ -8055, γ -8057, γ -7999	0,142-0,238	0,008-0,026
15	Antiallergic: γ -4706, γ -7444, γ -7843, γ -8057, γ -7887, γ -7939, γ -7945, γ -7967, γ -7968	0,302-0,727	0,007-0,094
16	Antihistamine: γ -3428, γ -3952, γ -6236, γ -6237, γ -3427, γ -3428, γ -3947, γ -4530, γ -4704, γ -4705, γ -4706, γ -4707, γ -5871, γ -7434, γ -7435	0,172-0,343	0,012-0,112
17	Antidepressant: γ -4832, γ -4238, γ -4543, γ -6236, γ -6237, γ -4530, γ -4704, γ -5863, γ -5871	0,218-0,263	0,097-0,508
21	Antihypertensive: γ -5847, γ -5964, γ -5968, γ -7434, γ -7435, γ -7437 Φ , γ -7440, γ -7441, γ -7443, γ -7444	0,273-0,350	0,058-0,094
22	Anti-ischemic, cerebral: γ -4832, γ -4835, γ -4853, γ -6622, γ -3842, γ -3952, γ -4237A, γ -4238, γ -4249A, γ -4543, γ -6236, γ -6237, γ -6574, γ -6575, γ -6560, γ -3427, γ -3428, γ -3947, γ -4530, γ -4704, γ -4705, γ -4707, γ -5847, γ -5871, γ -7434, γ -7435, γ -7437 Φ , γ -7440, γ -7441, γ -7443, γ -7444, γ -7994, γ -8090, γ -7940	0,565-0,937	0,004-0,085
24	Sodium channel blocker: γ -4832, γ -4835, γ -6622, γ -3842, γ -3952, γ -4237A, γ -4232, γ -4249A, γ -4543, γ -6575, γ -6560	0,150-0,251	0,052-0,084
26	Bronchodilator: γ -4835, γ -4853, γ -3842, γ -5132, γ -4704, γ -4706, γ -5847, γ -7939	0,140-0,237	0,048-0,097
27	Vasodilator: γ -6236, γ -6237, γ -3428, γ -3947, γ -4704, γ -4707, γ -5847, γ -5871, γ -7434, γ -7435, γ -7437 Φ , γ -7440, γ -7441, γ -7443, γ -7444, γ -7992, γ -7993, γ -7994, γ -7995, γ -7997, γ -7998, γ -7999, γ -8090	0,412-0,685	0,009-0,212
28	Vasodilator, coronary: γ -3428, γ -3947, γ -4705, γ -5847, γ -5871, γ -7434, γ -7435, γ -7437 Φ , γ -7440, γ -7441, γ -7443, γ -7444, γ -7940	0,413-0,664	0,010-0,112
31	Diuretic: γ -6237, γ -4704, γ -5847, γ -5856, γ -5857, γ -5869, γ -5871, γ -7434, γ -7435, γ -7437 Φ , γ -7440, γ -7441, γ -7443, γ -7444, γ -7992, γ -6492, γ -6504, γ -6520, γ -4237, γ -4249B, γ -6387, γ -6713, γ -6728, γ -7964, γ -7965, γ -7966, γ -7967, γ -7968	0,413-0,815	0,003-0,112
32	Breathing analeptic: γ -6236, γ -6237, γ -6574, γ -3427, γ -3428, γ -3947, γ -3948, γ -4706, γ -5847, γ -5856, γ -5857, γ -5968, γ -7434, γ -7435, γ -7437 Φ , γ -7440, γ -7443	0,403-0,853	0,005-0,062
33	Exciting activity: γ -4835, γ -6622, γ -3952, γ -4249A, γ -6236, γ -3427, γ -3428, γ -3947, γ -4705, γ -5847, γ -5857, γ -5871, γ -5968, γ -7434, γ -7435, γ -7437 Φ , γ -7440, γ -7441, γ -7443, γ -7444, γ -7846, γ -7992, γ -7994, γ -7993, γ -7995, γ -7997, γ -7998, γ -7999, γ -8090, γ -7939, γ -7940	0,513-0,878	0,008-0,238

	Immunomodulatory: γ -8107, γ -7841, γ -7845, γ -7940, γ -4237A, γ -3428, γ -3947, γ -3960, γ -4705, γ -7440, γ -7443, γ -8104, γ -8106, γ -7934, γ -7843, γ -7844, γ -8055, γ -7887, γ -7946, γ -6506, γ -4249B	0,501-0,724	0,003-0,025
	Immunopotentiating: γ -3947, γ -3948, γ -4237A, γ -4249A, γ -4705, γ -4707, γ -6622, γ -7440, γ -7443, γ -7841, γ -7843, γ -7844, γ -7845, γ -7846, γ -7939, γ -7940, γ -8055, γ -8057	0,452-0,765	0,010-0,072
	cAMP phosphodiesterase inhibitor: γ -3952, γ -4237A, γ -4543, γ -6236, γ -6237, γ -3427, γ -3428, γ -3947, γ -3948, γ -4530, γ -4704, γ -4705, γ -4707, γ -5847, γ -5871, γ -5964, γ -5968, γ -7434, γ -7435, γ -7437 Φ , γ -7440, γ -7443, γ -7992, γ -7993, γ -7997, γ -7998, γ -7999, γ -8083, γ -8032, γ -8050, γ -8051, γ -8090, γ -4237, γ -6728	0,607-0,875	0,013-0,058
34	Phosphodiesterase inhibitor: γ -4832, γ -3842, γ -3952, γ -4238, γ -4543, γ -5132, γ -6236, γ -6237, γ -6560, γ -6562, γ -3960, γ -4530, γ -4706, γ -5847, γ -8033, γ -8090, γ -7939, γ -7945, γ -6539, γ -4237, γ -7968	0,150-0,403	0,004-0,038
35	Neurogenic pain treatment: γ -4832, γ -6622, γ -3842, γ -3952, γ -4249A, γ -4237A, γ -4238, γ -4543, γ -5132, γ -6574, γ -6575, γ -6560, γ -6562, γ -3427, γ -3428, γ -3947, γ -3948, γ -3960, γ -3961, γ -4530, γ -4704, γ -4705, γ -4706, γ -4707, γ -5871, γ -7435, γ -7992, γ -7994, γ -7995, γ -7997, γ -7998, γ -7999	0,306-0,508	0,008-0,056
38	Nootropic: γ -4832, γ -4853, γ -6622, γ -3842, γ -3952, γ -4237A, γ -4238, γ -4249A, γ -4543, γ -6236, γ -6237, γ -6560, γ -6562, γ -4530, γ -5871, γ -7992, γ -7993, γ -7994, γ -7995, γ -7997, γ -7998, γ -7999, γ -8024, γ -8026, γ -8027, γ -8028, γ -8029, γ -8030, γ -8031, γ -8032, γ -8051, γ -8054, γ -8090, γ -4249B	0,504-0,782	0,022-0,306
39	Peripheral vasodilator: γ -6236, γ -6237, γ -4530, γ -5847, γ -5871, γ -5964, γ -7434, γ -7435, γ -7440, γ -7437, γ -7441, γ -7443, γ -7444, γ -7992, γ -7993, γ -8090, γ -7966, γ -7967, γ -7968	0,600-0,836	0,004-0,222
40	Psychogenic: γ -4853, γ -6622, γ -3842, γ -3952, γ -4237A, γ -4249A, γ -6236, γ -6237, γ -6574, γ -6560, γ -3427, γ -3428, γ -3947, γ -3948, γ -4704, γ -4705, γ -4707, γ -5847, γ -5856, γ -5857, γ -5865, γ -5868, γ -7434, γ -7435, γ -7440, γ -7441, γ -7443, γ -7444, γ -8107, γ -7998, γ -7999, γ -8090, γ -3825, γ -4237, γ -6387, γ -6728	0,503-0,680	0,019-0,261
41	Anti-asthmatic: γ -5132, γ -6237, γ -3960, γ -4706, γ -5847, γ -7441, γ -7444, γ -7843, γ -8057, γ -7887, γ -7939, γ -7940, γ -7945, γ -4237, γ -7969, γ -7968	0,339-0,779	0,070-0,186
43	Antitumor: γ -4835, γ -3842, γ -3952, γ -4237A, γ -4249A, γ -4543, γ -6575, γ -6560, γ -3427, γ -3947, γ -3948, γ -3960, γ -4530, γ -4704, γ -4705, γ -4706, γ -3947, γ -7435, γ -7434, γ -7937, γ -7939, γ -3825	0,200-0,269	0,041-0,090
44	Anti-spasmodic, papaverine-like activity: γ -4835, γ -6236, γ -6574, γ -3427, γ -3428, γ -3947, γ -3948, γ -3960, γ -3961, γ -4530, γ -4704, γ -4705, γ -4706, γ -4707, γ -5856, γ -5857, γ -5868, γ -7434, γ -7435, γ -7444, γ -7846, γ -7939, γ -7943	0,340-0,696	0,004-0,041

and arterioles. The reduced venous flow to the heart and systemic vascular resistance may contribute to reducing pre- and postload on the myocardium, improve the functional activity of the heart, reducing myocardial oxygen necessity, reduce blood pressure and dilate blood vessels of muscles and kidneys. Antihypertensive ($P_a = 0,273-0,350$), antispastic, papaverine-like activities ($P_a = 0,231-0,389$), anti-ischemic and cerebral ($P_a=0,565-0,937$) activity respectively for compounds γ -5847, γ -5964, γ -5968, γ -7434, γ -7435, γ -7437E, γ -7440, γ -7441, γ -7443, γ -7444 have been predicted. For substituted and fused derivatives of methylxanthine the bronchodilatory activity ($P_a = 0,140-0,237$) has also been predicted.

For the tested substances γ -4832, γ -3952, γ -4238, γ -4543, γ -3961, γ -4530, γ -4704, γ -5871, γ -7992, γ -7993, γ -7997, γ -7998,

γ -7999, γ -8090, γ -6540 the alpha adrenoreceptor inhibitory activity has been predicted, the P_a has ranged from 0.080 to 0.209 and the activity of vascular and breathing centers is increased ($P_a = 0.513-0.878$). For most compounds – γ -4832, γ -6622, γ -3842, γ -3952, γ -4249, γ -4237, γ -4238, γ -4543, γ -5132, γ -6574, γ -6575, γ -6560, γ -6562, γ -3427, γ -3428, γ -3947, γ -3948, γ -3960, γ -3961, γ -4530, γ -4704, γ -4705, γ -4706, γ -4707, γ -5871, γ -7435, γ -7992, γ -7994, γ -7995, γ -7997, γ -7998, γ -7999 – the feasibility of their use for the treatment of neurogenic pain has been predicted ($P_a = 0.306-0.508$).

The tested compounds γ -4853, γ -6622, γ -3842, γ -3952, γ -4237, γ -4249, γ -6236, γ -6237, γ -6574, γ -6560, γ -3427, γ -3428, γ -3947, γ -3948, γ -4704, γ -4705, γ -4707, γ -5847, γ -5856, γ -5857, γ -5865, γ -5868, γ -7434, γ -7435, γ -7440, γ -7441, γ -7443, γ -7444,

γ -8107, γ -7998, γ -7999, γ -8090, γ -3825, γ -4237, γ -6387, γ -6728 (Pa = 0.503-0.680) can, probably, show a psychogenic influence on the function of the cerebral cortex and activate the mental and physical activities of the human body; they reduce reflex response time for stimulation of afferent receptors; they possess anxiolytic activity (Pa = 0.252-0.358), cause acceleration and increased respiratory excursions (Pa = 0.403-0.853); they expand bronchial tubes and act as bronchodilators (Pa = 0.140-0.237).

According to the computer prediction data, the most derivatives of substituted and fused methylxanthines have showed antagonism to interleukin-8 (Pa = 0.142-0.238), which indicates the presence of anti-inflammatory and analgesic activity of these substances.

Most derivatives of substituted and fused methylxanthines inhibit the activity of phosphodiesterase (Pa = 0.150-0.403), which leads to the cAMP and cGMP accumulation. The anti-histamine activity (Pa = 0.172-0.343) has also been predicted for the tested substances, as these substances can be used as antiallergic agents (Pa = 0.302-0.727) in various pathological conditions and allergic diseases.

The presence of antitumor activity within the range of Pa = 0.340-0.696 has been predicted for the following compounds: γ -4835, γ -3842, γ -3952, γ -4237, γ -4249, γ -4543, γ -6575, γ -6560, γ -3427, γ -3947, γ -3948, γ -3960, γ -4530, γ -4704, γ -4705, γ -4706, γ -3947, γ -7435, γ -7434, γ -7937, γ -7939, γ -3825. They may possess an antimetabolic action and can be used to fight cancer diseases.

Thus, taking into account the results of the computer prediction of biological activity spectra of substituted and fused methylxanthine derivatives using the PASS software, we have planned a pharmacological screening for the following types of pharmacological activities: diuretic, neurotropic, antihypoxic, analgesic, anti-inflammatory and metabolic.

Conclusions

1. By the computer prediction for substituted and fused methylxanthine derivatives it has been found that the highest diuretic activity (Pa = 0.815) belongs to the compound γ -6713 – pyrrolidine 1,7-dimethylimidazo[1,2-f]xanthinyl acetate.

2. The derivatives of substituted and fused methylxanthines present a promising group of compounds for the further synthesis and screening of new pharmacological biologically active substances with diuretic properties.

References

- Martynova NB, Filimonov DA, Poroykov VV. Komputernoe prognozirovanie spektra biologicheskoy aktivnosti nizkomolekulyarnykh peptidov i peptidomimetikov [Computer prognostication of the spectrum of biological activity of low-molecular peptids and peptids mimetiks]. *Bioorganicheskaya khimiya* [Bioorganic chemistry], 2000;26(5):330-339.
- Anzali S. Discriminating between drugs and nondrugs by Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS). *J. Med. Chem.* 2001;4(15):2432-2437.
- Filimonov DA, Poroykov VV. Srednyaya tochnost prognoza pri otsenke farmakologicheskikh effektiv ryada biologicheskikh aktivnykh veshchestv s pomoshchyu sistemy PASS [An average accuracy of the prognosis at the estimation of pharmacological effects of a number of bioactive substances by means of the system PASS]. *Voprosy med. Khimii* [The issues of medical chemistry]. 1997;43:41-57.
- Glouizova TA, Filimonov DA, Lagutin AA, et al. Testirovanie komputernoy sistemy dlya predskazaniya biologicheskoy aktivnosti PASS na vyborke novykh khimicheskikh soedineniy [Testing of the computer system for the prediction of biological activity of PASS on the selection of new compounds]. *Khim.-Pharm. zhurnal.* 1998;32(12):32-39.
- Poroykov VV, Filimonov DA. Instruktsiya dlya chlenov assotsiatsii polzovateley PASS po popolneniyu obuchayushchey vyborke [Instruction for the members of the association of PASS users on the completion of the teaching selection materials]. M., 2002;40.
- Lagutin AA, Filimonov DA, Poroykov VV. Komputernyy poisk potentsialnykh antigipertenzivnykh soedineniy kombinirovannogo deystviya [Computer search of potential antihypertension compounds of the combined action]. *Khim.-Pharm. zhurnal.* 2001;35(7):28-34.
- Filimonov D. Chemical similarity assessment through multilevel neighborhoods of atoms: definition and comparison with the other descriptors. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2009;4:666-670.
- Poroykov VV. Komputernoe predskazanie biologicheskoy aktivnosti veshchestv: predely vozmozhnogo [Computer prediction of the biological activity of substances: limits of the possible]. *Khimiya v Rossii* [Chemistry in Russia]. 1999;2:8-12.
- Poroykov VV. Top 200 medicines: can new actions be discovered through computer-aided prediction? SAR and QSAR in Environmental Research. 2004;12(4):327-344.
- Poroykov VV. Komputernyy prognoz biologicheskoy aktivnosti khimicheskikh soedineniy kak osnova dlya poiska i optimizatsii bazovykh struktur novykh lekarstv. V sb. Azotistye geterostyky i alkaloidy [Computer prognosis of the biological activity of chemical compounds as a basis for a search and optimization of basic structures of new medications. In the compendium Nitrogenous Heterocycles and Alkaloids]. Moskva: Iridium-press, 2001;1:123-129.
- Poroykov VV. Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads. In: Rational Approaches to Drug Design, Eds. H.-D. Holtje, W. Sippl. Barcelona: Prous Science, 2005;403-407.
- Filimonov DA, Poroykov VV. Komputernaya otsenka svoystv khimicheskikh soedineniy s pomoshchyu sistemy PASS [Computer estimation of the properties of chemical compounds by means of the system PASS]. *Khim.-Pharm. zhurnal.* 1998;32:32-39.

Role of kidney, ureter, and bladder radiography and intravenous urography in the multimodal diagnostics of complicated nephrolithiasis

E. Ceban

Department of Urology and Surgical Nephrology
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova
Corresponding author: emil_ceban@yahoo.com. Manuscript received October 01, 2013; accepted December 02, 2013

Abstract

Kidney stone disease is in the third place of the lethal causes in patients with urological pathologies. For the last years in Moldova the number of nephrectomies has obviously increased because of complicated and infected kidney stones. The aim of this study is to evaluate the sensitivity and specificity of such radiological methods as kidney, ureter, bladder (KUB) radiography and intravenous urography (IVU) in the multimodal diagnosis of complicated urolithiasis. A total of 1031 patients with complicated nephrolithiasis have been enrolled in the trial, where 3373 basic imaging procedures for diagnostic assessment have been made, on average – 3,3 investigations per patient. The contemporary methods of treatment compared to the traditional ones have requested on average more investigations: 3.7 ± 0.12 versus 3.22 ± 0.09 , ($p < 0.05$). The IVU is associated with a significant increase in sensitivity and specificity in the diagnosis and evaluation of urolithiasis compared to the KUB radiography. Also, this diagnostic method has a superior sensitivity in the detection of pathological changes compared to ultrasound. The IVU provides valuable information about diagnostic characteristics of kidney stones, but also has some disadvantages such as variability in the diagnostic values depending on the preparation of the patient for the investigation (the visualization is hampered due to abdominal bloating), the risk of the adverse effects from the introduction of a contrast substance, limited application for the patients with renal colic and kidney failure. The IVU method may be recommended in the cases when the management of patients depends on the functioning of affected kidneys, or when the computer tomography is not accessible.

Key words: complicated urolithiasis, urography, contemporary methods of diagnosis.

Rolul radiografiei de ansamblu și urografiei intravenoase în diagnosticul multimodal al nefrolitiazii complicate

Introducere

Litiază renală (LR) este una din cele mai frecvente patologii din structura maladiilor urologice și se depistează la aproximativ 1-3% din populația generală [1, 2]. Este binecunoscut faptul că urolitiază afectează preponderent persoanele de vârstă productivă, fiind foarte rar întâlnită la bătrâni și copii, având o frecvență de peste 70% la pacienții de 20-50 de ani, fapt care duce la pierderea capacității de muncă [4, 6]. Conform datelor unor autori [3, 5], 8,9% dintre bărbați și 3,2% dintre femei, pe parcursul vieții suportă urolitiază.

În prezent, în țările înalt dezvoltate, 400 de mii de persoane din 10 milioane suferă de LR. Anual, se înregistrează 85000 de cazuri noi de LR, la 62 000 boala purtând un caracter recidivant [7]. Prevalența mondială este estimată la 1-5%, în țările dezvoltate – 2-13% (cu o variație foarte mare de la țară la țară), în cele în curs de dezvoltare – 0,5-1%. Probabilitatea generală a populației de a dezvolta calculi diferă în diverse părți ale lumii: 1-5% în Asia, 5-9% în Europa, 13% în America de Nord. Incidența anuală a urolitiazii este de aproximativ 0,1-0,4% din populație (România, Republica Moldova) [11-15, 19, 20].

Litiază reduce durata medie de viață de la 5 până la 20% din bolnavi, iar recidivele sunt depistate în 50-67% cazuri [6, 8, 9, 15]. Dacă până în 2005, urolitiază se clasa pe locul trei după patologiiile inflamatorii și adenomul de prostată, actualmente în Republica Moldova, această maladie este pe primul loc în structura maladiilor urologice [19, 20].

Potrivit datelor Institutului de Urologie al Ministerului Sănătății al Federației Ruse, ponderea litiazii renale în structura generală a bolilor urologice este de 28,3-33,9% [8]. Majorarea

morbidității LR depășește semnificativ cheltuielile pentru tratamentul acesteia [10], iar pierderea temporară sau permanentă a capacității de muncă și a productivității muncii în consecința acestei boli rămâne a fi o problemă serioasă pentru medicina modernă [7, 10].

Litiază renală deține locul trei în structura cauzelor de deces al pacienților cu patologii urologice [16]. În 28,4% din cazurile de nefrectomii, acestea sunt cauzate de LR complicată care, dacă este bilaterală, se poate agrava cu complicații obstructive și insuficiență renală acută sau cronică [18]. În ultimii ani, a crescut vădit numărul de nefrectomii pe motiv de litiază complicată și infectată în Republica Moldova [14, 19, 20].

Ameliorarea diagnosticului reprezintă unul din cei trei piloni ai abordării strategice în optimizarea managementului litiazii renale deoarece permite o selectare diferențiată a pacienților pentru tratament ulterior, contribuind astfel la îmbunătățirea rezultatelor acestui tratament. De asemenea, metodele imagistice permit vizualizarea complicațiilor nefrolitiazii, ceea ce contribuie la perfecționarea implementării practice a algoritmului de conduită în fiecare caz concret, efectiv asigurând individualizarea actului medical.

Astfel, pot fi evidențiate metodologic două niveluri de apreciere a performanței unei metode imagistice în vederea optimizării conduitei unui pacient cu nefrolitiază. În primul rând, metoda diagnostică poate fi utilizată pentru caracterizarea morfo-funcțională a organului afectat (rinichii și căile urinare): dimensiunile, localizarea, forma, grosimea și densitatea parenchimului, modificarea sistemului calice-bazinet (deformația, dilatarea, hidronefroza), prezența com-

plicațiilor locale distructive, funcția renală). În continuare, se evidențiază semnele imagistice, care caracterizează direct litiaza renală: numărul, localizarea, dimensiunile și densitatea calculilor renali.

În final, eficacitatea fiecărei metode diagnostice poate fi evaluată în termeni unanim acceptați ai sensibilității și specificității, dar care sunt asociați, în acest studiu, cu semne imagistice concrete, special selectate pentru evaluarea litiazei renale. Determinarea existenței și caracterului raportului dintre metoda imagistică – semnul patologic depistat – modificarea în conduita pacientului permițând formularea recomandărilor cu crearea bazei științifice pentru optimizare strategică a managementului în litiaza renală.

Metodele de bază în stabilirea diagnosticului LR corali-forme complicate rămân cele radiologice [17, 18]. Problema cea mai importantă în utilizarea metodelor radiologice cu contrast este toleranța la substanțele de contrast și mai puțin important este prețul acestora. La introducerea intravasculară, factorul limitant principal este starea, care poartă numele convențional de „intoleranță la substanțele de contrast”. Aceasta se manifestă prin amețeli, greață, vărsături, senzație de căldură și, uneori, hipotonie ușoară. La majoritatea pacienților, aceste simptome dispar de sine stătător după stoparea introducerii preparatului radioopac și apar de aproximativ 4 ori mai frecvent atunci, când se utilizează soluțiile ionice în comparație cu cele ne-ionice. Problema nu este „intoleranță” în sine și consecințele ei care, de fapt, nici nu există, ci dificultățile în diagnosticarea stării căilor urinare care apar în urma eșuării urografiei excretorii intravenoase.

În literatura contemporană de specialitate, se menționează destul de des nefropatia, cauzată de introducerea intravenoasă a preparatelor radioopace [3, 5], însă această temă, cât n-ar fi de straniu, nu este actuală deoarece în cazul efectuării manoperei tehnologic corecte și asistenței terapeutice adecvate a procedurii respective, riscul dezvoltării afecțiunilor renale este minim. Pe parcursul ultimelor decenii, începând cu anii 60 ai sec. XX, s-au obținut succese considerabile în diagnosticarea și tratamentul pacienților cu LR. Progresul tehnologic a dus la implementarea în practica medicală a metodelor ultrasonografice și radionucleare de investigare, angiografiei renale, tomografiei computerizate ș.a., care au permis afirmarea LR, inclusiv a celei corali-forme, drept o unitate nosologică independentă, caracterizată prin specificitate etiologică, patogenică de formare a calculilor și evolutivă. Au fost perfecționate intervențiile chirurgicale deschise, metodele de litotritție extracorporală [7, 15, 16], este utilizată pe larg nefrolitotomia percutanată [11], se perfecționează permanent litotritția transuretrală de contact [13]. Progresele în tehnologia imagistică au permis facilitarea diagnosticării precoce a bolii, identificării și determinării dimensiunilor calculilor renali, a formei acestora, s-a optimizat aprecierea stării funcționale a rinichilor și alegerea tacticii pentru îndepărtarea calculilor. Cu toate acestea, în pofida unui studiu minuțios al diverselor aspecte ale LR și a implementării metodelor operaționale, se observă că metodele radiologice standard cum ar fi radiografia renovezicală simplă, sau de ansamblu și

urografia intravenoasă rămân metode de rutină, standarde și obligatorii, consecutive în diagnosticul nefrolitiazii.

Scopul studiului constă în aprecierea sensibilității și specificității metodelor radiologice cum ar fi radiografia de ansamblu a rinichilor și urografia intravenoasă în diagnosticul multimodal al urolitiazii complicate.

Material și metode

Studiul a inclus 1031 de pacienți cu nefrolitiază complicată, în perioada 2001-2012, tratați în clinicile de Urologie, fiind supuși diferitor metode de tratament.

Distribuția bolnavilor după baze clinice este prezentată în figura 1.

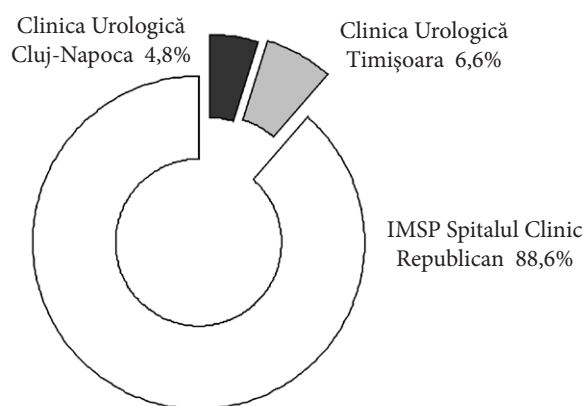


Fig. 1. Repartizarea pacienților conform instituției curative (%).

Informația clinică, diagnostică și curativă a pacienților, examinați în cadrul studiului dat, a fost totalizată în baze de date elaborate în Excel și Statistica 7, având drept scop prelucrarea ei statistică mai eficientă. Distribuția pacienților cu nefrolitiază, în funcție de metoda de tratament aplicat, este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților cu calculi renali în funcție de metoda și tratamentul aplicat

Metoda de tratament aplicată	Numărul de pacienți incluși în studiu	%
Litotritție cu unde de șoc	270	26,2
Nefrolitotomie percutană	68	6,6
Pielolitotomie laparoscopică	28	2,7
Pielolitotomie robotic-asistată	1	0,1
Pielolitotomie	420	40,7
Nefrolitotomie	120	11,6
Pielonefrolitotomie	9	0,9
Nefrectomie	68	6,6
Pacienți cu IRA/IRC	47	4,6
Total	1031	100

Datele prezentate reflectă ponderea diferitor metode de tratament, implementate în cadrul studiului științific actual. Totodată, informația din tabelul 1 demonstrează rata utilizării

diferitor metode de tratament în clinica urologică specializată din Republica Moldova, cu predominarea operațiilor deschise față de alte metode de tratament, la etapa actuală de dezvoltare a urologiei autohtone. De asemenea, trebuie menționată dezvoltarea IRA și IRC la peste 5% din pacienții cu litiază renală, ceea ce majorează semnificativ costul tratamentului, în special în cazul IRC terminale.

Figura 2 ilustrează repartizarea pacienților după componența gender. În lotul pacienților cercetați, din cei 1031 de bolnavi incluși în studiu, 472 (45,8%) au fost bărbați și 559 (54,2%) femei.

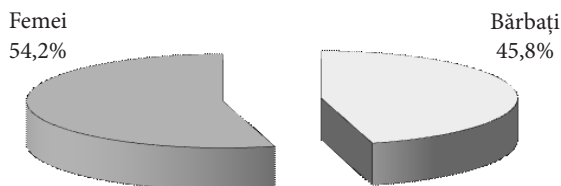


Fig. 2. Repartizarea pacienților după componența gender (%).

Vârsta medie a pacienților încadrați în studiu a fost de $51,23 \pm 2,34$ ani ($M \pm m$). Repartizarea bolnavilor înrolați în studiu este prezentată în tabelul 2. Au fost incluși 21,3% pacienți cu vârsta de 21-39 de ani, 58,3% bolnavi cu vârsta de 40-59 de ani și 20,4% persoane în vârstă de peste 60 de ani. Datele prezentate demonstrează faptul că majoritatea pacienților (89,6%) au fost în vârstă aptă de muncă, ceea ce încă o dată subliniază importanța medico-socială a problemei nefrolitiazeei, alterarea calității vieții persoanelor afectate și demonstrează rolul ratei înalte de invalidizare a pacienților cu această patologie (25,4%).

Tabelul 2

Repartizarea pacienților în funcție de sex și vârstă

Vârsta pacienților	Numărul pacienților		
	Bărbați Nr (%)	Femei Nr (%)	Total Nr (%)
18-39 de ani	126 (52,7%)	104 (47,3%)	220 (21,3%)
40-59 de ani	261 (43,4%)	340 (56,6%)	601 (58,3%)
Peste 60 de ani	85 (40,5%)	125 (59,5%)	210 (20,4%)
Total	472 (45,8%)	559 (54,2%)	1031 (100%)

Radiografia renovezicală simplă

Radiografia renovezicală simplă (RRVS), radiografia de ansamblu rinichi și radiografia abdominală pe gol – toate sunt sinonime, avându-se în vedere metoda radiologică, care se utilizează fie ca atare, fie ca etapă preliminară urografiei intravenoase. RRVS este metoda de primă intenție radiologică în urologie, care poate evalua poziția, forma, contururile și dimensiunile rinichilor. În diagnosticul contemporan multi-modal al urolitiazeei, ea apreciază existența, localizarea, numărul și dimensiunile calculilor radioopaci la nivelul aparatului renourinar, prezența eventualelor calcificări renale, ureterale sau în proiecția organelor renourinare.

În cadrul studiului, ea a fost efectuată la 930 (90,2%) pa-

cienți. Tipul tratamentului a condiționat un număr efectuat de radiografii care specifică acest tratament.

Urografia intravenoasă

Urografia intravenoasă (UIV) este metoda radiologică standard, care utilizează substanțele de contrast intravenoase iodate pentru a vizualiza aparatul urinar în ansamblu. Se injectează intravenos o substanță de contrast triiodată (omnipac, urografin, verografina, odiston etc.), o fiolă de 20 ml, 0,5-1 ml/kg greutate, într-o concentrație de 300 mg sau 350 mg/ml. Primul clișeu urografic se face la 5-7 minute de la injectare, următorul – la 12-15 minute și, respectiv, 25-30 de minute. Când funcția renală este normală, aproape 100% din substanța de contrast este excretată de rinichi. Substanțele de contrast iodate sunt excretate de rinichi prin filtrare glomerulară, fără a fi influențată de secreția sau reabsorbția tubulară renală. UIV este precedată obligatoriu de efectuarea RRVS.

Diagnosticul radiologic al litiazeei aparatului urinar se bazează, în cea mai mare măsură, pe UIV. Calcificările pot fi localizate la nivelul oricărui segment al aparatului renourinar. Existența lor nu este o consecință obligatorie a unei boli litiazice. Prezența unor calcificări cu sediul pe proiecția rinichilor sau a căilor urinare extrarenale poate semnifica existența unor procese patologice diverse. În funcție de structura chimică, calculii renoureterali sunt mai intens sau mai puțin vizibili radiologic.

Majoritatea calculilor sunt un amestec de oxalat și fosfat de calciu cu densitate mai mică. Calculii compuși din fosfat de calciu pur și din monohidrat sunt cei mai denși pe volum, fiind cei mai radioopaci. Acest lucru este important deoarece calculii puri de fosfat de calciu răspund mai puțin la ESWL decât ceilalți. Calculii cu conținut de oxalat dihidrat de calciu prezintă frecvent spiculi și sunt considerați fragili, de aceea sunt fragmentați ușor cu ESWL.

Calculii de struvită (amoniofosfat de magneziu) au o opacitate scăzută sau pot fi complet radiotransparenți. Acești calculi se formează parțial ca rezultat al infecțiilor cu bacterii, care secretă urează. Această enzimă determină alcalinizarea urinei, favorizând formarea de calculi. Prin creșterea lor, ei pot deveni ramificați, mulând arborele pielocaliceal. De regulă, ei cresc repede, luând forma sistemului pielo-caliceal, coraliformi, recidivează și sunt infectați. Fosfatul de calciu se poate depune peste struvită și astfel apar calculii stratificați.

Calculii de cistină nu conțin calciu și pot fi slab radioopaci. Ei sunt mult mai puțin opaci decât cei de calciu de aceeași dimensiuni și au o densitate omogenă, fiind netezi, mici și multipli. Nu sunt fragmentați ușor la ESWL și sunt considerați cei mai puțin fragili calculi ai tractului urinar, astfel de calculi întâlnindu-se mai rar.

Calculii radioopaci sunt ușor detectabili la RRVS. La formarea lor, calculii iau forma conținutului sistemului pielocaliceal. Din această cauză, calculii cu localizare bazinetală iau forma, mai mult sau mai puțin exactă, a bazinetului cu prelungiri în tijele caliceale. Calculii mici, cu sediul în calice, au o formă rotundă sau rotund-ovalară. Calculii pot fi unici sau multipli.

Calculii renali multipli pot, prin creșterea lor în dimensiune, să conflueze. Aceștia sunt calculii renali, cunoscuți sub

denumirea de calculi coraliformi. Structura calculilor este, de obicei, omogenă. Există și calculi cu structură stratificată. UIV precizează sediul calculilor, existența și gradul de obstrucție determinat de aceștia. Pe UIV calculii determină o lacună cu contur regulat. Lacuna reproduce forma calculilor și ajută la stabilirea dimensiunilor acestora. Dilatația căilor urinare permite stabilirea gradului de obstrucție.

Literatura de specialitate atestă faptul că circa 10% din calculi sunt radiotransparenți pe RRVS și nu pot fi detectați prin această metodă. Acești calculi sunt formați din acid uric sau xantină, având matrice nemineralizată, necalcică. Dacă există o suspiciune de litiază urinară, confirmată prin clinica respectivă, cu o RRVS normală (negativă), în lipsa ecografiei în studiul nostru am practicat aplicarea UIV. Această metodă a confirmat indirect prezența calculilor radiotransparenți. Imaginea arată ca un defect de umplere, o lacună care reproduce forma calculului, dă dimensiunea lui și stabilește gradul de obstrucție.

Urografia a fost efectuată la 934 (90,6%) pacienți, fiind mai semnificativă în cazul prezenței calculilor radiotransparenți, aprecierea gradului de hidronefroză, nivelului de obstrucție și afectarea funcției renale.

Rezultate și discuții

Radiografia de ansamblu și excretorie sunt metode de diagnostic obligatorii în urolitiază. Rezultatele examinării roentghenologice, efectuate în studiul actual, sunt elucidate în tabelul 3.

Rezultatele obținute atestă că RRVS a fost efectuată în 930 de cazuri și a variat de la 73,3%, aplicată în metoda de tratament prin ESWL, 95,5% în pielolitomiile deschise și până la 100% cazuri în celelalte metode de tratament.

Mai frecvent, au fost diagnosticați calculii unilaterali – 918 (89,4%), din ei: situați pe partea dreaptă – 414 (45,1%) și pe cea stângă 504 (54,9%) pacienți.

Calculii multipli Rg pozitivi, cu implicarea metodei date, au fost depistați mai rar la 208 (20,17%) pacienți, din rezultatele obținute – mai frecvent depistați pe partea dreaptă la 127 (12,3%) pacienți, pe partea stângă – la 81 (7,9%) pacienți.

Litiază coraliformă a fost depistată la 139 (13,48%) pacienți, dintre care la 87 (8,4%) pacienți – pe dreapta și la 52 (5,1%) pacienți – pe stânga.

La pacienții cu litiază coraliformă după RRVS, concomitent cu examinarea ultrasonografică, calculii au prezentat o

Tabelul 3

Metodele imagistice utilizate în dependență de metoda de tratament aplicată

Tratament aplicat	Metode imagistice		RRVS		Urografia i/v		Media investigațiilor la un pacient
	Nr	%	Nr	%	Nr	%	
ESWL (nr = 270)	198	73,3	246	91,1			3,21
NLP (nr = 68)	68	100	68	100			4,0
Pielolitomie laparoscopică (Nr = 28)	28	100	28	100			4,0
Pielolitomie robotic-asistată (Nr = 1)	1	100	1	100			4,0
Pielolitomie (Nr = 420)	401	95,5	386	91,9			3,2
Nefrolitomie (Nr = 120)	120	100	120	100			3,3
Pielonefrolitomie (Nr = 9)	9	100	9	100			3,0
Nefrectomie (Nr = 68)	68	100	64	94,1			2,8
Pacienți cu IR (Nr = 47)	37	78,7	12	25,5			4,0
Total investigații	930		934				
Total investigații/pacienți			3373/1031				3,3

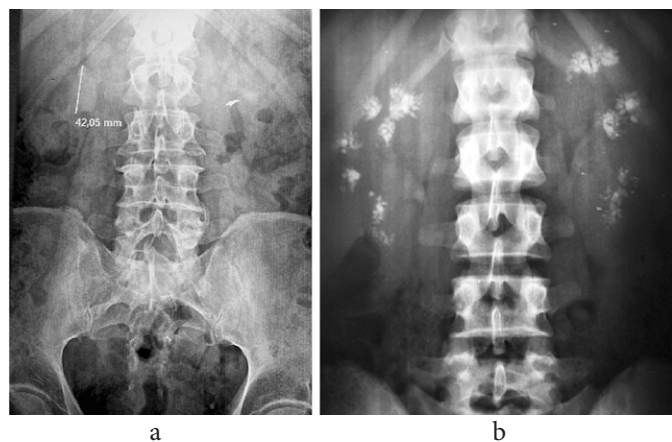


Fig. 3. Radiografie renovezicală simplă: a – calculi bilaterali slab roentgen pozitivi, b – nefrocalcinoză bilaterală.

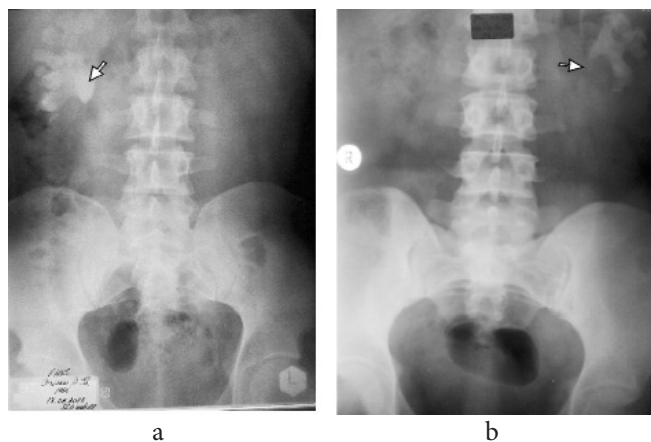


Fig. 4. Radiografie renovezicală simplă: calcul coraliform pe dreapta (a) și calcul coraliform pe stânga (b).

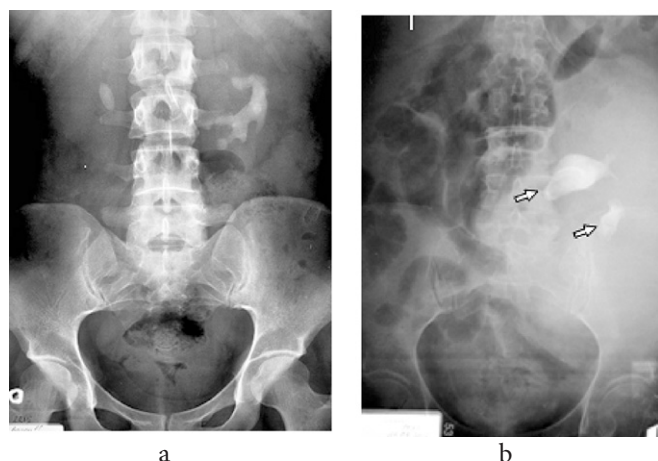


Fig. 5. Radiografie renovezicală simplă: a – Calculi renali bilateral într-o anomalie renală, rinichi “in potcoavă”, b – Calcul coraliform în rinichi sub formă de “L”.

umbră acustică clară, iar la 7 pacienți umbra ecogenă acustică a fost ne semnificativă, în aceste cazuri, urografia excretorie fiind indicată pentru stabilirea diagnosticului.

Forma calculilor urinari a fost ovală, triunghiulară, alungită, granulară, radiară, fuziformă, coraliformă.

Calculi roentgen pozitivi au fost depistați la 691 (67,0%) pacienți, slab vizibili la 151 (14,6%) pacienți și cei care nu s-au vizualizat (roentgen negativi) la 189 (18,4%) pacienți. Posibilitățile de diagnostic al urolitiazii cu ajutorul radiografiei de ansamblu sunt prezentate în figurile 3-5.

Dimensiunile și localizarea structurilor renale și calculul renal au fost apreciate intraoperator sau prin intermediul tomografiei computerizate (în cazuri, când au fost efectuate intervenții chirurgicale endoscopice sau miniinvasive – ex. pielolitomie laparoscopică și nefrolitomie percutană). Pentru aprecierea dimensiunilor prin intermediul radiografiei renovezicale simple a fost selectată valoarea-limită egală cu 0,3 cm. Localizarea renală a fost apreciată conform raporturilor scheletotopice convenționale. Localizarea calculului renal a fost determinată conform structurilor anatomice renale. Densitatea calculului a fost determinată în comparație cu intensitatea înaltă/medie/redușă, conform rezultatelor tomografiei computerizate.

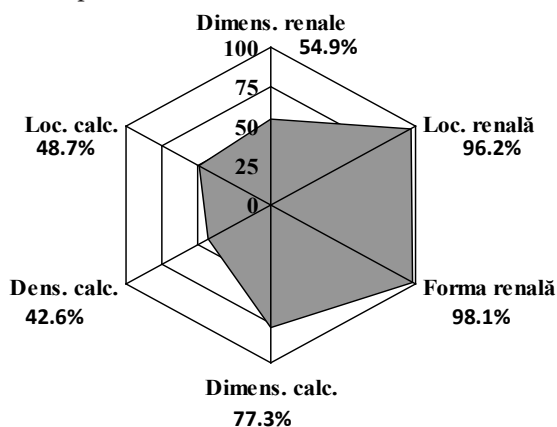


Fig. 6. Corectitudinea evaluării imagistice a calculului renal și rinichiului afectat conform radiografiei renovezicale simple.

Rezultatele obținute (fig. 6) demonstrează că radiografia renovezicală simplă determină corect localizarea scheletotopică a rinichiului (96,2%) și forma renală (98,1%), dar nu este suficient de sensibilă în caz de precizare a dimensiunilor renale (54,9%). Dimensiunile calculului au fost relativ corect determinate la 77,3% pacienți. Densitatea calculului, în genere, nu poate fi determinată corect prin radiografie renovezicală simplă (42,6%), ca și localizarea calculului renal (48,7%).

De asemenea, radiografia renovezicală simplă nu este capabilă să determine direct prezența a astfel de complicații ale litiazii renale cum ar fi pielonefrita cronică, hidronefroza, complicații purulente fiindcă structurile anatomice renale nu pot fi vizualizate prin intermediul acestei metode imagistice. Suplimentar, funcția renală nu poate fi apreciată prin metoda imagistică citată. Sensibilitatea și specificitatea radiografiei renovezicale simple în diagnosticul pozitiv al litiazii renale, în cadrul studiului actual, au constituit 64% și 82%, respectiv.

Urografia excretorie efectuată cu scop de evaluare a stării funcționale a rinichilor, detectarea, localizarea calculilor și gradul de obstrucție a căilor urinare a fost efectuată în lotul de studiu la 934 de pacienți, ceea ce a constituit 90,6%. Minima de aplicare a investigației s-a determinat în lotul pacienților cu litiază complicată cu IRA și IRC, unde metoda este neefectivă și chiar contraindicată. Ponderea maximă de utilizare a investigației în diagnosticul litiazii complicate au avut-o metodele chirurgicale clasice de tratament, urmate de NLP, care au necesitat confirmarea localizării calculilor, starea căilor urinare și, cel mai important, aprecierea funcției renale. Micșorarea funcției excretorii renale a fost depistată la 794 (77,0%) pacienți din studiu. Caracterul dereglărilor urodinamice în căile urinare superioare din cauza urolitiazii este prezentat în tabelul 4.

Tabelul 4

Dereglările urodinamice în căile urinare superioare în dependență de localizarea calculului

Localizarea calculului	Schimbări în căile urinare superioare			
	Hidrocalicoză		Pieloectazie	
	Abs	%	Abs	%
Calice renale	402	43,0	72	7,7
Bazinet renal	301	32,2	359	38,4
Joncțiune pieloureterală	58	6,2	141	15,1
Total	761	81,4	527	61,2

După cum se vede din tabelul 4, mai frecvent a fost depistată hidrocalicoza, în 761 (81,4%) și ectazia pielocaliceală 527 (61,2%) cazuri. Frecvența mărită a dereglărilor pasajului urinar, apreciat cu ajutorul UIV, se explică prin prezența unui număr impunător de calculi localizați în bazinetul renal. În dependență de forma anatomică a bazinetului renal, metoda aplicată a evidențiat următoarele rezultate: în 747 (72,5%) cazuri, pacienții au fost cu prezentare anatomică extrarenală și la 284 (27,5%) pacienți – cu bazinet intrarenal. Acest indice

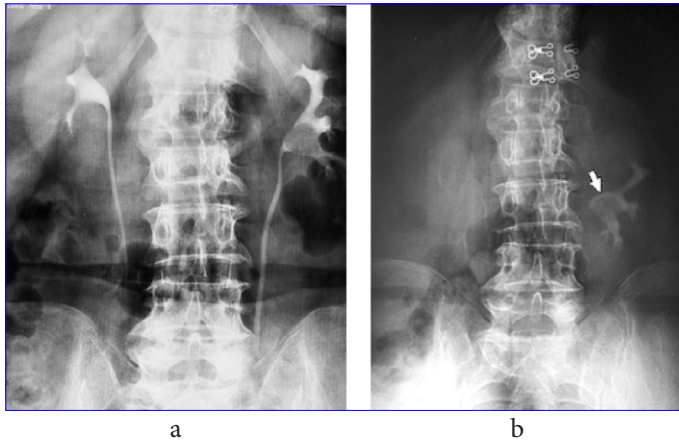


Fig. 7. Urografie intravenoasă: a – calcul renal roentgen negativ pe stânga, b – calcul roentgen negativ al unicului rinichi funcțional pe stânga. Nefroptoză gr. II pe stânga.

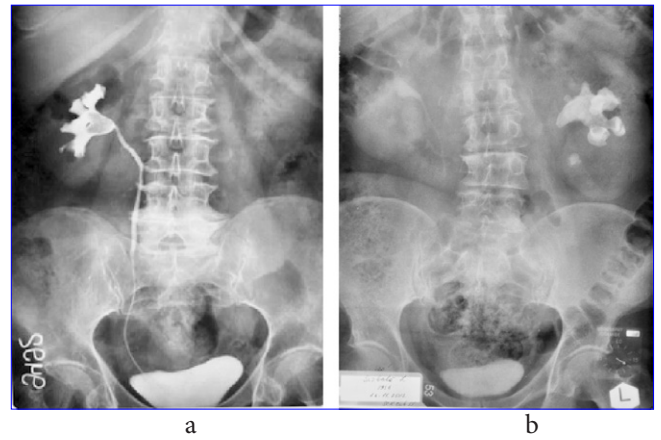


Fig. 8. Urografie intravenoasă: a – calcul roentgen negativ al unicului rinichi funcțional pe dreapta, b – calcul renal coraliform cu lipsă de funcție pe stânga.

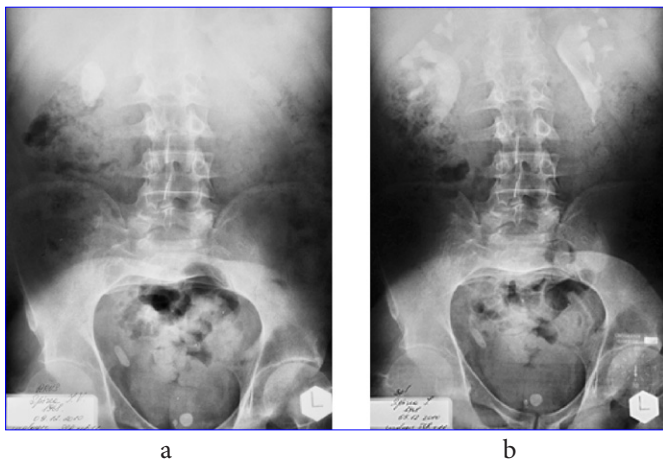


Fig. 9. Urografie intravenoasă: a – RRVS, b – UIV (30 min) la același pacient. Urolitiază multiplă. Calcul bazinetal și ureteral 1/3 inferioară pe dreapta. Hidronefroză gr. II bilaterală.

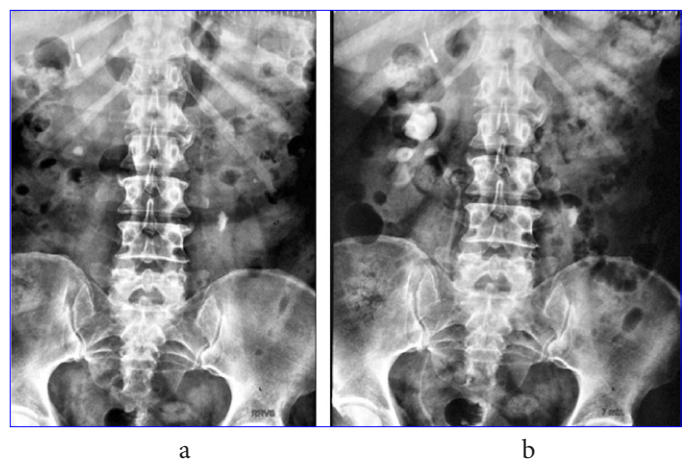


Fig. 10. Urografie intravenoasă: a – RRVS, b – UIV (7 min) același pacient. Urolitiază multiplă. Calcul coraliform pe dreapta slab-Rg-pozitiv. Calcul ureteral 1/3 medie pe stânga. Rinichi mut urografic pe stânga.

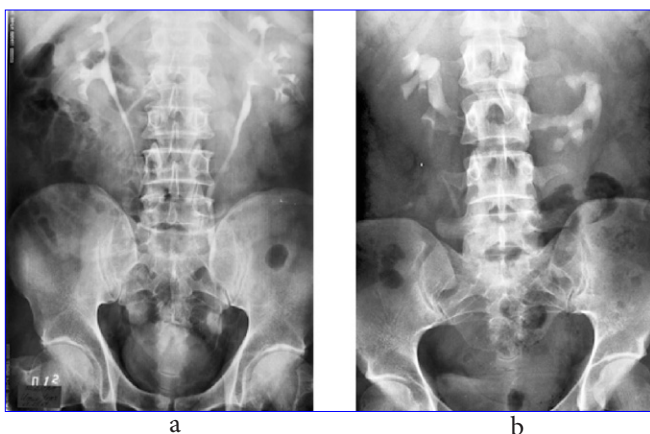


Fig. 11. Urografie intravenoasă: a – calcul renal pe stânga, sindromul Froyel bilateral, b – rinichi în potcoavă.

este foarte important pentru alegerea tacticii de tratament. Forma de bazinet extrarenal dă posibilități tehnice chirurgicale mult mai avantajoase și accesibile față de bazinetul intrarenal. La 31 (3,1%) pacienți implicați în studiu, la care

a fost aplicată UIV, au fost depistate reacții de intoleranță la preparatele de contrast.

Posibilitățile de diagnostic al urolitiazii cu ajutorul urografiei excretorii sunt prezentate în imaginile de mai jos (fig. 7-11).

În evaluarea corectitudinii dimensiunilor și localizării rinichiului, structurilor renale anatomice și litiazei renale au fost utilizate aceleași criterii ca și pentru radiografia renovezicală simplă. Funcția renală, conform urografiei intravenoase, a fost raportată la rezultatele modificărilor funcției renale în perioada postoperatorie: ameliorarea funcției renale în perioada postoperatorie a sugerat scăderea funcției renale în perioada preoperatorie. Localizarea rinichiului și calculului renal au fost apreciate intraoperator. Ca și în cazul radiografiei renovezicale simple, densitatea calculului renal a fost determinată în comparație cu intensitatea înaltă/medie/redușă conform rezultatelor tomografiei computerizate.

Datele studiului statistic confirmă că urografia intravenoasă este superioară radiografiei renovezicale în ceea ce privește determinarea dimensiunilor renale (85,1% versus 54,9%) (934

și 930 de cazuri studiate, respectiv) ($p < 0,01$). Localizarea rinichiului afectat (98,5% *versus* 96,2%) și forma lui (99,1% *versus* 98,1%) sunt la fel de corect apreciate prin ambele metode ($p > 0,05$). Suplimentar, la metoda radiologică descrise mai sus, urografia intravenoasă poate determina corect grosimea parenchimului renal (69,8%) și un atare semn al pielonefritii cronice secundare, care a fost confirmat la 88,9% dintre pacienții investigați cu această metodă. Hidronefroza a fost corect indicată la 97,8% pacienți, funcția renală redusă – la 86,5% dintre pacienții investigați și dereglările urodinamice – la 82,5% bolnavi (fig. 12).

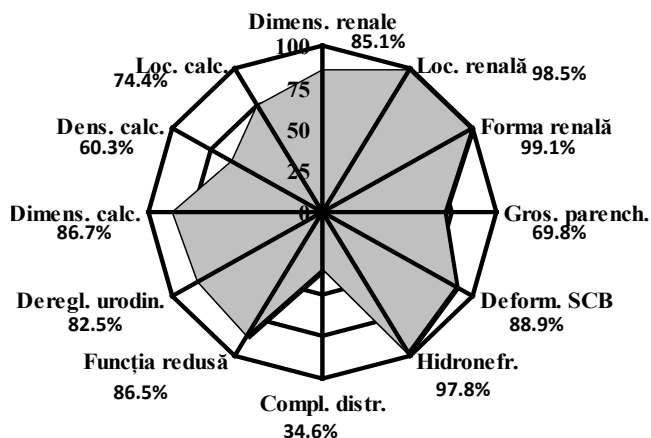


Fig. 12. Corectitudinea evaluării imagistice a calculului renal și rinichiului afectat, conform urografiei intravenoase.

În schimb, complicațiile distructive au fost depistate numai la 34,6% pacienți. De asemenea, urografia intravenoasă a fost mai corectă în determinarea dimensiunilor și localizării calculilor renali. Sensibilitatea și specificitatea urografiei intravenoase în diagnosticul pozitiv al litiazei renale în cadrul studiului actual au constituit 85% și 92,5%, respectiv.

Concluzii

Metodele imagistice de diagnostic (RRVS, UIV) sunt de elecție în aprecierea nefrolitiazii complicate. Pacienților înrolați în studiu li s-au efectuat 3373 de procedee imagistice în evaluarea diagnostică de bază, în medie – 3,3 investigații *per* pacient. Metodele contemporane de tratament, care necesită pentru aplicare practică o precizie diagnostică mai înaltă față de cele clasice, au solicitat în medie mai multe investigații imagistice: $3,7 \pm 0,12$ *versus* $3,22 \pm 0,09$ ($p < 0,05$).

În pofida faptului că radiografia renovezică simplă este prima metodă imagistică, care a fost utilizată în diagnosticul litiazei renale, această modalitate diagnostică își păstrează importanța și în condiții contemporane datorită sensibilității mai înalte față de ultrasonografie. În același timp, specificitatea acestei metode imagistice este mai mică în comparație cu alte metode din cauza dificultăților de diagnostic diferențial cu patologii extraurinară (ex. fleboliți, calcinate ș.a.) și imposibilității diagnosticului pozitiv al calculilor renali roentgen-negativi. Radiografia renovezică simplă nu este informativă referitor la modificările structurilor anatomice renale, cu excepția schimbărilor extrem de avansate și, ast-

fel, nu poate fi recomandată pentru precizare diagnostică a complicațiilor litiazei renale. Accesibilitatea acestei metode contribuie la recomandarea ei, de rând cu ultrasonografia, în evaluarea inițială a pacienților cu litiază renală suspectată, inclusiv în colica renală. Urografia intravenoasă este asociată cu o creștere semnificativă a sensibilității și specificității în diagnosticul pozitiv și o evaluare a litiazei renale vizavi de radiografia renovezică simplă. De asemenea, această metodă diagnostică este superioară ultrasonografiei privind sensibilitatea față de modificările patologice depistate. Datorită asigurării informației prețioase despre structura și funcția renală, precum și caracteristicilor litiazei renale, această opțiune diagnostică este, în general, accesibilă pentru implementare la nivelul clinicilor specializate, dar are și unele dezavantaje, inclusiv: variabilitatea valorii diagnostice în funcție de pregătirea pacientului pentru investigație (vizualizarea este împiedicată de balonarea abdominală), riscul efectelor adverse la introducerea contrastului, aplicare limitată la pacienții cu colică renală și insuficiență renală. Această metodă poate fi recomandată în cazuri, când conduita pacienților depinde de prezența funcției rinichiului afectat și atunci, când efectuarea tomografiei computerizate este limitată datorită accesibilității generale sau financiare reduse.

References

- Hesse AT, Tiselius H-G, Siener R, et al. Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence. 3rd ed. Basel: S. Karger AG, 2009.
- Lopatkin NA. Rukovodstvo po urologii [A guide on urology]. M.: Meditsina, 1998;155-265;693-762.
- Tanago E, Makanincha Dj. Urologiya po Donaldu Smitu [Urology according to Donald Smith]. Moskva: Praktika, 2005;287-325.
- Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, et al. Working Party on Lithiasis, Health Care Office, European Association of Urology Guidelines on Urolithiasis. *Eur Urol.* 2001;40:362-371.
- Geavlete P, Georgescu D, Muțescu R. Litiaza urinară (Noțiuni generale). In: *Tratat de Urologie.* (sub red. I. Sinescu, G. Gluck) [Urine lithiasis (General definitions)]. In: *Treatise on Urology.* (Ed. by I. Andrey, G. Gluck). Bucuresti: Editura Medicala, 2009;1025-1089.
- Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al. Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol.* 2007;52(6):1610-31.
- Tiselius HG. Etiology and investigation of stone disease. *Eur. Urol.* 1998;33(1):1-7.
- Tiktinskiy OL, Aleksandrov VP. Mochekamennaya bolezn [Kidney stone disease]. SPb: Piter, 2000;346.
- Pearle MS, Asplin JR, Coe FL, et al. Medical management of urolithiasis. In: 2nd International Consultation on Stone Disease. Health Publications. 2008;57-84.
- Straub M, Strohmaier WL, Berg W, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus Concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol.* 2005;23(5):309-23.
- Boja R. Chirurgia percutanată reno-ureterală [Percutaneous reno-ureter surgery]. Constanța: Leda și Muntenia, 2000;246-272.
- Coman I, Duca S. Chirurgia urologica laparoscopica [Urologic laparoscopic surgery]. Cluj- Napoca: Ed. UMF, 2002.
- Golea O, Oșan V, Simion C. Ureteroscopia retrogradă rigidă în terapia calculilor ureterului terminal [Retrograde rigid ureteroscopy in the therapy of stones in the terminal ureter], post-ESWL esuat/complicat. *Rev Rom Urol.* 2002;1:57-66.
- Ceban E. Tratatul diferențial al calculilor ureterali: Teza de doctor în științe medicale [Differential treatment of ureter stones: Dissertation of doctor of Medical Sciences]. USMF "N. Testemițanu". Chișinău, 2003;3-40.

15. Geavlete P. Optimizing shock wave lithotripsy in the 21st century: Editorial Comment. *Eur. Urol.* 2007;52(2):352-3.
16. Chaussy C, Schmiedt E. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *J Urol.* 2002;167(5):1957-60.
17. Picramenos D. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Renal Stones in Children. *Urologia Internationalis.* 1996;56(2).
18. Lam HS, Lingeman JE, Barron M, et al. Staghorn calculi: analysis of treatment results between initial percutaneous nephrostolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy with reference to surface area. *J Urol.* 1992;147(5):1219.
19. Ceban E. Aspecte contemporane ale tratamentului modern al litiazei renale complicate [Contemporary aspects of modern treatment of complex urolithiasis]. *Curierul Medical.* 2012; 330(6):64-74.
20. Ceban E. The treatment of the reno-ureteral calculi by extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL). *J Med Life.* 2012;5(2):133-138.

Demographical characteristics of pregnant women at embryo-fetal malformation risk

*H. Capros, V. Friptu, E. Halabudenco, M. Sprincean, N. Barbova

Department of Gynecology and Obstetrics, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Institute of Mother and Child, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: caprosnatalia@yahoo.com. Manuscript received September 24, 2013; accepted December 02, 2013

Abstract

The aim of the study is to assess the demographic characteristics of pregnant women at risk of embryo-fetal malformations in I and II trimesters of pregnancy. The study included 1203 pregnant women at embryo-fetal malformation risk in the I and II trimesters of pregnancy, who were directed to the consultation to the National Centre of Reproductive Health and Medical Genetics in Moldova in 2009-2011. The pregnant women involved in the study have as expressed the informed consent. All pregnant women have been the native residents of the Republic of Moldova. The selection criteria of pregnant women at risk were follows: advanced maternal age (older than or equal to 35 years old), pathological obstetric and family history. The majority of pregnant women at risk of embryo-fetal malformations have been found mostly in the cities – Chisinau (54.4%), Balti (6.2%), Orhei (1.8%), Tiraspol (2.8%) – compared to rural districts – Ialoveni (1.8%) and Causeni (1.3%). Most pregnant women were from the central zone of the Republic of Moldova compared to the north zone, Transdnestrian region and the south zone (62.7% vs 14.8%, 11.8% and 10.7% respectively). The analysis results of the antenatal diagnosis of the women in the study determined the presence of the following risk factors of embryo-fetal malformations, listed in the decreasing order: an advanced maternal age over 35 years old – in 52.5% of pregnant women, pathological personal history – in 12.3%, pathological obstetric history – in 4.3%, family history with abnormalities – in 4.7%, presence of occupation hazards – in 0.7% and the father's age over 40 years old – in 1.0% of cases.

Key words: embryo-fetal malformations, risk factors, pregnancy, demographics.

Caractere demografice la gravidele cu factori de risc de malformații embrio-fetale

Introducere

Pe parcursul ultimilor ani, în Republica Moldova și în alte țări, incidența copiilor cu malformații congenitale izolate și multiple înregistrează o tendință de creștere [1, 2]. Conform datelor Registrului Național al Malformațiilor Congenitale (CNSRGM), incidența malformațiilor congenitale și a anomaliiilor cromozomiale la 1000 de nou născuți, în perioada 2009-2010, a înregistrat o medie de 17,8 [3-6]. În structura cauzelor mortalității infantile, malformațiile congenitale se plasează pe al doilea loc, constituind 25,2-32,1% din numărul total al copiilor de până la un an de viață [7, 8]. Malformațiile congenitale reprezintă o cauză importantă a morbidității copiilor. Bolnavii cu astfel de patologii ocupă aproximativ 30% de paturi în staționările pentru copiii de toate profilurile [9, 10].

Scop: evaluarea caracterelor demografice ale gravidelor cu risc de malformații embrio-fetale în trimestrele I și II de sarcină.

Material și metode

În studiu au fost incluse 1203 de gestante cu risc de malformații embrio-fetale (MEF) în trimestrul I și II de sarcină, îndreptate pentru consult în Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală din Republica Moldova, în perioada 2009-2011. Gestantele au fost incluse în studiu în ordinea adresării, în baza consimțământului informat. Toate gravidele au fost native și rezidente în Republica Moldova. Dânsese prezentau o structură socio-economică și etnică comparabilă. Criteriile de selecție a gravidelor în grupul de risc au fost: vârsta maternă avansată (mai mare sau egală cu 35 de ani); femei cu anamneză obstetricală agravată (avorturi spontane recurente, născut mort, copii cu retard fizic și mental, sarcini stopate în evoluție, anembrionie, avorturi spontane, oligo- și polihidramnios în anamneză); prezența în familia părinților a unor copii cu malformații, retard psihic și fizic; cromozomopatii în antecedente, malformații evidente

biochimic sau ecografic; marcheri ecografici pentru aberații cromozomiale (translucență nucală crescută la ecografia de 11-13 + 6 săptămâni, definită ca valoare peste percentila 95 pentru vârsta gestațională, arteră ombilicală unică, higromă chistică, anomalii ecografice: cardiace, de sistem nervos central, renale, digestive și de perete abdominal, faciale, ale membrelor); nașterea copiilor cu defecte de tub neural, *spina bifida*; acțiunea radiației ionizante în timpul sarcinii; utilizarea unor remedii medicamentoase cu risc posibil de dezvoltare a MEF în perioada periconcepțională. Criterii de excludere: refuzul gravidei de participare în studiu.

În funcție de perioada cercetării, eșantionul total a fost divizat în următoarele loturi de referință: lotul I – gravidele evaluate în 2009 (n = 378), lotul II – gravidele evaluate în 2010 (n = 386) și lotul III – gravidele evaluate în 2011 (n = 439).

Rezultate și discuții

Eșantionul total a constituit 1203 de femei gravide, primipare 965 și 38 multipare, randomizate din grupul obstetrical de risc, care s-au adresat pentru consult medico-genetic în Centrul Național de Sănătate a Reproducerii, îndreptate de medicii de familie, conform programului UNIC al asigurării obligatorii de asistență medicală. Vârsta medie a gravidelor a fost de 33,4 ± 0,3 ani cu deviația statistică de 6,19. Vârsta minimală a gravidelor a fost de 15 ani, iar maximală – de 47 de ani. Remarcăm că valoarea de 35 de ani, care delimitează riscul de vârstă maternă avansată, se află aproape de mijlocul domeniului minim-maxim. De regulă, femeile din mediul rural au fost mai tinere, comparativ cu cele din mediul urban, respectiv 22,7 ± 0,2 și 34,8 ± 0,4 ani. Termenul sarcinii, la momentul adresării la specialistul genetician, a fost de la 10 săptămâni amenoree (SA) până la 22 SA (media 16 ± 5,2 SA).

Există o corelație între vârsta gestantei și riscul apariției unor malformații fetale. Acest fapt ne-a determinat să divizăm gravidele din cele două loturi de studiu conform criteriului de vârstă. Distribuția gravidelor pe intervale de 10 ani vârstă, evocă prevalența acestora la vârsta de 30-39 de ani – 55,7%, urmate de cele de 20-29 de ani (29,3%). Vârsta de < 20 de ani au avut-o numai 2,6%, iar 40-50 de ani – 9,0 % gravide (tab. 1).

Tabelul 1

Distribuția gravidelor pe intervale de 10 ani vârstă

Grupuri de vârstă	Lotul total (nr. gravide)	%	ES
< 20	20-29	30-39	40-50
19	353	670	161
2,6	29,3	55,7	9,0
0,36	1,31	1,43	0,98

Notă: n – numărul de paciente, ES – eroarea statistică.

Repartizarea gravidelor eșantionului total în funcție de vârstă cu pasul 5 ani, a evidențiat grupul de 35-39 de ani (37,3%), care a dominat distribuția, urmate de cele în vârstă de 25-29 de ani și 30-34 de ani.

Tabelul 2

Distribuția gravidelor pe intervale de 5 ani vârstă

Grupuri de vârstă	Lotul total (nr. gravide)	%	ES
15-19	12	1,0	0,29
20-24	128	10,6	0,89
25-29	217	18,0	1,11
30-34	214	17,8	1,10
35-39	449	37,3	1,39
40-45	179	14,9	1,03
> 45	4	0,3	0,17

Notă: n – numărul de gravide, ES – eroarea statistică.

În aceeași grupare pe clase de 5 ani, se observă grupurile de 25-29 de ani și 30-34 de ani, cu un număr de gravide de 217 (18,0%), respectiv, 214 (17,8%) gravide, care se situează pe planul doi în distribuție. Vârsta de 40-45 de ani au avut 14,9% gravide, 20-24 de ani – 10,6%, iar 15-19 ani – doar 1,0% din cazuri (tab. 2).

Astfel, distribuția gravidelor conform vârstei cu pasul 5 ani evocă concentrarea acestora la vârsta de 35-39 de ani (37,3% din eșantionul total), diferența fiind statistic semnificativă, comparativ cu gravidele din alte grupuri de vârstă (toate p < 0,001). Ponderea gravidelor în vârstă ≥ 5 ani a constituit 52,5% (632) și a predominat, comparativ cu cele în vârstă de până la 35 de ani 47,5% (571, p < 0,05). Se observă o diferență de 5,0% între proporțiile de gravide cu vârstă avansată, față de cele cu vârsta maternă sub 35 de ani (fig. 1). Nu se poate spune că vârsta de 35 de ani ar putea constitui un impediment în decizia cuplurilor de a avea un copil.

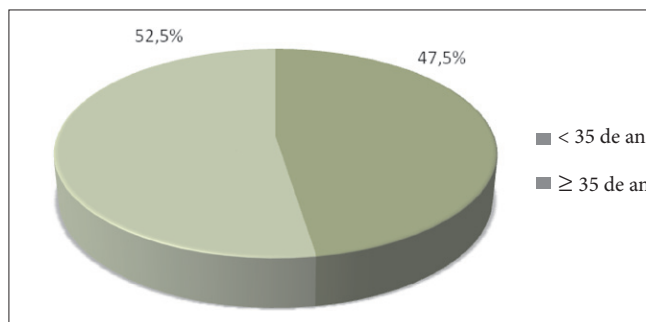


Fig. 1. Ponderea gravidelor eșantionului total conform grupurilor de vârstă.

Tabelul 3

Distribuția anuală a gravidelor cu vârsta sub 35 de ani

Lot total	Anii de studiu	Gravide cu vârstă sub 35 de ani (n)	(%)	P
Lot I	2009	161	42,6	0,001
Lot II	2010	208	53,9	0,001
Lot III	2011	202	46,0	0,05

Notă: n – numărul de gravide.

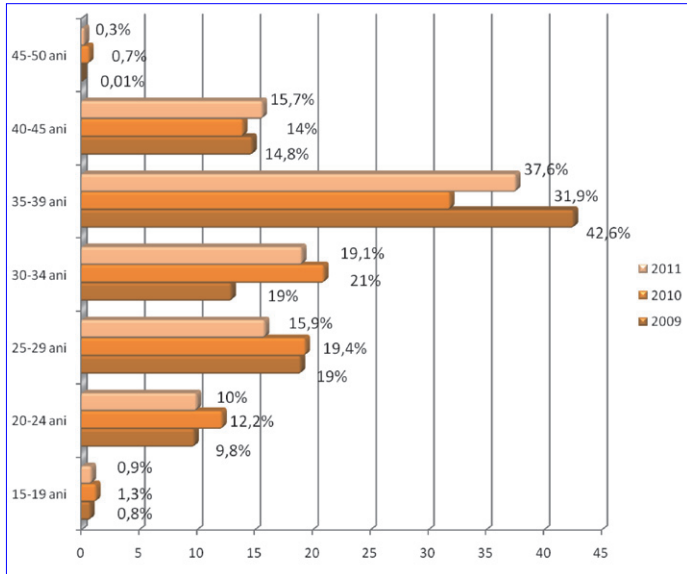


Fig. 2. Distribuția gravidelor eșantionului total conform grupurilor de vârstă cu pasul 5 ani.

Distribuția anuală a cazurilor evaluate conform vârstei de până la 35 de ani (tab. 3) a evidențiat faptul, că în 2010 au fost consultate mai multe gravide, comparativ cu 2009 (53,9% vs

42,6%; $p < 0,001$), care se poate argumenta prin accesibilitatea mai largă a gravidelor la investigațiile contemporane (tehnica FISH/tehnica amniocentezei).

Totodată, în 2011 s-a relevat scăderea ponderii nașterilor la femeile de până la 34 de ani – 46,0% din numărul total al gravidelor, față de 53,9% în 2010 (42,6% – în 2009) și este evidentă creșterea ponderii gravidelor de 35-39 de ani (37,9% vs 31,9%, $p < 0,05$) în 2011 (fig. 2).

Distribuția gravidelor eșantionului total conform reședinței (fig. 3) evocă predominarea femeilor din orașe (62,3% vs 27,7%; $p < 0,001$), predominant din Chișinău (53,3% din total), Bălți (4,5%), Tiraspol (3,5%), comparativ cu femeile provenite din zone rurale: raioanele Orhei (2,4%), Ialoveni (1,9%) și Căușeni (2,1%).

Majoritatea gravidelor au fost din zona de centru a RM, comparativ cu cele din zona de nord, din regiunea Transnistreană și cele din zona de sud (62,7% vs 14,8% și 11,8% și, respectiv, 10,7%; $p < 0,001$).

Aspecte anamnezice și factori de risc reproductiv al gravidelor evaluate

Analiza rezultatelor diagnosticului antenatal la gravidele din lotul total a stabilit prezența următorilor factori de risc de MEF, care au fost și indicații pentru efectuarea amniocentezei (tab. 4): antecedente patologice personale – 142 (12,3%) femei

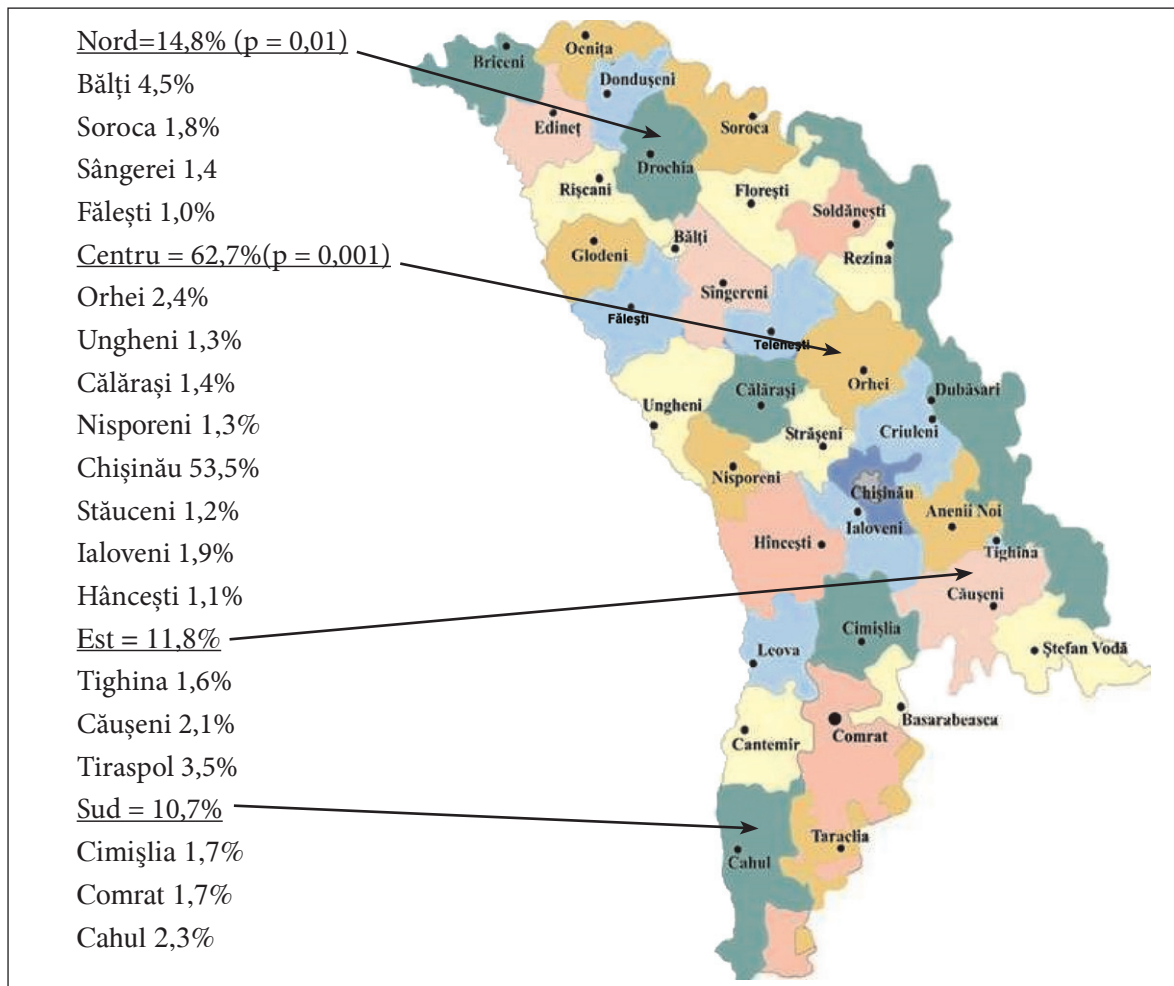


Fig. 3. Repartizarea gravidelor în funcție de localitate.

gravide, antecedente obstetricale – 49 (4,3%) și antecedente patologice familiale (prezența în familie a unor copii cu retard psihic și fizic, cromozomopatii diagnosticate în antecedente, cu malformații congenitale, defecte de tub neural, *spina bifida*) – 54 (4,7%) gravide.

Noxe profesionale au invocat 8 (0,7%) gravide; vârsta avansată a părinților: maternelă ≥ 35 de ani – 632 (52,5%) gravide, vârstă avansată paternă peste 40 de ani – în 11 (1,0%) cazuri. Utilizarea în timpul sarcinii a unor remedii medicamentoase cu risc posibil de dezvoltare a MEF a fost constatată la 44 (3,8%) gravide.

Tabelul 4

Distribuția gravidelor eșantionului total în funcție de prezența factorilor de risc

Factori determinanți	Lotul total (nr. gravide)	(%)	ES
Antecedente familiale	54	4,7	0,62
Antecedente obstetricale	49	4,3	0,59
Antecedente personale	142	12,3	0,97
Soți cosanguini	2	0,2	0,12
Noxe profesionale	8	0,7	0,24
Infecții suportate	23	2,0	0,41
Tratament utilizat	44	3,8	0,56
Vârsta maternă ≥ 35 de ani	632	52,5	1,47
Vârsta paternă ≥ 45 de ani	11	1,0	0,29

Notă: n – numărul de gravide, ES – eroarea statistică.

Expunerea la factori teratogeni exogeni, și anume, tratamentul medicamentos administrat în cursul sarcinii cu medicamente anticonvulsante s-a depistat la 4 (0,33%) gravide, antibacteriene, inclusiv din grupul macrolidelor – 25 (2,1%), sulfamide hipoglicemiante – 14 (1,2%), nicotină – 18 (1,5%) gravide și epilepsie – 4 (0,33%). Consumul de alcool a fost constatată la 3,2% gravide.

În ceea ce privește prezența patologiei materne putem constata că hipertensiunea arterială a fost relatată de 32 (2,7%) gravide, diabetul zaharat insulinodependent – de 18 (1,5%) gravide. Prezența bolilor materne infecțioase în perioada periconcepțională: infecția cu citomegalovirus, *Herpes virus* tip 2, rubeolă, toxoplasmoză, varicelă/zona zoster, parotidită epidemică în cursul primului trimestru de sarcină s-a constatată la 23 de gravide (1,9%).

Din studiul efectuat reiese, că doar 19% dintre gravide au administrat acid folic (400-800 μg/zi) înainte de conceperea sarcinii, 57% – în primul trimestru de sarcină și 24% de femei însărcinate nu au administrat acid folic în timpul gravidității pre- și postconcepțional.

Distribuția gravidelor conform factorilor de risc în anamneză și grupurilor de vârstă (tab. 5) a relevat predominarea antecedentelor personale și obstetricale la gravidele cu vârsta de peste 35 de ani (29,2%, p < 0,01), comparativ cu 22,3% cazuri de vârstă < 35 de ani. În funcție de vârsta soțului > 40 de ani, diferențe clare nu s-au înregistrat. Nu s-au atestat

diferențe nici pentru numărul de antecedente de sindrom Down și de sarcini stagnante în evoluție. Antecedentele de infecții virale acute au fost mai frecvente la gravidele de ≥ 35 de ani, comparativ cu cele mai tinere de 35 de ani (2,3% vs 0,9%, p < 0,05). Expunerea la noxe profesionale a fost evidențiată cu o egală frecvență la toate gravidele, indiferent de vârstă, dar ceva mai frecvent la gravidele de ≥ 35 de ani (0,9% vs 1,9%, p < 0,05).

Tabelul 5

Distribuția gravidelor conform intervalelor de vârstă și în funcție de prezența factorilor de risc

Indici	Vârsta maternă (ani)		P
	< 35 de ani	≥ 35 de ani	
	n = 571	n = 632	
	%	%	
Antecedente personale și obstetricale	22,3	29,2	< 0,01
Vârsta soțului > 40 de ani	1,8	1,9	> 0,05
Antecedente de sindrom Down	10,2	9,9	> 0,05
Tratament utilizat	5,8	7,5	= 0,05
Sarcini stagnante în evoluție	6,6	6,5	> 0,05
Infecții suportate	0,9	2,3	< 0,05
Noxe profesionale	0,7	1,9	< 0,05

Particularități demografice ale gravidelor din lotul I cu factori de risc de malformații embrio-fetale

Distribuția gravidelor lotului I (378 de gravide în 2009) pe intervale de 10 ani vârstă (tab. 6) a relevat predominarea femeilor în vârstă de 30-39 de ani (57,4%), urmate de cele în vârstă de 20-29 de ani (31,0%). Vârsta fertilă de < 20 de ani a fost constatată la doar 2,6% gravide, iar 41-50 de ani – 9,0% femei.

Tabelul 6

Distribuția gravidelor lotului I pe intervale de 10 ani vârstă

Grupuri de vârstă, ani	Lotul I (nr. gravide)	%	ES
< 20	20-29	30-39	40-50
10	117	217	34
2,6	31,0	57,4	9,0
0,83	2,38	2,54	1,47

Notă: n – numărul de gravide, ES – eroarea statistică.

Repartizarea gravidelor lotului I în funcție de vârstă cu pasul 5 ani (tab. 7) a evidențiat prevalența grupului de vârstă de 35-39 de ani (42,6%), urmate de cele de 25-29 de ani (19,0%), apoi 30-34 (13,0%) și 40-45 (14,8%) de ani. Vârsta de 20-24 de ani a fost atestată la numai 9,8% gravide, iar de 15-19 ani – 0,8% femei.

Tabelul 7

Distribuția gravidelor din lotul I pe intervale de 5 ani vârstă

Grupuri de vârstă	Lotul I (nr. gravide)	%	ES
15-19	3	0,8	0,46
20-24	37	9,8	1,53
25-29	72	19,0	2,02
30-34	49	13,0	1,73
35-39	161	42,6	2,54
40-45	56	14,8	1,83

Notă: n – numărul de gravide, ES – eroarea statistică.

Distribuția gravidelor din lotul I conform grupurilor de reședință denotă concentrarea acestora în orașele Chișinău, (57,6% din total), Bălți (3,2%), Orhei (1,6%) Tiraspol (3,5%), Ialoveni (1,3%) și Căușeni (2,7%). Majoritatea gravidelor au fost din zona de centru a RM, comparativ cu cele din nordul, estul și sudul republicii (61,2% vs 14,1% și 12,1% și, respectiv, 12,6%; $p < 0,001$).

Caractere anamnezice și factori de risc ai gravidelor din lotul I

Conform criteriilor de referire a gravidelor din lotul I la grupul de risc (tab. 8), s-a relevat prezența unui număr considerabil de factori de risc care au constituit argumente pentru amniocenteză. Cele mai frecvente adversități au fost antecedentele familiale de boli ereditare (21,2%); anamneza obstetricală agravată (13,2%) de avorturi spontane recurente, mort-născut, copii cu retard fizic și mental, sarcini stopate în evoluție, anembrionie, avorturi spontane în anamneză, oligo- și polihidramnios; antecedente personale (11,5%); vârstă avansată a părinților: maternă peste 35 de ani (46,4%), paternă peste 40 de ani (0,9%) și prezența în familie a unor copii cu malformații congenitale și cromozomopatii (9,6%).

Tabelul 8

Distribuția gravidelor din lotul I în funcție de prezența factorilor de risc

Factori determinanți	Lotul I (nr. gravide)	(%)	ES
Antecedente familiale	14	21,2	0,88
Antecedente obstetricale	10	13,2	0,77
Antecedente personale	39	11,5	1,74
Soți cosanguini	1	0,3	0,30
Noxe profesionale	1	0,3	0,30
Infecții suportate	1	0,3	0,30
Tratament utilizat	8	5,8	0,77
Vârsta maternă avansată	157	46,4	2,71
Vârsta paternă avansată	4	1,2	0,59

Notă: n – numărul de gravide, ES – eroarea statistică.

Tratament cu antibiotice sau alte preparate în primele luni de sarcină cu risc posibil de dezvoltare a MEF, în perioada periconcepțională a fost menționat de 5,8% gravide.

Particularități demografice ale gravidelor lotului II cu factori de risc de malformații embrio-fetale

Distribuția gravidelor lotului II (386 de gravide în 2010) conform grupurilor de vârstă cu pasul 10 ani a delimitat dominanța celor cu vârsta de 30-39 de ani (52,8%), urmate de cele de 20-29 de ani (31,6%). Vârsta de < 20 de ani a fost semnalată la doar 1,3% gravide, iar 40-50 de ani – 14,2% (tab. 9).

Tabelul 9

Distribuția gravidelor lotului II pe intervale de 10 ani vârstă

Grupuri de vârstă	Lotul II (nr. gravide)	%	ES
< 20	20-29	30-39	40-50
5	122	204	55
1,3	31,6	52,8	14,2
0,58	2,37	2,54	1,78

Notă: n – numărul de gravide, ES – eroarea statistică.

Repartizarea gravidelor lotului II în funcție de vârstă, cu pasul 5 ani (tab. 10) a evidențiat predominarea celor de 35-39 de ani (31,9%), urmate de cele în vârstă de 25-29 de ani (19,4%), apoi de grupul 30-34 de ani (21,0%) și 40-45 (14,0%). Vârsta de 20-24 de ani a fost atestată la numai 12,2% gravide, iar de 15-19 ani – 1,3%.

Tabelul 10

Distribuția gravidelor lotului II pe intervale de 5 ani vârstă

Grupuri de vârstă	Lotul II (nr. gravide)	%	ES
15-19	5	1,3	0,58
20-24	47	12,2	1,66
25-29	75	19,4	2,01
30-34	81	21,0	2,07
35-39	123	31,9	2,37
40-45	54	14,0	1,77

Notă: n – numărul de gravide, ES – eroarea statistică.

Distribuția gravidelor din lotul II conform reședinței, a depistat prevalarea acestora în orașele: Chișinău, (54,4% din total), Bălți (6,2%), Orhei (1,8%) Tiraspol (2,8%), Ialoveni (1,8%) și Căușeni (1,3%). Majoritatea gravidelor au fost din zona de centru a RM, comparativ cu cele din nordul, estul și cele din sudul republicii (63,6% vs 15,6%, 10,3% și, respectiv, 10,5%; $p < 0,001$).

Caractere anamnezice și factori de risc ai gravidelor din lotul II

Analiza criteriilor de referire a gravidelor în grupul de risc a relevat prezența unui număr considerabil de cauze.

Cel mai frecvent delimitate au fost antecedentele familiale de prezență a unor copii cu malformații, retard psihic și fizic, cu cromozomopatii (13,0%); anamneză obstetricală agravată

(13,5%) prin avorturi spontane recurente, mort-născut, copii cu retard fizic și mental, sarcini stopate în evoluție, anembrionie, avorturi spontane în anamneză, oligo- și polihidramnios, nașterea copiilor cu malformații congenitale, defecte de tub neural, *spina bifida*; antecedente personale (15,0%); vârsta avansată a părinților: maternă peste 35 de ani (58,0%), vârsta paternă peste 40 de ani (0,9%) și prezența în familie a unor copii cu retard psihic, fizic, cromozomopatii (9,6%).

Tabelul 11

Distribuția gravidelor lotului II în funcție de prezența factorilor de risc

Factori determinanți	Lotul I (nr. gravide)	(%)	ES
Antecedente familiale	21	13,0	1,73
Antecedente obstetricale	15	13,5	1,76
Antecedente personale	45	15,0	1,84
Noxe profesionale	6	9,0	1,47
Infecții suportate	6	10,9	1,61
Tratament utilizat	15	11,4	1,64
Vârsta maternă avansată	156	58,0	2,54
Vârsta paternă avansată	3	0,8	0,46

Notă: n – numărul de gravide, ES – eroarea statistică.

Utilizarea unor remedii medicamentoase cu potențial teratogen (aminoglicozide, tetracicline, tranchilizante, anti-epileptice, anticonvulsivante, antineoplazice și imunosupresante) și consumul de alcool în perioada periconcepțională a fost menționat de 11,4% gravide (tab. 11).

Caractere demografice ale gravidelor din lotul III cu factori de risc de malformații embrio-fetale

Distribuția gravidelor lotului III (439, anul 2011) pe intervale de 10 ani vârstă a evidențiat prezența majoritară a celor de 30-39 de ani – 56,7%, urmate de cele de 20-29 de ani (26,0%). Vârsta de < 20 de ani a fost atestată la doar 0,9% gravide, iar de 41-50 de ani – 16,4% gravide (tab. 12).

Tabelul 12

Distribuția gravidelor din lotul III pe intervale de 10 ani vârstă

Grupuri de vârstă, ani	Lotul III (nr. gravide)	%	ES
< 20	20-29	30-39	40-50
4	114	249	72
0,9	26,0	56,7	16,4
0,45	2,09	2,36	1,77

Distribuția gravidelor din lotul III în funcție de vârstă cu pasul 5 ani (tab. 13) a evidențiat concentrarea acestora de vârstă de 35-39 de ani (37,6% din lotul III), urmate de cele în vârstă de 30-34 de ani (19,1%), apoi 25-29 de ani (15,9%) și 40-45 de ani (15,7%).

Tabelul 13

Distribuția gravidelor din lotul III pe intervale de 5 ani vârstă

Grupuri de vârstă	Lotul III (nr. gravide)	%	ES
15-19	4	0,9	0,45
20-24	44	10,0	1,43
25-29	70	15,9	1,75
30-34	84	19,1	1,88
35-39	165	37,6	2,31
40-45	69	15,7	1,74
> 45	3	0,7	0,39

Notă: n – numărul de gravide, ES – eroarea statistică.

Vârsta de 20-24 de ani a fost constatată la numai 10,0% gravide, iar 15-19 ani – 0,9% și 45-50 de ani – 0,7%.

Distribuția gravidelor conform reședinței denotă concentrarea acestora în Chișinău, (48,5% din total), Bălți (4,1%), Orhei (3,6%) Tiraspol (3,0%), Ialoveni (2,5%) și Căușeni (2,7%). Majoritatea gravidelor au fost din zona de centru a RM, comparativ cu cele din nordul, estul și sudul țării (62,3% vs 14,2%, 12,4% și, respectiv, 11,1%; p < 0,001).

Caractere anamnezice și factori de risc ai gravidelor din lotul III

Analiza criteriilor de referire a gravidelor din lotul III (anul 2011) la grupul de risc a relevat prezența unui număr considerabil de cauze (tab. 14).

Tabelul 14

Distribuția gravidelor din lotul III în funcție de prezența factorilor de risc

Factori determinanți	Lotul III (nr. gravide)	(%)	ES
Antecedente familiale	19	12,3	0,32
Antecedente obstetricale	24	15,5	0,64
Antecedente personale	58	15,7	1,52
Soți cosanguini	1	0,2	0,23
Infecții suportate	16	13,5	0,46
Tratament suportat	11	11,0	0,75
Vârsta maternă avansată	202	71,1	2,34
Vârsta paternă avansată	4	0,9	0,46

Notă: n – numărul de gravide, ES – eroarea statistică.

Cel mai frecvent s-au relevat: antecedente familiale (12,3%); anamneză obstetricală agravată (15,5%) de avorturi spontane recurente, mort-născut, copii cu retard fizic și mental, sarcini stopate în evoluție, anembrionie, avorturi spontane în anamneză, oligo- și polihidramnios; antecedente personale (15,7%); vârstă avansată a părinților: maternă de peste 35 de ani (71,1%), paternă de peste 40 de ani (0,9%).

Infecții potențial teratogene (conform investigației TORCH) au suportat în antecedente 16 (13,5%) gravide, inclusiv 9 (2,2%) au indicat infecții repetate. Acest eveniment era re-

latat mai frecvent de gravidele în vârstă de peste 35 de ani: 15,8% vs 8,6% ($p < 0,001$). Reprezentanții loturilor II și III de studiu au invocat mai frecvent antecedente de infecții (12,5% vs 9,74%, $p < 0,001$). De menționat, că rata infecțiilor în anamneză crește concomitent cu vârsta gravidelor examinate, atingând nivelul maxim la vârsta de peste 40 de ani ($p < 0,01$).

Utilizarea unor remedii medicamentoase cu potențial teratogen (aminoglicozide, tetracicline, tranchilizante, anti-epileptice, anticonvulsivante, antineoplazice, imunosupresoare) și consumul de alcool în perioada periconcepțională a fost menționat de 5,8% gravide din lotul III.

Concluzii

Distribuția gravidelor conform reședinței a depistat prevalarea lor în orașele: Chișinău, (54,4% din total), Bălți (6,2%), Orhei (1,8%) Tiraspol (2,8%), Ialoveni (1,8%) și Căușeni (1,3%). Majoritatea gravidelor au fost din zona centru a RM, comparativ cu cele din zona de nord, din regiunea Transnistreană și cele din zona de sud (62,7% vs 14,8% și 11,8% și, respectiv, 10,7%).

Analiza rezultatelor diagnosticului antenatal la gravidele evaluate a stabilit prezența următorilor factori de risc de MEF, enumerați în ordine descrescând: vârsta maternă avansată de peste 35 de ani – 52,5%; antecedente personale patologice – 142 (12,3%) paciente; antecedente obstetricale – 49 (4,3%); antecedente familiale de MEF – 54 (4,7%), prezența noxelor profesionale – 8 (0,7%) și vârsta paternă de peste 40 de ani – 11 (1,0%) cazuri.

References

1. Bermejo-Sanchez E, Cuevas L, Amar E, et al. Amelia: A multi-center descriptive epidemiologic study in a large data set from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and

overview of the literature. *Am. J. of Med. Genetics Part C: Seminars in Med. Genetics*. 2011;157(4):288-304.

2. Nembhard W, Salemi J, Ethen M, et al. Mortality among infants with birth defects: joint effects of size at birth, gestational age and maternal race/ethnicity. *Birth Defects Research*. 2010;88:728-736.
3. Sprincean M, Barbova N, Strătilă M, et al. Consultul medico-genetic – aspecte descriptive ale profilaxiei malformațiilor congenitale la gravidele din grupul de risc. [Medico-genetic consultation – aspects of prevention of congenital malformations in women at risk]. *Buletin de Perinatologie [Bulletin of Perinatology]*. 2011;50(2):21-28.
4. Filipachi L. Reducerea mortalității copiilor: Aportul societății civile și al sectorului privat la atingerea țintelor naționale ale ODM 4 în Republica Moldova [Reducing the child mortality: the contribution of the civil society and the private sector to the achievement of the national targets of MDG 4 in Moldova]. Chișinău, 2012;12-17.
5. Stratulat P, Moșin V, Strătilă M, et al. Malformațiile congenitale [Congenital malformations]. Chișinău, 2011;120.
6. Situația copiilor din Republica Moldova în anul 2011 [The situation of children in the Republic of Moldova in 2011]. [citat: Decembrie, 2011]; [quote: December 2011] Available on the Internet: <http://www.statistica.md/newsview>.
7. Stratulat P. Evoluția situației demografice în Republica Moldova: structură, factori de risc, tendințe și perspective [Demographic developments in the Republic of Moldova: structure, risk factors, trends and prospects]. Conferința a V-a Zilele Neonatologiei Moldave cu participare internațională. [Vth Moldovan Neonatology Days conference with international participation]. Chișinău, 2009;8-16.
8. Egorov V, Strătilă M, Sprincean M, et al. Dinamica frecvenței malformațiilor congenitale de dezvoltare conform datelor registrului național [Frequency dynamics of development of congenital malformations according to the national registry]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale [The Bulletin of the Academy of Sciences. Medical Sciences]*. 2008;19(5):243-248.
9. Kirby R, Browne M. Birth defects surveillance: An essential public health function for primary prevention and health promotion. *Birth defects research. Part A: Clinical and molecular teratology*. 2012;94:963-964.
10. Jonsdottir G, Ingibjorg Georgsdottir I, Haraldsson A, et al. Survival and neurodevelopmental outcome of ELBW children at 5 years of age. *Acta Paediatrica*. 2012;101:714-718.



Electrocardiographic and echocardiographic changes in patients with thyreotoxic cardiopathy

*L. Grib, A. Grejdieru, T. Tudose, V. Andronati, L. Cardaniuc,
T. Cucu, T. Muravca, A. Muravca, C. Cucu

Department of Cardiology, Department of Internal Medicine
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: ltgrib@yahoo.com. Manuscript received July 05; accepted October 10, 2013

Abstract

Thyreotoxic cardiopathy represents a cardiac pathology, caused by the toxic influence of the thyroid hormones on the myocardium. The aim of this study is to determine the frequency of cardiovascular changes in patients with thyreotoxic cardiopathy according to the ECG and EchoCG results. The study included 72 patients with Graves' disease and thyreotoxic cardiopathy, whose medical records have been analyzed. Such criteria, as heart rate, heart rhythm disorders, left ventricle hypertrophy, repolarization abnormalities (in ECG), ejection fraction, valve disorders, heart cavities dilation, left ventricle hypertrophy, impaired cardiac relaxation and pulmonary hypertension (in EchoCG) have been taken into consideration. The results showed a high percentage of patients with ECG disturbances (75%) and a high percentage of patients with EchoCG disturbances (100%). According to the ECG results, the disturbances included heart rhythm disorders (51.4%), left ventricle hypertrophy (36.1%) and repolarization abnormalities (53.3%). The most frequent heart rhythm disorders determined by ECG have been atrial fibrillation (19.5%), sinus tachycardia (13.9%), Guis' fascicular blocks (13.9%) and extrasystoles (9.7%). The EchoCG examination of the patients identified valve disorders (94.4%), the left ventricle hypertrophy (52.8%), the left ventricle impaired relaxation (11.1%), the simultaneous dilatation of three cavities of heart (left atrium, right ventricle and right atrium) (26.4%) and pulmonary hypertension (52.8%). However, the influence of concomitant cardiovascular diseases (25%) on the obtained results cannot be excluded, since the moment of their appearance is unknown.

Key words: Graves' disease, hyperthyroidism, thyreotoxic cardiopathy.

Modificările electrocardiografice și ecocardiografice la pacienții cu cardiopatie tireotoxică

Introducere

Cardiopatia tireotoxică (CPT) se consideră o patologie a cordului, cauzată de influența toxică a hormonilor tiroidieni asupra miocardului. Unele dintre cele mai caracteristice și frecvente semne și simptome ale patologiei tiroidiene sunt manifestările cauzate de efectele hormonilor tiroidieni asupra sistemului cardiovascular (CV) [1, 2, 3]. La pacienții cu hipertiroidism (HT), producerea excesivă de hormoni tiroidieni endogeni și efectul lor tireotoxic, sunt asociate cu palpitații, tahicardie, toleranță joasă la efort fizic, dispnee de efort, iar uneori și fibrilație atrială (FA). Contractilitatea cardiacă este sporită, frecvența contracțiilor cardiace (FCC) și debitul cardiac (DC) sunt crescute. Conform datelor literaturii de specialitate, DC la acești pacienți crește de la 50 la 300%, comparativ cu cel al subiecților normali – ca rezultat al efectelor accelerării FCC, contractilității, creșterii fracției de ejeție (FE) și a volumului sangvin, cu o scădere a rezistenței vasculare sistemice [1, 4]. HT, atât în studiile pe oameni, cât și în experimentele pe animale, a condus la hipertrofia cordului [5, 6, 7], dovedită ca rezultatul creșterii hemodinamicii și contractilității cordului [5]. Acest fapt este explicat de savanții versați în domeniu prin influența hormonilor tiroidieni asupra duratei potențialului de acțiune și repolarizării în miocitele cardiace datorită mecanismelor genomice și non-genomice [8].

Mecanismele genomice reglează expresia genelor structurale și reglatorii principale cum ar fi genele ce codifică lanțurile grele ale miozinei, Ca^{2+} -ATP-aza reticulului sarcoplasmatic și inhibitorul său, fosfolambanul (care sunt responsabile de

ciclul intracelular al calciului). Ambele stimulează funcția contractilă și relaxarea diastolică a cordului [9, 10, 11]. Receptorii β -adrenergici și Na^{2+} - K^{+} -ATP-aza sunt reglați și de hormonul tiroidian – tiroxina (T_3). Efectele non-genomice ale hormonilor tiroidieni includ schimbări în canalele ionice membranare pentru sodiu, potasiu și calciu, influențând asupra polimerizării actinei și căilor de semnalizare intracelulară a cordului și a celulelor musculare netede ale vaselor [12, 13, 14]. În pofida realizărilor în cunoașterea mecanismelor descrise, rămâne nesoluționată problema predisunerii HT la FA. Unii autori consideră că cauza probabilă rezultă din combinația dintre efectele genomice și non-genomice asupra canalelor ionice atriale precum și din considerentele atrio-megaliei [15, 16].

Clinicienii descriu și influența hormonilor tiroidieni asupra tensiunii arteriale cu mărirea presiunii sistolice și pulsative, dovedind că HT constituie a doua cauză după frecvență a hipertensiunii arteriale (HTA) sistolice izolate [17]. Unele studii sugerează că tireotoxicoză poate cauza insuficiența cardiacă (IC) dreaptă și regurgitarea tricuspidiană prin influența hormonilor asupra cordului drept [18]. Datele literaturii de specialitate moderne relevă instalarea hipertensiunii pulmonare (HTP) la 47-65% de pacienți cu gușă toxică difuză [19].

Efectele proaritmice ale hormonilor tiroidieni sunt cel mai frecvent asociate cu tahicardia sinusală (42-73% bolnavi) și cu FA, prevalența ei fiind de 2-20% la pacienții cu tireotoxicoză [20]. Dar la acești pacienți mai sunt descrise și extrasistole – la 5-7%, blocuri atrioventriculare – la 2,7-5%, flutter atrial – la

1,2-2,3% și tahicardii paroxismale – la 0,2-3,3% cazuri [6, 21]. Pacienții cu HT pot prezenta semne și simptome de IC în 12-78% cazuri, care mai des sunt cauzate de preexistența tahicardiei sinusale și FA, sau de cardiopatia ischemică și HTA [1, 4, 15, 22].

Material și metode

În lotul de studiu au fost incluși 72 de pacienți cu gușă toxică difuză (GTD) – boala Basedow, internați pe parcursul anului 2012, în secția Endocrinologie a Spitalului Clinic Republican, la care s-au analizat fișele medicale respective, fiind introduse datele ulterior în Microsoft Office Excel și codificate conform vârstei, sexului, prezenței bolilor CV în antecedente, gradului IC, prezenței CPT și gradului acesteia. Au fost luate în considerație datele radiografiei cutiei toracice, ECG (FCC, modificările segmentului ST, aritmiile, blocurile, hipertrofia ventriculului stâng (HVS)), EcoCG (FE VS, dilatarea cavitaților cordului, valvulopatiile, HVS, HTP și afectarea relaxării) și tratamentul anterior administrat pentru tireotxicoză. Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic în Microsoft Office Excel 2007.

Obiectivul studiului constă în evaluarea modificărilor electrocardiografice și ecocardiografice la pacienții cu cardiopatie tireotoxică.

Rezultate obținute

În conformitate cu ipoteza de lucru și sarcinile, pe care ni le-am propus, am obținut următoarele rezultate. Mai frecvent CPT s-a dezvoltat la femei decât la bărbați – 62 (86,1%) vs 10 pacienți (13,9%), respectiv. Am cercetat trei vârfuri de vârstă: > de 51 de ani – 34 de pacienți (47,2%), între 31 și 50 de ani – 32 de cazuri (44,5%) și < 30 de ani – 6 cazuri (8,3%). Patologiile cardiace concomitente, în special hipertensiune arterială, au fost depistate la 18 pacienți (25%). Majoritatea pacienților (63) au efectuat tratament anterior pentru GTD cu antitiroidiene de sinteză.

Analizând rezultatele ECG, am depistat devieri de la normă la 54 de pacienți (75%), dintre care aritmii cardiace au fost prezente în 37 de cazuri (51,4%), HVS a fost diagnosticată în 26 de cazuri (36,1%), iar tulburările de repolarizare – în 24 de cazuri (33,3%).

Reprezentarea grafică a devierilor de ritm cardiac pe traseul electrocardiografic a fost ilustrată în figura 1.

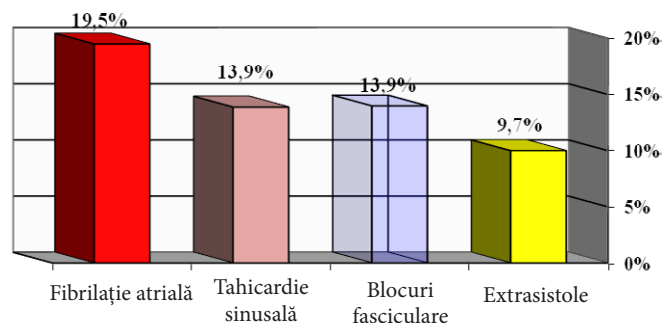


Fig. 1. Aritmiile cardiace, determinate electrocardiografic la pacienții cu cardiopatie tireotoxică.

Majoritatea pacienților au prezentat combinația a mai multor devieri de la normă. Tahicardia sinusală a fost depistată la 10 pacienți (13,9%), dintre care la 9 bolnavi (12,5%) aceasta nu a fost asociată cu alte devieri de ritm, iar alt caz (1,4%) – a fost asociată cu extrasistolie ventriculară (ExV). FA a fost prezentă la 14 pacienți (19,5%), dintre care la 10 pacienți (13,9%) – FA izolată, la 2 pacienți (2,8%) – FA asociată cu bloc de ram drept al fasciculului Hiss (BRDFH), la 1 pacient (1,4%) – FA cu ExV, iar la un alt pacient a fost determinată FA paroxistică. Blocuri fasciculare s-au depistat în total la 10 pacienți (13,9%), dintre care izolate în 8 cazuri (11,1%): 5 cazuri (6,9%) de BRDFH și 3 cazuri (4,2%) de bloc de ram stâng anterior al fasciculului Hiss. În 2 cazuri (2,8%), BRDFH a fost asociat cu FA. Extrasistoliile în total au fost depistate la 7 pacienți (9,7%), dintre care izolate – în 4 cazuri (5,6%): 3 cazuri (4,2%) de extrasistolii supraventriculare (ExSV) și 1 caz (1,4%) de ExV. Extrasistoliile combinate cu alte devieri de ritm au fost depistate la 3 pacienți (4,2%), dintre care: 1 caz (1,4%) de ExV și tahicardie sinusală, 1 caz (1,4%) de ExV și FA, iar în alt caz (1,4%) ExV a fost asociată cu ExSV.

Conform datelor examenului EcoCG, am depistat devieri de la normă la 100% pacienți. Mărirea cavitaților cordului a fost prezentă la 33 de pacienți (45,8%), rezultatele fiind incluse în figura 2.

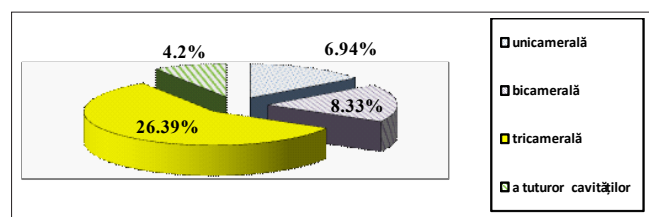


Fig. 2. Dilatarea cavitaților cordului demonstrată ecocardiografic.

Datele ilustrate în figura 2 relevă dilatare unicațională (preponderent a AS) – în 5 cazuri (6,9%), dilatare bicamerală – în 6 cazuri (8,3%), dilatare tricamerală (AS, AD și VD) – în 19 cazuri (26,4%) și a tuturor cavitaților cordului – în 3 cazuri (4,2%). În același timp, dilatarea cordului la radiografia toracică a fost prezentă doar la 7 pacienți (9,7%). Conform EcoCG, în 68 de cazuri (94,4%) s-a evidențiat insuficiența valvulară de diferit grad, iar HVS – în 38 de cazuri (52,8%). FE VS, conform EcoCG, a fost scăzută doar la 1 pacient (1,4%), în restul cazurilor fiind în limitele normei. Afectarea relaxării cordului a fost prezentă la 8 pacienți (11,1%). HTP a fost determinată la 38 de pacienți (52,8%), dintre care: ușoară – la 30 de pacienți (41,7%), moderată și pronunțată – la a câte 4 pacienți (5,5%).

IC, conform NYHA, a fost stabilită la 62 de pacienți (86,1%), dintre care: de gradul I sau II – la 59 de pacienți (81,9%) și de gradul III sau IV – la 3 pacienți (4,2%). Tireotxicoza a fost clasificată după severitate: de gradul I – în 4 cazuri (5,6%), de gradul II – în 25 de cazuri (34,7%), de gradul III – în 42 de cazuri (58,3%), iar în alt caz (1,4%) a fost prezentă eutiroidia.

Discuții

CPT este o complicație severă a tireotoxicozei, ce mărește riscul dizabilităților și mortalității. Până nu demult, modificările miocardice observate în tireotoxicoză erau considerate favorabile din punct de vedere al prognosticului din cauza reversibilității înalte în cazul, când era obținută în mod rapid starea de eutiroidie. Cu toate acestea, anumite studii de supraveghere pe termen lung au demonstrat că involuția modificărilor nu este întotdeauna completă. La pacienții cu tireotoxicoză în anamneză pot fi depistate unele schimbări histologice ireversibile ale miocardului: necroza miocitelor hipertrofiate și dezvoltarea fibrozei (Ortmann C. et al., 1999).

Modificările CV persistente sunt considerate o cauză evidentă a mortalității crescute în tireotoxicoză (Metso S. et al., 2007). Astfel, complicațiile CV ale tireotoxicozei sunt de o importanță majoră din punct de vedere al medicinei practice. Conform rezultatelor obținute, observăm prevalența sexului feminin în 86,1% cazuri, cu vârsta peste 51 de ani – în 47,2% cazuri. Ponderea înaltă a bolilor CV concomitente (25%) ar putea influența rezultatele studiului, în cazul în care patologicele date s-ar fi dezvoltat înaintea apariției GTD.

Rezultatele ECG relevă un procent înalt (51,4%) de aritmii cardiace, rezultatul acțiunii hormonilor tiroidieni, cele mai frecvente fiind: FA (19,5%), tahicardia sinusală (13,9%), blocurile fasciculului Hiss (13,9%) și extrasistoliile (9,7%). Aceste date statistice obținute de noi nu au coincis cu datele din literatura de specialitate cu excepția datelor referitor la frecvența FA la pacienții cu tireotoxicoze (2-20%) [20]. Conform studiilor efectuate de Frost et al. (2004), FA ocupă cel de-al doilea loc dintre aritmiile cardiace la pacienții cu CPT, pe primul loc situându-se tahicardia sinusală. Circa o treime dintre pacienți au prezentat la ECG o HVS (36,1%) și tulburări ale proceselor de repolarizare (33,3%).

Rezultatele EcoCG au determinat: predominarea dilatării concomitente a AS, VD și AD (26,4%) cu prezența insuficienței valvulare de diferit grad la majoritatea pacienților (94,4%), HVS la 52,8% pacienți, prezența HTP la 52,8% pacienți, cu predominarea formei ușoare (41,7%) și afectarea relaxării VS la 11,1% pacienți. Conform datelor literaturii de specialitate (J. Merce et al., 2005), HTP apare la circa 41% dintre pacienții cu tireotoxicoză, cauza constând în asocierea insuficienței mitrale și tricuspidiene la acești pacienți, ca rezultat al acțiunii hormonilor tiroidieni. Astfel, datele obținute în studiul nostru referitor la HTP diferă de rezultatele altor studii, subiectul fiind puțin studiat. Observăm că există o discrepanță între rezultatele ECG și EcoCG în ceea ce privește HVS (36,1% și, respectiv, 52,8%), aceasta fiind explicată prin informativitatea mai redusă și interpretarea subiectivă a rezultatelor ECG referitor la criteriul dat. Conform literaturii de specialitate, date referitoare la prevalența HVS nu sunt suficiente. Dar conform unui studiu epidemiologic efectuat pe 1510 pacienți mai în vârstă de 45 de ani (M. Dorr et al., 2005) HVS a fost diagnosticată la 57,1% dintre pacienții cu tireotoxicoză, comparativ cu 10,5% la pacienții eutiroidieni, ceea ce coincide cu datele EcoCG din studiul nostru. IC a fost

stabilită la 86,1% pacienți, fiind mai înaltă decât la alți autori (12-78%), ceea ce confirmă rata înaltă a complicațiilor CV la pacienții cu GTD, care dezvoltă CPT pe parcursul vieții [1].

Concluzii

Circa 75% dintre pacienții cu gușă toxică difuză au prezentat devieri de la normă pe traseul ECG (HVS și tulburări ale proceselor de repolarizare, dereglări de ritm cardiac și conductibilitate) și toți 100% au prezentat devieri de la normă conform datelor EcoCG.

Conform ECG, devierile de la normă au constat în: aritmii cardiace (51,4%), HVS (36,1%) și tulburări de repolarizare (33,3%). Cele mai frecvente aritmii cardiace au fost: fibrilația atrială (19,5%), tahicardia sinusală (13,9%), blocurile fasciculare (13,9%) și extrasistoliile (9,7%).

Pacienții cu gușă toxică difuză la examenul EcoCG au prezentat insuficiența valvulară de diferit grad (94,4%), HVS (52,8%) și afectarea relaxării VS (11,1%), dilatarea tricamerală (AS, VD și AD) (26,4%) și HTP (52,8%).

References

1. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects on the quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4701-4705.
2. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:968-974.
3. Cacciatori V, Bellavere F, Pezzarossa A, et al. Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2828-2835.
4. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5:513-520.
5. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and cardiovascular system. *Minerva Endocrinologica.* 2004;29:139-150.
6. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid.* 2002;12:459-466.
7. Dillmann WH. Cellular action of the thyroid hormone on the heart. *Thyroid.* 2002;12:447-452.
8. Dorr M, Wolff B, Robinson DM, et al. The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:673-677.
9. Hartong R, Wang N, Kurokawa R, et al. Delineation of three different hormone-response elements in promoting the rat sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATP-ase gene. *J Biol Chem.* 1994;269:13021-13029.
10. Hiroi Y, Kim H-H, Ying H, et al. Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:14104-14109.
11. Kiss E, Jakab G, Kranias EG, et al. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport and myocardial relaxation. *Circ Res.* 1994;75:245-251.
12. Klein I, Hong C. Effects of thyroid hormone on cardiac size and myosin content of the heterotopically transplanted rat heart. *J Clin Invest.* 1986;77:1694-1698.
13. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344:501-509.
14. Klein I. Endocrine disorders and cardiovascular disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, etc. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 7th ed. Philadelphia: Pa. W.B. Saunders, 2005:2051-2065.
15. Mintz G, Pizzarello R, Klein I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:146-150.

16. Nakazawa H, Lythall DA, Noh J, et al. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrotoxic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2000;21:327-333.
17. Osman F, Franklyn JA, Holder RL, et al. Cardiovascular symptoms and cardiac rate and rhythm abnormalities improved with treatment in patients with hyperthyroidism. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:71-81.
18. Paran Y, Nimrod A, Goldin Y, et al. Pulmonary hypertension and predominant right heart failure in thyrotoxicosis. *Resuscitation*. 2006;69:339-341.
19. Park K, Dai H, Ojamaa K, et al. Direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg*. 1997;85:734-738.
20. Petersen P, Hansen JM. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke*. 1988;19:15-18.
21. Prisant LM, Gujral JS, Mulloy AL. Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension. *J Clin Hypertens*. 2006;8:596-599.
22. Sun Z, Ojamaa K, Coetzee WA, et al. Effects of thyroid hormone on the action of potential and repolarization currents in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*

The role of the immunocorrective activity of the medicine BioR in the patients after a failed anti-tuberculosis treatment

*E. Lesnic, S. Ghinda, V. Rudic

Department of Pneumophthisiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: evelinalesnic@yahoo.com. Manuscript received July 15, 2013; accepted November 28, 2013

Abstract

Tuberculosis is a multi-pathogenetic disease, its treatment response is influenced by the degree immune disturbances. An acute progressive evolution with extensive destruction and dissemination provokes the lowest treatment results, which in most cases are influenced by a heterogeneous immune response. The immunological data obtained before and after the treatment of 54 new pulmonary TB cases have been compared with the data of 50 healthy individuals. By a blind selection 27 TB patients have been included in the control study group and have been treated with the standard antituberculosis treatment and immunocorrecting medicine BioR. The immune indices of 27 cases treated only with standard antituberculosis treatment have been compared with the control group. The associated antituberculosis treatment have reduced the severity of the immune deficiency, reduced the increased immune globulin level, increased the organism's sensibilisation to bacteriological and micobacteriological antigens, reduced the intoxication indices. Despite the immuno-regulatory activity of the medicine BioR, the comprehensive TB treatment in general has not improved the treatment results, as one course of treatment is insufficient for a complete immune rehabilitation and the involvement of other factors, influencing the treatment outcomes is required.

Key words: tuberculosis, antituberculosis treatment failure, immunity.

Rolul activității imunocorectoare a remediului BioR la pacienții cu eșec al tratamentului antituberculos

Actualitatea temei

Studiile imunogenetice au demonstrat că tuberculoza este o boală multifactorială, a cărei evoluție și răspuns la tratament sunt determinate de interacțiunea între *M. tuberculosis* și genotipul uman [19]. Imunitatea mediată celular, așa numita hipersensibilizare întârziată, este baza răspunsului imun în infecția tuberculoasă și determină particularitățile patogeniei, tabloului clinic și evoluției bolii [3]. S-a constatat ca evoluția acut progresivă a tuberculozei, cu distrucții parenchimotoase extinse și multiple focare de diseminatie, au rezultate scăzute în tratamentul antituberculos și, în majoritatea cazurilor, este determinată de tulburările sistemului imun [4]. Demkow U. a demonstrat, că manifestările clinice variate în tuberculoză reflectă dezechilibrul dintre agresivitatea micobacteriilor și mecanismele de apărare imună ale organismului infectat [2]. Celulele sistemului macrofagic (neutrofilele, macrofagele alveolare și celulele dendritice) sunt inițiatorii răspunsului imun în tuberculoză, a căror activitate începe cu protecția imună nespecifică – endocitoza micobacteriilor (pinocitoza și fago-

citoza) [16]. Celulele sistemului macrofagic sunt responsabile de activarea limfocitelor T și B, prin prezentarea antigenelor micobacteriene – pe suprafața lor, în asocieră cu complexul de histocompatibilitate de clasa I, clasa II și moleculele CD1 [19]. Formarea granulomului tuberculos este prima etapă pentru blocarea evoluției infecției tuberculoase în boală, iar eșecul formării granulomului determină progresia bolii [3]. Rolul dominant în formarea granulomului tuberculos îl au macrofagele alveolare, însă cooperarea limfocitară este esențială în organizarea structurală a granulomului. Novicov D.C. a constatat că citokinele proinflamatorii (IL-2, IL-10, IFN- γ , TNF), produse de celulele natural killer și celulele dendritice, în perioada precoce a infecției tuberculoase, induc activarea macrofagelor care, activează consecutiv limfocitele CD1, CD3, CD4, CD8 și stimulează constituirea granulomului [19]. Л. Шовкун a determinat reducerea marcată a limfocitelor CD4 în sângele periferic și scăderea producerii IFN- γ la bolnavii de tuberculoză pulmonară extinsă și cu eșec al tratamentului antituberculos [23]. Кноринг Б. Е. a constatat

scăderea numărului limfocitelor T, în special al subpopulației CD4 și reducerea sintezei IL-10 la bolnavii cu tuberculoză pulmonară extinsă [17]. Cercetările imunologice au confirmat faptul că limfopenia din formele avansate ale tuberculozei este determinată de secreția de către celulele sistemului macrofagal infectate a citokinelor (IFN- γ și factorul de necroză tumorală), care provoacă apoptoza limfocitelor și agravarea imunosupresiei [3]. De asemenea, limfopenia este determinată de acțiunea apoptotică a exotoxinelor micobacteriene, asupra limfocitelor și macrofagelor, prin care micobacteriile își perpetuează parazitismul intracelular și își mențin infecția tuberculoasă latentă. Apoptoza determină supresia replicării intracelulare a micobacteriilor prin ruperea membranei celulare infectate, dispersia micobacteriilor și infecția celulelor vecine. Deficitul protecției imune celulare cauzate de limfopenia limfocitelor T, s-a constatat la 60-100% din bolnavii de tuberculoză pulmonară. Studiul subpopulațiilor limfocitare în tuberculoză a determinat reducerea cantității limfocitelor T, în special a subpopulațiilor CD4, CD8, CD72, inversarea raportului limfocitelor T helper versus T supresor și creșterea moderată a monocitelor. Aceste modificări sunt mai grav pronunțate la bolnavii de TB co-infecțai HIV și sunt predictive pentru decesul precoce [26].

Expunerea la frig, factor climateric determinant în țările Europei de Est, scade imunoreactivitatea organismului și crește morbiditatea și mortalitatea prin tuberculoză. Frigul este considerat un factor de risc pentru progresia infecției tuberculoase în tuberculoză și recidiva unui nou puseu de tuberculoză, iar bolnavii expuși frigului au rezultate nesatisfăcătoare ale tratamentului. Sub acțiunea combinată a frigului și antigenelor micobacteriene are loc inversarea raportului dintre limfocitele T helper 1 versus T helper 2 și creșterea activității limfocitelor T helper 2, ceea ce determină progresia procesului și extinderea distrucțiilor parenchimotoase [22].

S-a constatat că odată cu dezvoltarea hipersensibilității întârziate, au loc perturbări pronunțate ale răspunsului imun umoral [4]. Studiile lui H. A. Хонина confirmă că intensitatea răspunsului imun este heterogenă, diferită la fiecare bolnav, depinde de severitatea și extensia tuberculozei și explică diferența rezultatelor terapeutice, sub același tratament standard [14]. Utilizând tehnica ELISA pentru determinarea concentrației serice a anticorpilor împotriva antigenelor micobacteriene, s-au constatat concentrații foarte crescute ale IgG și IgA la bolnavii de tuberculoză infiltrativă extinsă și tuberculoză fibrocavitară [14]. Iar la persoanele cu răspuns imun sever diminuat și copiii de vârstă fragedă s-a constatat un titru scăzut al tuturor anticorpilor, ceea ce a fost considerat predictiv pentru prognosticul nefavorabil al bolii [24]. S-a confirmat că *M. tuberculosis* determină alterarea gravă a barierei de protecție imună bronșică, fapt confirmat de depistarea unui titru înalt al anticorpilor IgG și IgA împotriva antigenelor proteice micobacteriene în expectorațiile și lavajul bronhoalveolar [17]. Suprasolicitarea imunității umorale determină eliberarea exagerată a enzimelor proteolitice, kininelor, prostaglandinelor, peptidelor vasoactive, care duce la progresia procesului tuberculos, apariția distrucțiilor masive parenchimotoase și eșecul terapeutic [19].

La dezvoltarea eșecului terapeutic contribuie, pe lângă virulența agentului etiologic, și complexitatea tratamentului antituberculos. Tratamentul tuberculozei scade intoxicația endogenă și ameliorează starea bolnavului. Totuși, la bolnavii cu tulburări imune persistente, tratamentul antituberculos standard nu împiedică progresia tuberculozei. S-a determinat că în 2-20% din cazuri, chimioterapia antituberculoasă manifestă acțiune negativă asupra sistemului imun prin hipersensibilizarea pe care o induce [18]. Alergizarea organismului împotriva tratamentului antituberculos și antigenelor micobacteriene, rezultate în urma degradării micobacteriilor sub acțiunea preparatelor antituberculoase cu acțiune bactericidă, poate fi considerată predictivă dezvoltării imunodeficienței secundare [23]. Deficitul răspunsului imun celular secundar chimioterapiei antituberculoase crește durata tratamentului și expune riscului dezvoltării eșecului terapeutic [18].

Multiple studii au demonstrat, că asocierea tratamentului imunopatogenetic la tratamentul antituberculos, asigură o rată mai înaltă a succesului terapeutic [20]. În decursul ultimului deceniu, în Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al Academiei de Științe a Moldovei a fost elaborată biotehnologia obținerii preparatului BioR în baza biomasei cianobacteriei *Spirulina platensis*. Iar în cadrul laboratorului de Imunologie și Imunochimie al IMSP IFP „Chiril Draganiuc” este evaluată activitatea lui imunocorectoare *in vitro* în concordanță cu aspectele clinice și paraclinice ale pacienților investigați. Partea activă a preparatului BioR este formată dintr-un complex de aminoacizi în stare liberă și în componența oligopeptidelor, din care 78% sunt aminoacizii activi – glicina, valina, alanina, acidul glutamic, acidul asparagic, arginina, serina și treonina, triptofanul, cisteina, acidul gamma-aminobutiric (fig. 1) [8, 9]. Acești aminoacizi, asociați polizaharidelor, macro- și microelementelor (Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr) manifestă acțiune antioxidantă, stabilizatoare a membranelor celulare și acțiune imunomodulatoare. Preparatul imunocorrector BioR, distribuit în capsule de 5 mg, posedă acțiune antioxidantă datorită normalizării metabolismului glutationului (stimularea sintezei enzimelor ciclului glutationic: glutationreductazei, glutationperoxidazei, glutation-S-transferazei), asigură menținerea echilibrului dintre sistemul de oxidare peroxidică a lipidelor și sistemul antioxidant (reduce radicalii liberi ai oxigenului, conjugatelor dienice, dialdehidei malonice și crește activitatea antioxidantă a enzimelor superoxid dismutazei, catalazei, tocoferolului, enzimelor glutationice), normalizează schimbul energetic, stimulează procesele de regenerare a țesuturilor, ameliorează imunitatea celulară și umorală [8].

În contextul celor expuse, am efectuat acest studiu cu scopul evaluării rolului activității imunocorectoare a preparatului BioR (capsule 5,0 mg), la bolnavii cu eșec al tratamentului tuberculozei pulmonare. **Obiectivele lucrării:** 1. Evaluarea activității imunocorectoare a preparatului BioR asupra imunității celulare la bolnavii de tuberculoză pulmonară cu eșec terapeutic; 2. Studiul activității imunocorectoare a preparatului BioR asupra imunității umorale la bolnavii de tuberculoză pulmonară cu eșec terapeutic; 3. Evaluarea activității imunocorectoare a preparatului BioR asupra rezistenței preimune la bolnavii de tuberculoză pulmonară cu eșec terapeutic.

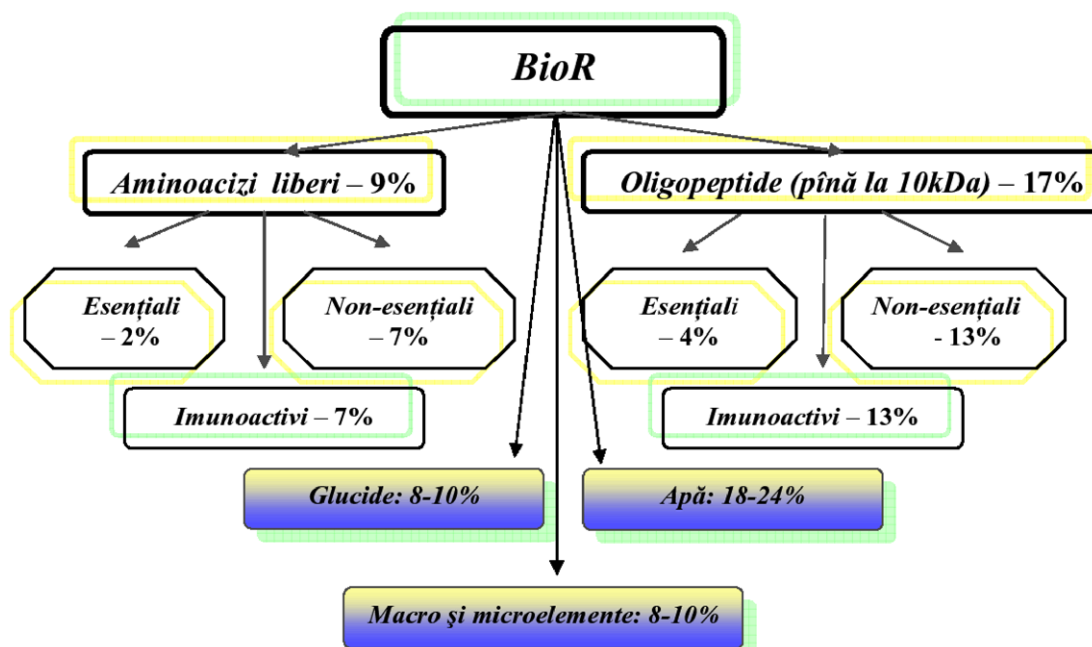


Fig. 1. Componența preparatului BioR.

Material și metode

Lucrarea este un studiu selectiv, descriptiv și retrospectiv, de tip caz-control, efectuat în baza a 54 de pacienți cu TB pulmonară caz nou, care au evoluat cu eșec terapeutic, înregistrați în perioada ianuarie 2007 – ianuarie 2011 și internați în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganuic”, cu vârsta de peste 18 ani. Pacienții au fost distribuiți randomizat într-un eșantion de studiu (ES), format din 27 de pacienți cu TB caz nou, la care li s-a administrat pe lângă tratamentul antituberculos standard și preparatul BioR, și un eșantion de control (EC), format din 27 de pacienți cu TB caz nou, care au administrat doar tratamentul antituberculos standard. Eșecul terapeutic a fost evaluat la pacientul cu frotiul sputei pozitiv la colorația Ziehl-Neelsen, după cinci luni sau mai mult de tratament. Preparatul imunocorector BioR (produs de „FICOTEHFARM” SRL, R. Moldova), este distribuit în capsule de 5 mg și obținut în baza cianobacteriei *Spirulina platensis* (Certificat de înregistrare № 6840 din 22.04.03) și a fost administrat câte 1 capsulă, pe nemâncate, de 2 ori pe zi (dimineața și seara), timp de 20 de zile. Indicatorii testelor imune au fost comparați cu aceiași indicatori ai unui eșantion mator de laborator, format din 50 de indivizi sănătoși.

Tehnici și indicatori imuni investigați: reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină (PHA) la antigenele micobacteriene (tuberculină), ale stafilococului, streptococului și pneumococului s-a utilizat pentru caracterizarea activității funcționale a limfocitelor T și a sensibilizării celulare specifice [5]. Reacția de formare a rozetelor s-a aplicat pentru estimarea cantitativă a conținutului limfocitelor T și B. Evaluarea titrului anticorpilor și imunoglobulinelor s-a efectuat prin analiza imunofermenativă pe suport solid. Activitatea fagocitară a neutrofilelor s-a evaluat cu ajutorul testului NBT (Nitroblue Tetrazolium) [11].

Formula leucocitară include toate elementele celulare, care

formează sistemul de protecție al organismului: monocite, neutrofile, eozinofile, bazofile, limfocite. Aprecierea statutului imun după parametrii leucogramei permite recunoașterea și prognosticul evoluției diferitor maladii. Determinarea indicelui leucocitar de alergizare (ILA) apreciază predispoziția alergică a bolnavului prin determinarea devierilor care s-au produs în formula leucocitară a sângelui [7].

$$ILA = \frac{MIE + CP + NT + NN + NS}{(L + M) \times (E + B + 1)}, \quad (1)$$

unde: MIE – mielocite, CP – celule plasmatică, NT – neutrofile tinere, NN – neutrofile nesegmentate, NS – neutrofile segmentate, L – limfocite, M – monocite, E – eozinofile, B – bazofile. Indicele mai mic de 0,5 indică prezența semnelor alergice. La persoanele sănătoase ILA este, în medie, de 0,96, cu variații admisibile de la 0,55 până la 1,39 ($\pm 1S$).

Determinarea indicelui leucocitar de intoxicație *Calf-Calf* (ILI_k) [15] s-a calculat conform formulei:

$$ILI_k = \frac{(4MIE + 3T + 2N + S) + (CP + 1)}{(L + M) \times (E + 1)}, \quad (2)$$

unde, MIE – mielocite, T – neutrofile tinere, N – neutrofile nesegmentate, S – neutrofile segmentate, CP – celule plasmatică, L – limfocite, M – monocite, E – eozinofile, B – bazofile. Valori normale $0,62 \pm 0,083$. Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului s-a efectuat computerizat, utilizând aplicațiile programelor Microsoft Excel XP și Statistica 10,0.

Rezultate și discuții

Studiul imunității celulare a constatat faptul că cantitatea limfocitelor T până la tratament, în ambele eșantioane a fost semnificativ mai mică decât la cei sănătoși ($t = 4,15$; $p < 0,001$ pentru eșantionul studiu și $t = 7,08$; $p < 0,001$ pentru

eșantionul control). După tratament, numărul limfocitelor T în ambele eșantioane a crescut, însă semnificativ – doar la bolnavii din eșantionul studiu ($t = 3,67$; $p < 0,001$). Cantitatea limfocitelor T-helper până la tratament în ambele eșantioane a fost semnificativ mai redusă, comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, numărul limfocitelor T-helper în ambele eșantioane a crescut, însă semnificativ – doar în eșantionul de studiu ($t = 2,33$; $p < 0,05$). Până la tratament, numărul limfocitelor T supresor la bolnavii ambelor eșantioane a fost mai mare, decât la cei sănătoși, dar ne semnificativ. După tratament, cantitatea limfocitelor T supresor a crescut și a devenit semnificativ mai înaltă, decât la cei sănătoși în ambele eșantioane ($t = 3,8$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 2,4$; $p < 0,05$ pentru eșantionul studiu). Deci, tratamentul antituberculos complex a demonstrat reducerea gradului de severitate al deficitului imunității celulare, a limfocitelor T și subpopulațiilor sale, deși acești indicatori nu s-au întors la normalitate.

Cantitatea limfocitelor B, până la tratament, în ambele eșantioane a fost semnificativ mai înaltă decât la cei sănătoși ($t = 2,2$; $p < 0,05$ pentru eșantionul control și $t = 4,4$; $p < 0,001$ pentru eșantionul studiu). După tratament, numărul limfocitelor B în ambele eșantioane s-a redus, însă semnificativ doar în eșantionul studiu ($t = 2,66$; $p < 0,01$). Astfel, tratamentul antituberculos și imunocorector asociat, a redus cantitatea crescută a limfocitelor B.

Activitatea funcțională a limfocitelor T, evaluate prin reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină până la tratament, la bolnavii ambelor eșantioane a fost semnificativ mai redusă ($t = 10,5$; $p < 0,001$ pentru eșantionul

control, și $t = 10,9$; $p < 0,01$ pentru eșantionul studiu), comparativ cu eșantionul persoanelor sănătoase. După tratament activitatea a crescut, însă pragul semnificației statistice l-a atins doar eșantionul studiu ($t = 2,66$; $p < 0,05$) (tab. 1).

Titulul imunoglobulinelor IgG în ambele eșantioane, înaintea tratamentului, a fost semnificativ mai înalt decât la cei sănătoși ($t = 11$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 12$; $p < 0,001$ pentru eșantionul studiu). După tratament, titrul IgG la bolnavii ambelor eșantioane s-a redus, însă semnificativ – doar la bolnavii eșantionului studiu ($t = 2,65$; $p < 0,05$). Titulul IgA în ambele eșantioane, până la tratament, a fost semnificativ mai înalt, decât la persoanele sănătoase ($t = 4,5$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 5,1$; $p < 0,001$ pentru eșantionul studiu). După tratament, conținutul IgA în ambele eșantioane s-a redus, însă semnificativ – doar în eșantionul studiu ($t = 2,56$; $p < 0,05$). Titulul IgM în ambele eșantioane, până la tratament, s-a constatat mai crescut, comparativ cu cei sănătoși ($t = 3,5$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 6,3$; $p < 0,001$ pentru eșantionul studiu). După tratament, cantitatea IgM la bolnavii ambelor eșantioane s-a redus, însă reducerea concludentă s-a determinat doar la bolnavii eșantionului studiu ($t = 2,07$; $p < 0,05$). Astfel, am demonstrat că tratamentul complex antituberculos și imunocorector a redus severitatea perturbărilor imunității umorale, prin reducerea titrurilor imunoglobulinelor IgG, IgA, IgM (tab. 2). Cantitatea anticorpilor naturali în ambele eșantioane, până la tratament, a fost semnificativ mai redusă decât la cei sănătoși ($t = 7,21$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 9,01$; $p < 0,001$ pentru eșantionul studiu). După tratament, cantitatea anticorpilor naturali la bolnavii ambelor eșantioane a cres-

Tabelul 1

Caracteristica imunității celulare (M ± m)

Indicatori	Sănătoși	Eșantionul control		Eșantionul studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
RTBL cu PHA	79,9 ± 1,16	54,8 ± 2,09 □	59,7 ± 1,88	57,8 ± 1,67 □	63,8 ± 1,49♦
LimfociteT%	60,2 ± 0,75	52,6 ± 1,67 □	56,8 ± 1,36	51,8 ± 0,92 □	56,4 ± 0,83♦
LimfociteTh%	43,7 ± 0,85	33,6 ± 1,43□	36,2 ± 1,27	34,6 ± 0,81□	37,2 ± 0,78♦
LimfociteTs %	16,6 ± 0,72	19,0 ± 1,06	20,5 ± 0,75♦	17,2 ± 0,71	19,2 ± 0,82♦
Limfocite B %	24,9 ± 0,70	27,7 ± 1,08□	25,5 ± 0,84	29,9 ± 0,90□	26,7 ± 0,81♦

Notă: □ – diferență statistic semnificativă, în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase;

♦ – diferență statistic semnificativă în subeșantioane, înainte și după tratament.

Tabelul 2

Caracteristica imunității umorale

Indicatori	Sănătoși	Eșantionul control		Eșantionul studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
IgGg/l	12,3 ± 0,27	18,4 ± 0,49 □	17,8 ± 0,41	18,0 ± 0,41 □	16,4 ± 0,42♦
IgAg/l	2,6 ± 0,10	3,8 ± 0,25 □	3,4 ± 0,18	3,4 ± 0,12 □	3,0 ± 0,12♦
IgMg/l	1,4 ± 0,06	2,0 ± 0,16	1,8 ± 0,15	2,3 ± 0,13	1,9 ± 0,13♦
Ac naturali (titru)	2,5 ± 0,08	1,4 ± 0,13□	1,6 ± 0,11	1,2 ± 0,12□	1,7 ± 0,14♦

Notă: □ – diferență statistic semnificativă, în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase;

♦ – diferență statistic semnificativă în subeșantioane, înainte și după tratament.

cut, însă creșterea concludentă s-a determinat doar la bolnavii eșantionului studiu ($t = 2,75$; $p < 0,01$). Sinteza rezultatelor studiului imunității umorale a demonstrat, că tratamentul complex a redus titrurile mărite ale imunoglobulinelor și a crescut titrul anticorpilor naturali (tab. 2).

Studiul sensibilizării celulare evaluate prin reacția de transformare blastică la mitogenele utilizate în cercetare, a determinat că sensibilizarea la antigenele micobacteriene până la tratament a fost semnificativ mai înaltă în ambele eșantioane față de cei sănătoși, însă mai sever – în eșantionul studiu ($t = 2,1$; $p < 0,05$ pentru eșantionul control și $t = 3,8$; $p < 0,001$ pentru eșantionul studiu). După tratament, sensibilizarea la antigenele micobacteriene la bolnavii ambelor eșantioane a crescut, însă concludent – doar la bolnavii eșantionului studiu ($t = 2,44$; $p < 0,05$). Sensibilizarea la antigenele stafilococice, până la tratament, a fost mai înaltă în ambele eșantioane, însă ne semnificativ, după tratament sensibilizarea a crescut, însă concludent – doar în eșantionul studiu ($t = 2,95$; $p < 0,01$). Sensibilizarea la antigenele streptococice, până la tratament, nu s-a deosebit de eșantionul persoanelor sănătoase, însă după tratament sensibilizarea a crescut în ambele eșantioane, însă semnificativ mai mult – doar la bolnavii eșantionului de studiu ($t = 2,5$; $p < 0,05$). Sensibilizarea la antigenele pneumococice, nu s-a diferențiat de eșantionul persoanelor sănătoase. După tratament sensibilizarea la antigenele pneumococice în ambele subeșantioane a crescut, însă semnificativ – doar în eșantionul studiu ($t = 2,45$; $p < 0,05$). Deci, tratamentul imunocorector asociat celui antituberculos a crescut sensibilizarea la antigenele micobacteriene, stafilococice, streptococice și pneumococice, datorită acțiunii imunostimulatoare a preparatului BioR asupra activității funcționale a leucocitelor.

Cantitatea anticorpilor antituberculoși până la tratament, a fost semnificativ mai înaltă decât la cei sănătoși în ambele eșantioane ($t = 6,8$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 5,5$; $p < 0,001$ pentru eșantionul studiu). După tratament, cantitatea anticorpilor antituberculoși la bolnavii ambelor eșantioane s-a redus, însă ne semnificativ. Reducerea ne-

semnificativă a titrului anticorpilor se explică prin faptul că imunitatea umorală este mai arhaică, decât cea celulară și se modifică mai lent în cursul infecțiilor.

Cantitatea IgE-total în ambele eșantioane, până la tratament, a fost semnificativ mai înaltă, comparativ cu persoanele sănătoase ($t = 4,4$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 5,6$; $p < 0,001$ pentru eșantionul studiu). După tratament, cantitatea IgE-total, în ambele subeșantioane, s-a redus, însă semnificativ – doar la bolnavii eșantionului studiu ($t = 2,6$; $p < 0,05$).

Indicatorul leucocitar al alergiei (1) în ambele eșantioane a fost mai mare decât la cei sănătoși, însă ne semnificativ. După tratament, în ambele eșantioane acest indice a scăzut, însă ne semnificativ. Acesta poate fi utilizat doar ca indicator de reper/orientare pentru evaluarea grupurilor cu diferențe mari ale reactivității imune (tab. 3).

Analiza unor indicatori ai intoxicației organismului, a demonstrat că cantitatea complexelor circulante imune (CIC) până la tratament, a fost semnificativ mai înaltă decât la cei sănătoși ($t = 5,1$; $p < 0,001$ pentru eșantionul control și $t = 6,5$; $p < 0,001$ pentru eșantionul studiu). După tratament, s-a determinat reducerea CIC în ambele eșantioane, însă concludent – doar în eșantionul studiu ($t = 2,61$; $p < 0,05$).

Indicele leucocitar al intoxicației Calf-Calif (2), raportul cantitativ al leucocitelor și limfocitelor (leucocite/limfocite) și raportul sumei neutrofilelor segmentate, nesegmentate și al neutrofilelor tinere/eozinofile nu a determinat modificări concludente, comparativ cu eșantionul persoanelor sănătoase. Acești indicatori pot fi utilizați doar ca repere de apreciere între eșantioane cu diferențe mari ale reactivității imune (tab. 4).

Activitatea funcțională a neutrofilelor, evaluate cu ajutorul testului de reducere a bluenitro-tetrasolium până la tratament, la bolnavii ambelor eșantioane a fost mai mică decât la cei sănătoși, însă ne semnificativ. După tratament, s-a determinat creșterea concludentă a activității funcționale a neutrofilelor doar la bolnavii eșantionului de studiu ($t = 3,7$; $p < 0,001$).

Conținutul neutrofilelor, capabile să fagociteze (numărul

Tabelul 3

Caracteristica hipersensibilizării celulare și umorale ($M \pm m$)

Indicatori	Sănătoși	Eșantionul control		Eșantionul studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
RBTL cu Ag MBT%	2,0 ± 0,21	2,9 ± 0,40 □	3,8 ± 0,33	3,7 ± 0,40 □	5,1 ± 0,41 ♦
RBTL cu Ag stafilococice%	1,7 ± 0,21	2,0 ± 0,28	2,8 ± 0,33	2,2 ± 0,26	3,5 ± 0,34 ♦
RBTL cu Ag streptococice %	1,3 ± 0,18	1,2 ± 0,20	1,9 ± 0,27	1,4 ± 0,21	2,4 ± 0,29 ♦
RBTL cu Ag pneumococice%	0,7 ± 0,12	0,5 ± 0,09	0,6 ± 0,09	0,6 ± 0,09	1,0 ± 0,12 ♦
Ac anti MBT u.d.o.	2,3 ± 0,09	5,0 ± 0,34 □	5,3 ± 0,34	5,7 ± 0,58 □	4,8 ± 0,53
IgE UI/ml	17,4 ± 1,28	119 ± 23,0 □	75 ± 15,7	110 ± 16,4 □	69 ± 9,3 ♦
ILA u.c.	10,19 ± 0,061	00,88 ± 0,189	0,76 ± 0,165	00,78 ± 0,139	0,69 ± 0,135

Notă: □ – diferență statistic semnificativă, în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase;

♦ – diferență statistic semnificativă în subeșantioane, înainte și după tratament.

Tabelul 4

Indicatorii intoxicației (M ± m)

Indicatori	Sănătoși	Eșantionul control		Eșantionul studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
CIC %	49,3 ± 2,38	99,4 ± 9,10□	80,9 ± 6,76	95,1 ± 6,69□	72,9 ± 5,2♦
Indice intox. Calf-Calif.c.	0,9 ± 0,04	1,0 ± 0,21	0,9 ± 0,18	0,8 ± 0,15	0,7 ± 0,14
Leucocite/limfocite u.c.	6,9 ± 0,21	9,9 ± 0,97	8,0 ± 0,72	9,0 ± 0,90	7,1 ± 0,51
Segmentate+nesegmentate+neutrofile u.c.tinere/eozinofile	28,3 ± 1,24	64 ± 2,4	62 ± 2,5	62 ± 2,1	60 ± 2,2

Notă: □ – diferență statistic semnificativă, în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase;

♦ – diferență statistic semnificativă în subeșantioane, înainte și după tratament.

fagocitar), până la tratament, la bolnavii ambelor eșantioane a fost mai mic ca la cei sănătoși, însă nesemnificativ. După tratament s-a determinat creșterea capacității de fagocitare a neutrofilelor în ambele eșantioane (t = 2,1; p < 0,05 pentru eșantionul control și t = 5,52 și p < 0,05 pentru eșantionul studiu).

Activitatea fagocitozei, evaluate prin indicele fagocitar (IF), până la tratament, la bolnavii ambelor eșantioane, a fost identică cu a celor sănătoși. După tratament, la bolnavii ambelor grupuri s-a determinat creșterea activității fagocitozei, însă concludent – doar în eșantionul studiu (t = 3,13; p < 0,01). Rezultatele studiului rezistenței preimune au determinat că indicatorii fagocitozei la bolnavii eșantionului de studiu, de la început au fost moderat diminuați, iar după tratament s-au activat mai lent, probabil datorită intoxicației severe și latenței funcționale a rezistenței preimune a acestui eșantion (tab. 5).

Activitatea totală hemolitică a complementului până la tratament, în ambele eșantioane a fost semnificativ mai redusă decât la cei sănătoși (t = 6,68; p < 0,001 pentru eșantionul control și t = 5,76 și p < 0,05 pentru eșantionul studiu). După tratament, la bolnavii ambelor eșantioane, s-a determinat creșterea activității hemolitice totale a complementului, însă concludent – doar la bolnavii eșantionului studiu (t = 4,3; p < 0,001). Cantitatea fracțiunii C3 a complementului, până la tratament, în ambele eșantioane a fost mai redusă decât la cei sănătoși (t = 7,67; p < 0,001 pentru eșantionul control și t = 6,08 și p < 0,001 pentru eșantionul studiu). După tratament, a crescut în ambele eșantioane, însă concludent – doar

la bolnavii eșantionului studiu (t = 2,85; p < 0,01). Cantitatea fracțiunii C4 a complementului, până la tratament în ambele eșantioane a fost mai redusă, decât la persoanele sănătoase și (t = 6,13; p < 0,001 pentru eșantionul control și t = 5,7 și p < 0,001 pentru eșantionul studiu). După tratament, s-a determinat creșterea în ambele eșantioane, însă concludentă – doar la bolnavii eșantionului studiu (t = 3,73; p < 0,001).

Cantitatea haptoglobulinei, până la tratament, în ambele subeșantioane nu s-a deosebit de cei sănătoși. După tratament, s-a determinat reducerea concludentă a haptoglobulinei, doar în eșantionul studiu (t = 2,49; p < 0,05). Cantitatea ceruloplasminei, până la tratament, a fost semnificativ mai înaltă decât la cei sănătoși (t = 13; p < 0,001 pentru eșantionul control și t = 9,4 și p < 0,001 pentru eșantionul studiu). După tratament, la bolnavii ambelor eșantioane, s-a determinat reducerea ceruloplasminei în ambele eșantioane, însă semnificativ – doar în eșantionul studiu (t = 2,47; p < 0,05). Cantitatea properdinei, până la tratament, în ambele eșantioane a fost semnificativ mai înaltă decât la cei sănătoși (t = 3,8; p < 0,001 pentru eșantionul control și t = 4,1 și p < 0,001 pentru eșantionul studiu). După tratament, la bolnavii ambelor eșantioane, s-a determinat reducerea properdinei, însă semnificativ – doar în eșantionul studiu (t = 2,55; p < 0,05).

Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) la bolnavii ambelor eșantioane a fost semnificativ mai înaltă decât la cei sănătoși (t = 7,1; p < 0,001 pentru eșantionul control și t = 4,5 și p < 0,001 pentru eșantionul studiu). După tratament, s-a determinat reducerea vitezei de sedimentare a eritrocitelor, nesemnificativ la bolnavii ambelor subeșantioane.

Tabelul 5

Indicatorii celulari ai rezistenței preimune (M ± m)

Indicatori	Sănătoși	Eșantionul control		Eșantionul studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
NBT u.c.	0,14 ± 0,006	0,12 ± 0,007	0,14 ± 0,008	0,13 ± 0,007	0,16 ± 0,008♦
NF %	76,9 ± 0,86	72,7 ± 2,12	78,5 ± 2,01♦	75,3 ± 1,37	84,6 ± 0,99♦
IF u.c.	4,61 ± 0,17	4,4 ± 0,27	4,8 ± 0,18	4,4 ± 0,19	5,2 ± 0,17♦

Notă: ♦ – diferență statistic semnificativă în subeșantioane, înainte și după tratament.

Tabelul 6

Particularitățile unor indicatori ai rezistenței preimune ($M \pm m$)

Indicatori	Sănătoși	Eșantionul control		Eșantionul studiu	
		Înainte	După	Înainte	După
ATHC CH ₅₀	59,8 ± 1,56	47,8 ± 0,89□	50,4 ± 0,90	48,4 ± 1,22□	55,7 ± 1,19♦
C3 g/l	1,20 ± 0,06	0,71 ± 0,022□	0,74 ± 0,020	0,74 ± 0,046□	0,89 ± 0,37♦
C4 g/l	0,49 ± 0,02	0,35 ± 0,01□	0,37 ± 0,0113	0,36 ± 0,011□	0,44 ± 0,014♦
HPT g/l	1,08 ± 0,056	0,98 ± 0,034	0,88 ± 0,045	1,03 ± 0,051	0,85 ± 0,048♦
CER g/l	0,30 ± 0,012	0,64 ± 0,023□	0,58 ± 0,028	0,63 ± 0,033□	0,53 ± 0,028♦
PEB g/l	0,31 ± 0,012	0,38 ± 0,014□	0,35 ± 0,012	0,41 ± 0,021□	0,34 ± 0,017♦
VSH mm/h	7,2 ± 0,47	33,7 ± 3,71□	28,5 ± 4,13	23,5 ± 3,62□	16,9 ± 2,97

Notă: □ – diferență statistic semnificativă, în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase;

♦ – diferență statistic semnificativă în subeșantioane, înainte și după tratament.

Studiul indicatorilor rezistenței preimune a constatat faptul că cantitatea complementului și a proteinelor de fază acută a fost perturbată în ambele eșantioane. Însă, doar la administrarea tratamentului imunocorector asociat celui antituberculos, s-a redus semnificativ severitatea perturbărilor indicatorilor rezistenței preimune (tab. 6).

Concluzii

1. Tratamentul antituberculos asociat celui imunocorector a determinat reducerea semnificativă a severității deficitului imunității celulare (a crescut activitatea funcțională a limfocitelor T, a cantității limfocitelor T și subpopulației T-helper și a redus numărul limfocitelor B și subpopulației T-supresor, deși acești indicatori nu s-au normalizat); deasemenea a redus severitatea perturbărilor imunității umorale (a micșorat titrurile foarte crescute ale imunoglobulinelor IgG, IgA, IgM, IgE și a crescut titrul anticorpilor naturali).

2. Doar tratamentul imunocorector a determinat creșterea sensibilizării la antigenele bacteriene și micobacteriene, datorită acțiunii stimulative și de dezintoxicare a preparatului BioR.

3. Doar asocierea tratamentului imunocorector și antituberculos, a redus deficitul rezistenței preimune (a crescut activitatea funcțională a neutrofilelor, a indicelui fagocitar și numărului fagocitar, a crescut titrul fracțiunilor C3 și C4 ale complementului și a redus cantitatea proteinelor de fază acută).

4. În pofida activității imunoreglatoare a preparatului BioR, tratamentul antituberculos asociat nu s-a soldat cu succes, deoarece o singură cură de tratament imunopatogenic nu a fost suficientă pentru reabilitarea imună a acestor bolnavi și prevenția eșecului, dar și datorită altor factor influenți asupra rezultatului terapeutic.

References

1. Arshinova SS, Pinegin BV, Stakhanov VA. Immunomodulatory v terapii bolnykh aktivnym tuberkulozom legkikh [Immune modulators in the treatment of patients with active pulmonary tuberculosis]. *Lechiashchiy vrach [Attending physician]*. 2002;10:36-37.

2. Demkow U, Filewska M, Michalowska-Mitczuk D, et al. Heterogeneity of antibody response to mycobacterial antigens in different clinical manifestations of pulmonary tuberculosis. *J. Physiology Pharmacology*. 2007;58(Suppl. 5):117-127.

3. Drannik GH. Klinicheskaya imunologiya i allergologiya [Clinical immunology and allergology]. Kiev, 2010;552.

4. Ferraz JC, Melo FB, Albuquerque MF. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis. *Brazilian J. Med. Biological Research*. 2006;39(1):1387-1397.

5. Ghinda SS, Darii V, Brumari A, et al. Modifikatsiya mikrometoda reaktzii blasttransformatsii limfotsitov [Modification of micromethod of lymphocyte blasttransformation]. *Laboratornoye delo [Laboratory deal]*. 1982;2:23-25.

6. Ghinda S, Darii V, Brumari A, et al. Metoda evaluării indicelui de intoxicație cu ajutorul indicelui leucocite/limfocite T. [Assessment method of leucocyte/lymphocyte T indices for intoxication evaluation. Inovator certificate Nr. 39, registred IFP 8.09.2004].

7. Ghinda S, Darii V, Brumari A, et al. Evaluarea metodei de detecție a gradului de intoxicație și alergizare a organismului [Assessment of the method for detection of intoxication and allergisation degree of organism. Inovator certificate No. 40, registred IFP 8.09.2004].

8. Ghinda S, Rudic V, Darii V, et al. Acțiunea preparatului BioR asupra activității imunologice și rezistenței naturale în tuberculoza pulmonară [Action of medicine BioR on immunological activity and natural resistance in pulmonary tuberculosis patients]. *Buletinul Academiei de Științe. Științe medicale [Bull. of Acad. Science. Științe medicale]*. 2004;3(4):100-109.

9. Ghinda S, Sain D, Cula E, et al. The study of the pathogenetic effect of the BioR drug in patients with tuberculosis sensitive or resistant to anti-tuberculosis drugs. In: IV-th National Congress of Phthysiopneumology. Thesis. Chisinau, 2009;104.

10. Ghinda S, Lesnic E, Chiroșca V, et al. Endogenous intoxication in patients with failure of lung tuberculosis treatment. In: IV-th National Congress of Phthysiopneumology. Thesis. Chisinau, 2009;103.

11. Ghinda S. Modificarea testului nitro blue-tetrasolium [Nitroblue-tetrazolium test modification. Inovator certificate Nr 4, registered IFP 20.11.1997].

12. Ghinda S, Rudic V, Popa M, et al. Studiu comparativ al acțiunii *in vitro* al preparatului BioR/BioR^{Zn} asupra activității limfocitelor T și subpopulațiilor [Comparative study *in vitro* action of medicine BioR/BioR^{Zn} on quantity of lymphocytes T and subpopulation]. In: Updates in ethiology, pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis and non-specific pulmonary diseases. Chișinău, 2011;194-198.

13. Haertonova IM, Valiev PS, Tsubulikin AP, et al. Klinicheskie proyavleniya i pokazateli immuniteta u bolnykh tuberkulozom na fone HIV-infektsii [Clinical manifestations and immunological indices in pulmonary TB on HIV-infection]. *Allergology and immunology*. 2010;246-249.

14. Khonina NA, Nikonov SD. Osobennosti immuniteta u bolnykh razlichnyimi formami tuberkuloza legkikh [Immune features in patients with different forms of pulmonary tuberculosis]. *Prob. tub. i bolezney legkikh [Tub and pulmonary diseases problems]*. 2000;1:30-32.
15. Kalf Kalifa Ia. O leykotsitarnom indekse intoksikatsii i ego klinicheskoy znachenii [About intoxication index and its clinical importance]. *Vrachebnoye delo [Medical deal]*. 1941;1:31-36.
16. Karaulov AV. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya [Clinical immunology and allergology]. *Meditsinskoye informatsionnoe agenstvo [Medical information agency]*. 2002;650.
17. Knoring BE. Osobennosti immunogo statusa bolnykh tuberkulozom i ego roli v diagnostike [Features of the immune status of patients with tuberculosis and their role in the diagnosis, prediction and immune correction treatment]: autoref. PhD thesis. St-Petersburg, 1996;25.
18. Nivotskii VV, Strelis AK, Serebryakova VA, et al. Immunnyi status bolnykh infiltrativnym tuberkulozom legkikh na fone protivotuberkuloznoy khimioterapii [Immune status of patients with infiltrative tuberculosis on the basis of antituberculosis treatment]. *Immunologiya [Immunology]*. 2007;5:27-30.
19. Novikov DC, Freidlin IS. Meditsinskaia immunologiya [Medical Immunology]. Minsk: Vysshaya shkola [High school], 2005;301.
20. Rudic V, Bulimaga V, Ghinda S, et al. Obtaining technologies of new immune modulator drugs from algae origin. *Buletinul Academiei de Stiinta. Stiinta biologice, chimice, agricole [Bulletin of Academy of Sciences. Biological, chemical, agricultural sciences]*. 2004;3(2):95-100.
21. Popov AV. Kliniko-immunologicheskie osobennosti manifestatsii infiltrativnogo tuberkuloza legkikh [Clinical immunological features of infiltrative tuberculosis]: PhD degree thesis. Moscow, 2002;18.
22. Popov AV, Suhovei IuG, Kostolomova EG. Nekotorye dannye k vozmozhnym mekhanizmam vliyaniya pereokhlajdeniya na reaktivatsiyu tuberkuloznoy infektsii [Some data about possible mechanism of cold on the reactivation of tuberculous infection]. *Allergology and immunology*. 2003;4:97.
23. Shovkun LA. Osobennosti kliniko-laboratornykh proyavleniy infiltrativnogo tuberkuloza legkikh pri ispolzovanii kombinirovannykh metodov terapii [Clinical laboratory features of infiltrative tuberculosis using combine methods of therapy]: PhD degree thesis. Moscow, 2010:20.
24. Shovkun L, Romantseva E. Caracteristica raspunsului imun la pacientii de tuberculoză pulmonară caz nou și recidivă [Characteristics of the immune response among patients with newly detected disseminated tuberculosis and relapse]. *Buletinul Academiei de Științe. Științe medicale [Bull. of Acad. Science. Medical sciences]*. 2011;4:66-69.
25. Tashpulatova FK. Efektivnost khimioterapii destruktivnogo tuberkuloza legkikh s uchiatom geneticheskogo fonda [Efficiency of anti-tuberculosis treatment of destructive tuberculosis in relation with genetic found]. *Prob. tub. i bolezney legkikh [Tub and pulmonary diseases problems]*. 2006;12:127-128.
26. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type I disease. *J. Infectious Diseases*. 2003;188(8):1146-1155.

Research of antiexudative activity of erysimine and cymarine derivatives

*V. A. Nikolaev, B. A. Samura

Department of Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

*Corresponding author: nikolaev_vlad84@mail.ru. Manuscript received September 23, 2013; accepted December 05, 2013

Abstract

Comparative investigation of antiexudative activity-chemical structure dependence in a series of erysimine and cymarine derivatives was conducted on the model of carrageenan edema in white Wistar rats. The test substances were administered intragastrically at a dose of 5.0 mg/kg 30 minutes before introduction of the phlogogenic agent. Edema was caused by injection of 0.1 ml of 1% aqueous suspension of carrageenan. Antiexudative activity was determined by the degree of edema reduction in experimental animals as compared to control ones and expressed as a percentage. Diclofenac sodium was used as a comparative drug. The highest antiexudative activity among the erysimine derivatives was shown by 3',4'-O-propylidene-erysimine that reduced the carrageenan edema by 39.4% ($p < 0.05$) and provided an anti-inflammatory effect comparable with the effect of diclofenac sodium. Replacing ethyl radical with propyl, phenyl, methyl, phenylpropenoic and 3-methoxy-4-hydroxyphenyl radicals decreased the antiexudative activity from 39.4% to 13.5%. Derivatives of cymarine have a less pronounced antiexudative activity: ethanoliminocymarine reduced the volume of edema in rats by 29.9% ($p < 0.05$). Replacing ethanol with pyridine-para-methylene and urea reduced the antiexudative activity from 29.9% to 9.0%. Erysimine and cymarine derivatives are a promising group of organic compounds for further synthesis and pharmacological screening to be used as a basis for development of medicines with antiexudative activity.

Key words: antiexudative activity, erysimine, cymarine, 3',4'-O-propylidene-erysimine, ethanoliminocymarine.

Исследование антиэкссудативной активности производных эризимина и цимарина

Введение

В настоящее время возрос интерес к проблеме лекарственной регуляции воспалительного процесса, что способствовало расширению и углублению исследований патогенеза и патохимии воспаления. Регуляция воспалительного процесса, являющегося ведущим патогенетиче-

ским звеном в развитии многих заболеваний различного генеза, продолжает привлекать внимание, как исследователей, так и клиницистов. Одной из наиболее важных и сложных задач, стоящих перед врачом-ревматологом, является выбор эффективного и безопасного лечения для больных, страдающих ревматическими заболеваниями [1, 2].

В различных клинических ситуациях для фармакологической коррекции воспалительного процесса и облегчения страданий больного используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [3]. Современные представления о механизме действия НПВС в последние годы значительно расширились. В то время как неселективные НПВС таят угрозу развития язвенного поражения [4, 5] вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов, селективные блокаторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) несут угрозу развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [6, 7].

В настоящее время из-за широкого применения НПВС в клинической практике гастропатии представляют серьезную медико-социальную проблему [2, 4]. Серьезность прогноза определяется реальной возможностью осложнения язвенного процесса кровотечением или перфорацией, относящимися уже к состояниям, угрожающим жизни с вероятностью летальных исходов, достигающей 26,7% и 28,5%, соответственно [3, 8].

У лиц пожилого возраста имеется риск непереносимости НПВС: сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия, необходимость сочетания с препаратами, имеющими сходные реакции непереносимости [9].

Применение всех неселективных НПВС ведет к повреждению интерстиция почек. Известно, что при ревматоидном артрите – заболевании, требующем многолетнего непрерывного использования НПВС, по данным патологоанатомических исследований, частота интерстициального нефрита достигает 100% [10, 11]. Неселективные НПВС во многих случаях оказывают негативное влияние на функцию печени, особенно диклофенак натрия [12, 13].

В связи с побочными эффектами НПВС, ограничивающими их применение у большой группы пациентов, ведется поиск новых фармакологических веществ, обладающих противовоспалительными свойствами [2].

Результаты компьютерного прогноза возможных видов фармакологической активности производных цимарина и эризимины, выполненного нами с помощью программы PASS, а также анализ литературных данных показали высокую вероятность наличия противовоспалительных свойств у производных этих веществ.

На основании вышеизложенного проведено экспериментальное исследование антиэкссудативной активности производных цимарина и эризимины с целью отбора наиболее эффективных фармакологических веществ.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета по проблеме «Фармация» (номер государственной регистрации – 01860042142).

Цель данного исследования - изучение антиэкссудативной активности новых производных эризимины и цимарина в опытах на лабораторных животных.

Материал и методы

Антиэкссудативный эффект производных цимарина и эризимины изучили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением каррагинина.

При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно нормам и принципам Директивы Совета ЕС по защите позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [14].

Полученные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию Стьюдента, с использованием программного обеспечения Windows XP и электронных таблиц Excel [15].

Опыты проводили на белых крысах линии Вистар обоюбого пола, массой 150-185 г. Исследуемые вещества вводили в дозе 5,0 мг/кг внутривенно за 30 минут до введения флогогенного агента. Контрольным группам вводили дистиллированную воду. Через 30 минут под апоневроз задней лапки крысы вводили 0,1 мл 1% водной суспензии каррагинина. С помощью онкометра измеряли объем задней лапки у крыс до начала опыта и в момент максимального развития отека – через 4 часа. Антиэкссудативную активность определяли по степени уменьшения экспериментального отека у опытных животных по сравнению с контрольными и выражали в процентах. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия ($ED_{50} = 8$ мг/кг). Степень угнетения отека рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ угнетение} = \frac{Y_k - Y_o}{Y_k} \cdot 100,$$

где: Y_k и Y_o – объем лапки в контроле и в опыте, соответственно [14, 15].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования антиэкссудативной активности производных эризимины и цимарина на модели воспаления лапки у крыс, вызванного каррагином, представлены в таблице 1.

В механизме провоспалительного эффекта каррагинина в первые 3-4 часа важную роль играют кинины, в более поздний период – протеолитические ферменты (энзимы) и простагландины [16]. Установлено, что среди производных эризимины (табл. 2) наибольшую антиэкссудативную активность оказывало соединение 6 – 3',4'-О-пропилиден-эризимин, – которое в дозе 5 мг/кг уменьшало объем отека задней лапки у крыс на 39,4% ($p < 0,05$). Замена этилового радикала (соед. 6) на пропиловый (соед. 5), фенильный (соед. 3), метильный (соед. 2), фенилпропеновый (соед. 4) и 3-метокси-4-гидроксифенильный (соед. 1) приводила к снижению антиэкссудативной активности с 39,4% до 13,5%.

Таблица 1

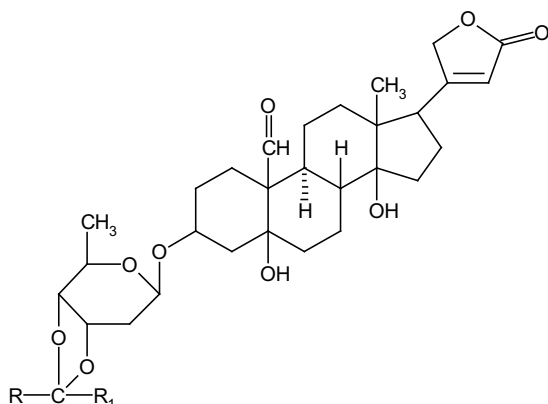
Антиэкссудативная активность производных эризимины и цимарина

№ соединения	Доза, мг/кг	Объем лапки через 4 часа, мл	% по отношению к контролю	Антиэкссудативная активность, %
1	5,0	2,11 ± 0,05*	86,5	13,5
2	5,0	1,76 ± 0,03*	72,1	27,9
3	5,0	1,62 ± 0,03*	66,4	33,6
4	5,0	1,97 ± 0,05*	80,7	19,3
5	5,0	1,50 ± 0,02*	61,5	38,5
6	5,0	1,48 ± 0,03*	60,6	39,4
7	5,0	2,01 ± 0,07*	82,4	27,6
8	5,0	2,22 ± 0,06*	91,0	9,0
9	5,0	1,71 ± 0,03*	70,1	29,9
Диклофенак	8,0	1,31 ± 0,03*	53,7	46,3
Контроль	–	2,44 ± 0,04	100	–

Примечание: * – достоверность при p < 0,05 по сравнению с контролем.

Таблица 2

Производные эризимины

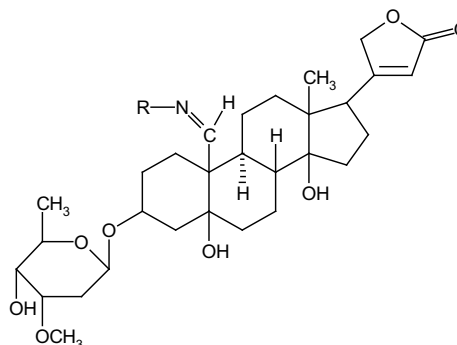


№ соединения	R	R ₁
Соед. 1	3-Метокси-4-гидроксифенил	Водород
Соед. 2	Метил	Метил
Соед. 3	Фенил	Водород
Соед. 4	Фенилпропен	Водород
Соед. 5	Пропил	Водород
Соед. 6	Этил	Водород

Среди производных цимарина (табл. 3) наибольшую антиэкссудативную активность оказывало соединение 9 – этанолиминоцимарин, – которое в дозе 5 мг/кг уменьшало объем отека задней лапки у крыс на 29,9% (p < 0,05). Замена этанолового радикала (соед. 9) на пиридин-параметиленовый (соед. 7) и мочевины (соед. 8) приводила к снижению антиэкссудативной активности с 29,9% до 9,0%.

Таблица 3

Производные цимарина



№ соединения	R
Соед. 7	Пиридин-параметилен
Соед. 8	Мочевина
Соед. 9	Этанол

Таким образом, большинство производных эризимины и цимарина проявляют антиэкссудативную активность и представляют интерес для дальнейшего целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе высокоэффективных противовоспалительных препаратов.

Анализируя полученные результаты экспериментального исследования антиэкссудативной активности и компьютерного прогноза возможных видов биологической активности производных эризимины и цимарина, можно предположить, что они являются перспективной группой, а их антиэкссудативный эффект реализуется путем модулирования синтеза ряда цитокинов: ингибирования экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов (ФНО-α, IL-1β, IL-6, IL-8),

а также усилением экспрессии генов, ответственных за синтез противовоспалительного цитокина IL-10 [17, 18].

Выводы

В ряду впервые синтезированных производных эризимина и цимарина наибольшую активность проявил 3',4'-О-пропилиден-эризимин, который уменьшал экспериментальный отек лапки у крыс на 39,4%.

Производные эризимина и цимарина являются группой органических соединений, перспективной для дальнейшего целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе эффективных противовоспалительных препаратов.

References

1. Karateev AE, Konovalov NN. NSAID-associated disease of the gastrointestinal tract with rheumatism in Russia. *Clinical Medicine*. 2005;5:33-38.
2. Nasonov EL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. *Attending physician*. 2006;2:50-53.
3. Mashkovskiy MD. *Lekarstvennye sredstva [Drugs]*. [15-ed., pererab., rev. and add.]. M.: OOO "Izd-vo Novaya volna", 2009;1206.
4. Sorotskaya VN, Karateev AE. Gastrointestinal complications as a cause of death in patients with rheumatic diseases. *Scientific and Practical rheumatic pathology*. 2005;4:34-37.
5. Deeks J, Smith LA. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review of randomized controlled trials. *Brit. Med. J*. 2002;325:619-626.
6. Nasonov EL, Karateev AE. Gastric lesions associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical medicine*. 2000;3:4-9.
7. Ryabkova A, Shostak N, Malyarova L. Gastrointestinal bleeding caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Doctor*. 2004;4:26-27.
8. Moore RA, Derry S, Makinson GT, et al. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthr. Research and Ther*. 2005;7(3):644-665.
9. Graham DY, Opekun AR, Wilingham FF, et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2005;3:55-59.
10. Chichasova NV. Treatment of osteoarthritis: the effect on cartilage of different anti-inflammatory drugs. *Russian Journal of Medicine*. 2005;13(8):539-542.
11. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population-based cohort study. *Arthr. Rheum*. 2005;52:402-411.
12. RLS - *Entsyklopedia lekarstv [Encyclopedia of drugs]*. 12 ed., Rev. and add. Gl. red. G.L. Vyshkovskiy. M.: RLS, 2005;1440.
13. Clegg DO, Reda DJ. Glucosamin, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *Engl. J. Med*. 2006;354:795-808.
14. *Laboratory research medicines* [ed. O.V. Stefanova]. K.: Avitsena, 2001;433-443.
15. Sernov LN, Gatsura VV. *Elements of Experimental Pharmacology*. Moscow: Medicine, 2000;308-328.
16. Singh G. Gastrointestinal complication of prescription and over-the-counter- nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. *Am. J. Ther*. 2000;7:115-121.
17. Minoru T, Shiro U, Hiroyuki K. Inflammatory response to acute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol*. 2006;9:360-365.
18. Tripathi KD. *Essentials of medical pharmacology*. 5-ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical publishers (P) LTD, 2004;875.

Prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea at an early age

R. V. Kozhevina

Department of Pediatrics No 1, Neonatology and Bioethics; National Medical University of Odessa, Ukraine

Corresponding author: romankozh@gmail.com. Manuscript received October 18, 2013; accepted December 05, 2013

Abstract

Diarrhea that occurs during treatment with antibiotics and has no other apparent reasons is defined as antibiotic-associated diarrhea (AAD). The purpose of the study was to investigate the efficacy and safety of probiotics containing *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea in children aged 0-3 years. A randomized, single-center study was conducted that included 60 children, both male and female, aged 1-36 months who have received parenteral antibiotic therapy during at least 7 days. All children were divided into 2 groups: treatment group (I) consisted of 30 children who have administered probiotics (since the first day of treatment), and control group (II) of 30 children who have received standard treatment without probiotics. Episodes of diarrhea, their duration and time of origin were recorded. Severity of dyspeptic symptoms was expressed in points. The high incidence (40%) of AAD in children aged 0-3 years determines the need for prevention with the use of probiotics. The most significant risk factors were the use of artificial lung ventilation (OR = 23.00, 95% CI 2.20-565.25), hospital stay longer than 10 days (OR = 6.00, 95% CI 1.30-29.67), cephalosporin-aminoglycoside combinations (OR = 6.42, 95% CI 1.23-36.74). Administration of probiotic containing *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 decreased the odds of AAD onset nearly threefold, its duration - nearly by half, as well as reduced severity of clinical symptoms of diarrhea, so that the probiotic can be recommended as a preventive and therapeutic agent.

Key words: diarrhea, probiotics, *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, cephalosporin, aminoglycoside.

Профилактика и лечение антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста

Введение

Диарея, возникшая на фоне применения антибактериальных средств и не имеющая других явных причин, определяется как антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Критериями данного синдрома являются жидкий или кашицеобразный стул с частотой более 3 раз в сутки и/или суточное количество кала более 200 г. ААД может развиваться в период от 2 часов после приема антибиотика до 8 недель после его отмены [5, 15].

Частота развития ААД среди детей больше всего зависит от вида применяемого антибактериального средства и варьирует в пределах 8-30% [12]. В структуре заболеваемости лидирует идиопатическая форма, составляющая 80-90%. Остальные 10-20% всех случаев диареи, развившейся вследствие антибиотикотерапии, связаны с *C. difficile* [4]. Несмотря на то, что только у 10-20% пациентов с ААД обнаруживают токсигенные штаммы *C. difficile*, в последнее время внимание ученых сосредоточено именно на данном микроорганизме. Это обусловлено, прежде всего, тем, что указанный микроорганизм способен вызвать серьезные клинические проявления в виде псевдомембранозного колита (ПМК), заканчивающегося в 30-40% случаев летальным исходом [7, 10, 12]. Среди детей первых трех лет жизни носительство достигает 50-65% и уменьшается с возрастом [8]. На сегодняшний день в Украине отсутствуют данные в отношении частоты развития ААД у детей.

Выделяют следующие факторы риска развития ААД [1, 3, 5, 6]: длительное пребывание в стационаре; нахождение в палате с другими пациентами, инфицированными *C. difficile*; лечение в палатах интенсивной терапии; возраст до 3 лет; перенесенные оперативные вмешательства; зондовое питание; состояние иммуносупрессии; наличие сопутствующей анемии, дефицита массы тела; применение антацидных препаратов; тяжелая сопутствующая патология (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, почечная недостаточность и др.). Не доказана положительная связь частоты возникновения диареи с путем введения и длительностью антибактериальной терапии. В ряде исследований показано, что тяжелые формы ААД могут развиваться даже после однократного приема антибиотика [11].

В настоящее время накоплен достаточный опыт применения пробиотических препаратов при ААД. Наиболее изученными в этом плане являются следующие микроорганизмы: *Saccharomyces boulardii*, бактерии родов *Lactobacillus* (*L. rhamnosus* (штамм GG), *L. casei*, *L. acidophilus*), *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. lactis*). Пробиотики могут применяться в качестве средств профилактики диареи, а также с лечебной целью. Показано, что пробиотики, содержащие штамм *Lactobacillus GG*, *L. sporogenes* и *Saccharomyces boulardii*, обладают значительным эффектом в профилактике развития ААД [9,

13, 14, 16-18]. *S. boulardii* снижал частоту возникновения антибиотик-ассоциированной диареи на 61%, а лактобактерии – на 66% [9, 14, 18]. Применение *Bifidobacterium lactis* в сочетании со *S. thermophilus* с профилактической целью предотвращало развитие ААД у грудных детей [2].

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность применения пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus Rosell-11*, *Lactobacillus acidophilus Rosell-52*, для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей первых трех лет жизни.

В задачи исследования входили: установление частоты возникновения ААД у детей возраста от 0 до 3 лет; определение значимых факторов риска развития ААД; оценка лечебно-профилактической эффективности и безопасности пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus Rosell-11*, *Lactobacillus acidophilus Rosell-52*, в отношении диареи, связанной с приемом антибиотиков, у детей. Исследование проводилось на базе Одесской областной детской клинической больницы.

Материал и методы

В исследование были включены 80 детей обоего пола, возрастом 1-36 месяцев с острой патологией дыхательной и мочевыделительной системы, которые получали парентеральную антибактериальную терапию в возрастной дозировке не менее 7 дней. Критериями исключения были: отсутствие информированного согласия родителей, острая патология желудочно-кишечного тракта, пороки развития желудочно-кишечного тракта, первичный иммунодефицит, синдром мальабсорбции. Диагностическими критериями ААД явились: разжижение или изменение стула по сравнению с привычной частотой и характером стула у данного ребенка; появление или увеличение количества патологических примесей на фоне антибиотикотерапии (при отсутствии других причин). Все дети случайным образом были распределены на 2 группы. Первую (I), основную группу, составили 30 детей, которые на фоне антибиотикотерапии получали исследуемый пробиотик (с первого дня лечения), вторую (II), контрольную группу, 30 детей, которые получали базисную терапию без пробиотического препарата.

Все участвовавшие дети проходили клинико-лабораторное обследование. Оценивались жалобы матери и объективные данные, в том числе температура тела, кратность и консистенция испражнений, наличие патологических примесей в кале, объем живота, динамика массы тела. Лабораторные исследования включали в себя общие анализы крови и мочи, копрограмму, бактериологическое исследование кала. Степень выраженности симптомов ААД, таких как обильный жидкий стул, кишечные колики, метеоризм, рвота, оценивалась в баллах: 0 – отсутствие, 1 – умеренно выраженный, 2 – значительно выраженный.

Пробиотик, содержащий *Lactobacillus rhamnosus Rosell-11*, *Lactobacillus acidophilus Rosell-52*, дозировался согласно инструкции: по ½ капсулы 2 раза в день. Содержимое капсулы смешивали с едой.

О переносимости препарата судили по субъективным и объективным данным, полученным в процессе лечения. Переносимость оценивалась в баллах (1 балл – крайне неудовлетворительная, 2 балла – неудовлетворительная, 3 балла – удовлетворительная, 4 балла – хорошая, 5 баллов – очень хорошая).

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA 7.0 и Microsoft Excel 2003 с интеграцией AtteStat 12.5, интернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis).

Результаты и обсуждение

Средний возраст на момент первичного осмотра составил 15 месяцев; среди детей было 37 мальчиков и 43 девочки. Дети до года составили 57,5% (46 детей), от года до 3 лет – 42,5% (37). Структура распределения детей по основному заболеванию была следующей: 27 детей с острым бронхитом (16 детей в основной группе, 11 – в контрольной), 31 ребенок с пневмонией (15 – в основной группе, 16 – в контрольной) и 22 ребенка с инфекцией мочевыделительной системы (9 – в основной группе, 13 – в контрольной). Достоверных различий между группами по возрасту и заболеваниям не отмечено.

Продолжительность курса антибактериальной терапии у детей обеих групп варьировала от 7 до 25 дней. Большая часть детей получала комбинацию цефалоспоринов с аминогликозидами: 14 детей основной группы и 13 – контрольной; 11 детей основной группы и 12 детей контрольной группы получали монотерапию цефалоспорины. Полусинтетические «защищенные» пенициллины получало 10 и 8 детей в основной и контрольной группах, соответственно. Монотерапия аминогликозидами была использована у 5 детей из основной и 7 детей из контрольной групп.

Изучались следующие факторы риска развития антибиотик-ассоциированной диареи: длительность

госпитализации, вид применяемого антибактериального средства, применение моно- или комбинированной терапии, нахождение ребенка на ИВЛ, наличие сопутствующей анемии, белково-энергетической недостаточности (БЭН). Анализ влияния факторов риска на частоту развития ААД представлен в таблице 1.

Высокие показатели отношения шансов развития ААД были у детей с такими факторами риска, как нахождение на искусственной вентиляции легких и длительность госпитализации более 10 дней. Возможно, это связано с возрастанием степени колонизации *C. difficile* как нозокомиальной флорой, ответственной за развитие антибиотик-ассоциированного колита. На частоту развития в большей степени влияли применение в качестве лечения основного заболевания комбинации цефалоспоринов и аминогликозидов, а также монотерапии цефалоспорины. Меньшие показатели отмечены при лечении полусинтетическими пенициллинами и аминогликозидами. Наличие анемии и БЭН у детей увеличивает шансы появления ААД, однако, ввиду малой выборки, эти данные не достоверны.

В контрольной группе ААД развилась у 16 детей (40%), тогда как в основной группе – только у 5 детей (12,5%). Отмечено достоверное уменьшение эпизодов ААД на фоне приема пробиотика – ARR = 0,27 (95% ДИ 0,09-0,45). Количество пациентов, нуждающихся в лечении (NNT), составило 4 (95% ДИ 2-11), что подтверждает ценность назначения пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus Rosell-11*, *Lactobacillus acidophilus Rosell-52*, для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи у детей.

Диарея, связанная с приемом антибиотиков, развилась в среднем на $5,8 \pm 1,15$ день у детей основной группы и на $6,62 \pm 0,72$ день – у детей контрольной группы. Достоверных различий по времени возникновения ААД среди основной и контрольной групп выявлено не было ($p > 0,05$). Продолжительность диареи у детей основной группы была достоверно меньше ($4,43 \pm 0,47$ дней) по сравнению с контрольной группой ($2,8 \pm 0,37$), $p < 0,05$. Представленные данные подтверждают ле-

Таблица 1

Оценка факторов риска развития ААД у детей

Факторы	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
Нахождение на ИВЛ	23,00	2,20-565,25	9,08	0,003
Госпитализация более 10 дней	6,00	1,30-29,67	5,69	0,01
ЦФ+АГ	6,42	1,23-36,74	5,17	0,02
ЦФ	5,25	1,01-29,36	3,92	0,04
Пен	2,27	0,40-13,22	0,48	0,48
АГ	2,33	0,35-16,42	0,35	0,55
Наличие анемии	2,95	0,60-15,14	1,43	0,23
Наличие БЭН	2,95	0,60-15,14	1,43	0,23

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ЦФ+АГ – комбинация цефалоспоринов с аминогликозидами; ЦФ – монотерапия цефалоспорины; Пен – полусинтетические пенициллины; АГ – аминогликозиды.

чебную эффективность пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus Rosell-11*, *Lactobacillus acidophilus Rosell-52*, в отношении длительности диареи.

У детей основной группы на 3 день оценки клинических проявлений средний бал типичных симптомов ААД был достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у детей контрольной группы: $4,6 \pm 0,59$ балла против $3,9 \pm 0,28$ балла; к 7 дню – 0 баллов против $1,3 \pm 0,12$ балла. Представленные данные суммированы в таблице 2.

Таблица 2

Сравнение исследуемых групп детей с ААД

Показатели	Основная группа (с пробиотиком)	Контрольная группа (без пробиотика)
Диарея (количество случаев)	5	16
День появления диареи (дни)	$5,80 \pm 1,15$	$6,62 \pm 0,72$
Продолжительность диареи (дни)	$2,80 \pm 0,37^1$	$4,43 \pm 0,47$
Средний балл клинических проявлений		
Первый день появления диареи	$4,60 \pm 0,59$	$5,90 \pm 0,36$
3 день	$2,20 \pm 0,42^1$	$3,90 \pm 0,28$
7 день	0	$1,30 \pm 0,12$

Примечание: ¹ – значимость различий по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$.

Хорошая оценка переносимости (4 балла) пробиотика была у 2 детей, у остальных 28 детей отмечена очень хорошая переносимость препарата (5 баллов). На протяжении всего исследования побочных эффектов при применении пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus Rosell-11*, *Lactobacillus acidophilus Rosell-52*, отмечено не было.

Выводы

1. Высокая частота развития ААД у детей первых трех лет жизни (40%) определяет необходимость проведения профилактических мероприятий с использованием пробиотиков.

2. Достоверными факторами риска развития ААД у детей первых трех лет жизни явились: длительность госпитализации более 10 дней, проведение ИВЛ, применение комбинации антибиотиков.

3. Снижение почти в 3 раза шанса развития ААД на фоне приема пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus Rosell-11*, *Lactobacillus acidophilus Rosell-52*,

уменьшение почти в 2 раза продолжительности, а также выраженности клинических проявлений диареи позволяют рекомендовать его в качестве профилактического и лечебного средства.

References

- Kozhevin RV. Kliniko-epidemiologicheskii analiz i faktory riska antibioticheskoi assotsirovannoy diarei u detey [Clinical, epidemiological analysis and risk factors of antibiotic-associated diarrhea in children]. *Perinatologiya i pediatriya* [Perinatology and pediatrics]. 2003;3:98-99.
- Correa NB, Peret Filho LA, Penna FJ, et al. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *Clin. Gastroenterol.* 2005;39(5):385-389.
- Aryayev M, Kukushkin V, Kozhevin R, et al. Antibiotic-associated diarrhea in children: clinical and epidemiological features. *Acta Paediatrica.* 2009;98(Suppl. 460):446.
- Barbut F, Petit J-C. Epidemiology of *Clostridium difficile* - associated infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2001;7:405-410.
- Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *The New England Journal of Medicine.* 2002;346(5):334-339.
- Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J. Hosp. Infect.* 1998;40:1-15.
- Cleveland Cl. *Clostridium difficile* - associated disease: New challenges from an established pathogen. *J. of Med.* 2006;73(2):187-197.
- Gogate A, De A, Nanivadekar R, et al. Diagnostic role of stool culture and toxin detection in antibiotic associated diarrhoea due to *Clostridium difficile* in children. *Indian. J. Med. Res.* 2005;122(6):518-524.
- Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet. Infect. Dis.* 2006;6(6):374-382.
- Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile* - associated diarrhea and colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1997;92:739-750.
- Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001;47(1):43-50.
- Turck D, Bernet JP, Marx J, et al. Incidence and risk factors for oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003;37(1):22-26.
- Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ.* 2006;175(4):377-383.
- McFarland LV. Can *Saccharomyces boulardii* prevent antibiotic-associated diarrhea in children? *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2005;2(6):262-263.
- Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, et al. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 1998;27:702-710.
- Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic associated diarrhea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002;16(8):1461-1467.
- LaRosa M, Bottaro G, Gulino N, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogens* and fructooligosaccharides in children: A multicentric double-blind vs placebo study. *Minerva Pediatr.* 2003;55(5):447-452.
- D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, et al. Probiotics in the prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ.* 2002;324(7350):1361-1366.



The functional state of placenta in the women with a long intergenetic interval

*A. V. Sorokin¹, Z. B. Khominskaya¹, Z. V. Bliznyuk¹

¹Maternity Hospital No 1, Kirovograd, Ukraine

²Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Pediatrics, Kiev, Ukraine

*Corresponding author: sorokin.ua@gmail.com. Manuscript received September 22, 2013; accepted December 05, 2013

Abstract

The examination of 70 pregnant women have been conducted, among them there have been 30 women with a long (over 10 years) intergenetic interval between giving the first and the second births (the first group), 20 aged primigravidas have been included in the second group and 20 pregnant women who have had a birth with a break of 3-5 years have been included in the third group (control group). The average age of the women of group I was 33.3 years old, of group II – 36.5 years old, of group III – 28.4 years old. All the studied hormones of the women with big intergenetic intervals have been significantly reduced with respect to the comparison group (III). In the women of the Ist group they decreased by 2.8 times, and in the women of the IInd they group – by 2.4 times with respect to the comparison group. The concentration of cortisol in the blood serum of the women of the Ist and IInd groups has significantly increased. The indicator of the first group has been significantly higher than that of the second group. Large birth spacing in pregnant women is accompanied by a significant decrease in the concentration of the hormones of placenta, which characterizes the state of placental insufficiency in the majority of the women at the 26-28th week of gestation period. The increase of serotonin concentration and the decrease of progesterone concentration can be attributed to the women with a long intergenetic interval, who are at risk of the development of a preterm birth. A significant increase of cortisol and serotonin in the blood of the women with a long intergenetic interval indicates a disorder of the adaptation mechanisms in this group of pregnant women. One-pointedness of the hormonal changes in the women with a long intergenetic interval and the age factor of the primiparous women confirm the role of age in the development of hormonal disorders in the pregnant women of the examined contingent.

Key words: pregnancy, hormones of placenta, intergenetic interval.

Функциональное состояние фетоплацентарного комплекса у женщин с большим интергенетическим интервалом

Введение

В развитии беременности ведущая роль принадлежит фетоплацентарному комплексу (ФПК). Со второго триместра беременности плацента и плод синтезируют все гормоны, необходимые для нормального развития плода, поэтому для оценки состояния плода, предупреждения осложнений беременности и родов, определение уровня гормонов ФПК в динамике беременности является общепризнанно необходимым.

Плацентарный лактоген (ПЛ) представляет собой белковый гормон плаценты, который выполняет функцию диагностического маркера плацентарной недостаточности (ПН), гипоксии и гипотрофии плода. При ПН содержание ПЛ в сыворотке крови снижается на 50%, а при гипоксии плода - почти в три раза [1].

Уровень эстриола (Е3), гормона, образующегося в фетальной зоне надпочечников плода и в плаценте, непосредственно характеризует функциональное состояние плаценты и плода. Низкий уровень Е3 в крови определяется при угрозе прерывания беременности, угрозе преждевременных родов, а также свидетельствует о гипоксии и задержке развития плода [2, 3]. Определение свободного эстриола имеет ряд преимуществ перед определением общего эстриола. Свободный эстриол не зависит от наличия заболеваний почек или печени матери и использования лекарств [4].

Основным критерием угрозы невынашивания беременности является прогестерон (ПГ) – стероидный

гормон, который в I-м триместре беременности синтезируется клетками желтого тела, а начиная со II-го триместра – плацентой.

Содержание ПГ в крови матери прогрессивно растет, увеличиваясь в 2 раза на 7-8-ой неделе беременности, а затем повышается постепенно до 37-38 недели. Снижение уровня ПГ указывает на наличие патологии беременности и требует заместительной терапии. Определение уровня гормона – необходимый критерий в диагностике состояния плаценты; критически низкие показатели свидетельствуют о необратимых дегенеративных изменениях в плаценте, в частности, о замершей беременности [5].

Кортизол – стероидный гормон, продуцируемый пучковой зоной коры надпочечников женщины, а также надпочечниками и печенью плода, является индикатором адаптационной способности беременной женщины [6, 7].

Непосредственное влияние на сократительную активность матки осуществляет нейrogормон серотонин, который относится к биологически активным медиаторам нервной системы и участвует в регулировании деятельности моноаминергических систем головного мозга. Также в качестве трансмиттера гипоталамических нейrogормонов он влияет на регуляцию высвобождения гипофизом пролактина, гормона роста, кортиколиберина, гонадотропных гормонов, проявляя при этом ингибирующее влияние на механизм обратной связи.

В матке определяется достаточно высокая концентрация серотонина. Он играет значительную роль в пара-

кринной регуляции сокращения матки и в координации родов. Продукция серотонина в миометрии заметно возрастает за несколько часов или дней до родов и еще больше увеличивается непосредственно при родах. Рост концентрации серотонина во II-III триместрах свидетельствует об угрозе прерывания беременности и преждевременных родах [8, 9, 10, 11, 12].

Считается целесообразным использование гормональных маркеров функционального состояния ФПК и серотонина для оценки состояния плода и угрозы невынашивания у женщин группы риска с осложненным течением беременности, какими и являются женщины с большим интергенетическим интервалом.

Цель исследования – изучение функционального состояния фетоплацентарного комплекса у женщин с большим интергенетическим интервалом по показателям содержания гормонов в сыворотке крови беременных.

Материал и методы

Гормональные исследования проведены на 70 беременных, из них – 30 женщин с большим (более 10 лет) интергенетическим интервалом между первыми и вторыми родами (основная, первая группа). 20 возрастных первобеременных вошли во вторую группу, и 20 беременных, рожавших второго ребенка с перерывом 3-5 лет, – в третью группу (группа сравнения).

Средний возраст женщин I группы составил 33,3 лет, II группы – 36,5 лет, III – 28,4 лет. Выбор групп сравнения (II и III) мотивирован тем, что возрастные первородящие, по акушерско-гинекологическому анамнезу, возрасту и соматическому статусу аналогичны группе исследования. Роженицы с перерывом между родами 3-5 лет отобраны в связи с тем, что большинство исследователей считает данный промежуток оптимальным [13, 14].

Изучение гормонопродуцирующей функции плацентарной системы проводилось радиоиммунологическим методом. Содержание прогестерона, неконъюгированного эстриола и кортизола в сыворотке крови беременных определяли с использованием соответствующих диагностических тест-систем производства фирмы Immunotech (Czech Republic), ПЛ и серотонина – с использованием диагностических тест-систем фирмы DIASource (Belgium).

Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики с применением параметрического критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При анализе клинических данных установлено, что наибольшее количество осложнений имело место в I и II группах. Так, угрожающий аборт в первом триместре имел место в 52% и 36% случаев соответственно. В III группе данная патология составляла лишь 7%. Ранний токсикоз в I и II группах составил соответственно 26% и 12%, в III группе – 5%. Угроза преждевременных родов – наиболее распространенное осложнение в I и II группах – составила соответственно 58% и 38% случаев, а в III группе – 13%.

Мы проанализировали распространенность хронической гинекологической и экстрагенитальной патологии у беременных. Разнообразные гинекологические заболевания значительно чаще встречались у женщин в старшем возрасте, т. е. преобладали в I и II группах. В целом 65% женщин с большим интергенетическим интервалом имели одно-два или даже три гинекологических заболевания, существенно меньше – 43% было таких среди первородящих женщин в 35 лет и старше ($P_{I-II} < 0,05$), и только 17% среди тех, которые рожали повторно через 3-5 лет. Значительная частота хронических воспалительных процессов матки и ее придатков установлена нами у женщин старшего возраста, что отражалось не только на течении беременности, но и на состоянии плода.

Определение уровня гормонов проводилось во II триместре на сроке 26-28 недель беременности среди женщин трех вышеназванных групп.

Проведенные гормональные исследования выявили значительные изменения гормональных показателей у женщин с большим интергенетическим интервалом относительно женщин III группы сравнения. В то же время результаты исследований, которые были получены у женщин первой и второй группы были близки (табл. 1).

Так, концентрация плацентарного лактогена в сыворотке крови была наиболее низкой у женщин первой группы и достоверно отличалась от показателя у женщин с интергенетическим интервалом 3-5 лет (группа сравнения). У женщин второй группы этот показатель снижался в меньшей степени и не отличался от результатов обследованных женщин, как первой, так и третьей группы (табл. 1). При этом определено, что в первой группе 70% женщин (21 женщина) имели пониженные уровни гормона в крови, во второй – только 50% женщин (10 случаев наблюдений).

Таблица 1

Уровень гормонов ФПК в сыворотке крови обследованных женщин

Показатель	I группа	II группа	III группа
Плацентарный лактоген (мкг /мл)	(1,65 ± 0,51)*	2,16 ± 0,7	3,25 ± 0,9
Эстриол неконъюгированный (Е ₃) (нмоль/л)	(13,17 ± 2,2)*	(17,54 ± 2,9)*	26,34 ± 1,8
Прогестерон (нмоль/л)	(88,32 ± 4,1)*	(96,7 ± 3,8)*	231,5 ± 10,3

Примечание: * – Разница достоверна относительно показателей женщин третьей группы, ($p < 0,05$).

Концентрация неконъюгированного эстриола в сыворотке крови у женщин с большим интергенетическим интервалом также снижалась относительно показателя у женщин третьей группы и не отличалась от показателя у женщин второй группы. Результаты ниже нормы имели место у 50% беременных женщин (15 случаев) первой группы и 30% женщин (6 случаев) второй группы.

Наиболее существенно изменялась концентрация

прогестерона в сыворотке крови: у женщин I-й группы она уменьшалась в 2,8 раза, а у женщин II-й группы – в 2,4 раза относительно таковой в группе сравнения (табл. 1).

Таким образом, все исследованные гормоны ФПК у женщин с большим интергенетическим интервалом достоверно снижены относительно показателей женщин группы сравнения (интергенетический интервал 3-5 лет), что свидетельствует о признаках плацентарной недостаточности у большинства из них. Тот факт, что возрастные первобеременные имели близкие по направленности изменения гормонального баланса, свидетельствовал о связи этих гормональных нарушений с возрастом беременных.

В отличие от вышеупомянутых показателей концентрация кортизола в сыворотке крови у женщин I и II группы значительно повышалась, что отражало напряженность стресс-реализующего звена адаптации этих беременных женщин. При этом показатель беременных женщин первой группы достоверно превышал таковой у беременных женщин второй группы (табл. 2).

Концентрация серотонина в крови женщин первых двух групп была одинаковой. Этот показатель достоверно превышал таковой в группе сравнения, что характеризовало напряженность стресс-лимитирующего звена адаптации как в условиях большого интергенетического интервала, так и при увеличении возраста наступления первой беременности (табл. 2).

С другой стороны, учитывая значительный утеротонический эффект серотонина и снижение содержания прогестерона в крови обследованных женщин первой и второй группы, можно считать, что женщины с большим интергенетическим интервалом и возрастные первобеременные на сроке 26-28 недель беременности составляют группу риска по развитию угрозы преждевременных родов.

Таблица 2

Концентрация стресс-ассоциированных гормонов в крови обследованных беременных

Показатель	I группа	II группа	III группа
Кортизол (нмоль/л)	(978 ± 35,8)*	(826 ± 30,1) ^*	490 ± 27,7
Серотонин (нг/мл)	(540 ± 15,7)*	(540 ± 15,9) *	465 ± 13,1

Примечание: 1. * – Разница достоверна относительно показателей у женщин третьей группы, ($p < 0,05$);
2. ^ – Разница достоверна между показателями у женщин I-й и II-й групп, ($p < 0,05$).

Значительное увеличение концентрации кортизола в крови женщин первых двух групп также может способствовать повышению сократительной активности матки.

В то же время высокие уровни стресс-ассоциированных гормонов серотонина и кортизола в сыворотке крови женщин первой и второй группы свидетельствуют о напряженности механизмов адаптации обследованных женщин, что, в первую очередь, можно связать с возрастными изменениями гормонального баланса. Однако, учитывая большую выраженность и частоту гормональ-

ных изменений у женщин с большим интергенетическим интервалом, чем у возрастных первобеременных, необходимо исключить возможную роль других патологических факторов. Это могут быть такие факторы, как высокая частота соматической патологии, инфекционный фактор, стрессовая нагрузка и другие, которые могут преобладать у женщин первой группы.

Выводы

Большой интергенетический интервал у беременных сопровождается существенным снижением концентрации гормонов фетоплацентарного комплекса, что характеризует состояние плацентарной недостаточности, определенной на 26-28 неделе беременности, у большинства обследованных женщин.

Увеличение концентрации утеротонических нейроморфонов серотонина, наряду со снижением концентрации прогестерона, позволяет отнести женщин с большим интергенетическим интервалом к группе риска по развитию преждевременных родов.

Значительное повышение стресс-ассоциированных гормонов – кортизола и серотонина в крови женщин с большим интергенетическим интервалом свидетельствует о нарушении механизмов адаптации этой группы беременных.

Однонаправленность гормональных изменений у женщин с большим интергенетическим интервалом и у возрастных первобеременных подтверждает роль возрастного фактора в развитии гормональных нарушений у обследованного контингента беременных женщин.

References

- Sidelnikova VM. Endokrinologiya beremennosti v norme i pri patologii [Endocrinology of pregnancy in norm and pathology]. M.: MEDpressinform, 2007;352.
- Nazarenko GI, Kishkun AA. Klinicheskaya otsenka rezultatov laboratornogo issledovaniya [Clinical evaluation of the results of the laboratory research]. Moskva: Meditsina, 2002;544.
- Guseynova ZS. Algoritm obsledovaniya zhenschin s giperandrogeniyey i sindromom poteri ploda [Algorithm of the survey of the women with hyperandrogenism and fetal loss syndrome]. *Aspirant i soiskatel [A postgraduate student and an applicant]*. 2010;6:62-73.
- Senchuk AY, Zabolotna AV, Doskoch IO. Kompleksne likuvannya vagitnykh iz grupy vysokogo ryzyku rozvytku platsentarnoi nedostatnosti [Combined treatment of pregnant women with high risk of placental insufficiency]. *Visnyk naukovykh doslidzhen [Bulletin of scientific researches]*. 2005;2:70-72.
- Utintseva SG, Maruschenko VI. Terapiya endokrinnykh narusheniy pri nevnashivaniy beremennosti [Treatment of endocrine disorders in miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 1998;2:29-32.
- Zabolotna ML. Prolaktin, khoriionichny gonadotropin, kortizol, ta prostaglandin E2 v krvi vagitnykh z galaktoreeyu pry nevnoshuvanni [Prolactin, human chorionic gonadotropin, cortisol and prostaglandin E2 in the blood of pregnant women with galactorrhoea at miscarriage]. *Pediatrics, akusherstvo ta ginekologiya [Pediatrics, Obstetrics and Gynecology]*. 2003;1:89-91.
- Podtenev AD, Bratchikova TV, Orlov EI. Steroidnye gormony i ikh rol v techenii beremennosti i rodov [Steroid hormones and their role in pregnancy and childbirth]. M.: Meditsina, 2000;167.
- Baksheev MS, Stepankovska GK, Ventskovskiy BM. Vmist serotoninu i shlyahy yogo obminu v biologichnykh seredovyschakh fetoplatsentarnogo kompleksu v dynamitsi rodov [The content of serotonin and the

- ways of its exchange in biological environments of feto-placental complex in the dynamics of childbirth]. *Pediatrics, akusherstvo ta ginekologiya* [Pediatrics, Obstetrics and Gynecology]. 1975;1:39-42.
9. Grischenko VI. Rol epifiza v fiziologii i patologii zhenskoy polovoy sfery [The role of the epiphysis in the physiology and pathology of the female genitalia]. Kharkov: Vyscha shkola, 1979;248.
10. Simonenkov AP. Serotonin i ego retseptory v geneze stressa i adaptatsii [Serotonin and its receptors in the genesis of stress and adaptation]. *Vestnik Rossiyskoy AMN* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2002;8:9-13.
11. Artyunyan AV, Kerkushko GO, Stepanov MG. Rol biogenykh aminov v gipotalamicheskoy regulatsii reproduktivnoy funktsii [The role of biogenic amines in the hypothalamic regulation of reproductive function]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2004;1:98-106.
12. Zyablitshev SV, Yakovleva EB. Gormonodiagnostika patologii bere-mennosti [Hormonal diagnostics of the pathology of pregnancy]. *Metodicheskie rekomendatsii* [Methodical recommendations]. Donetsk, 2000;48.
13. New England Journal of Medicine <http://www.health-ua.com/news/768/>
14. <http://mama.passion.ru/l.php/idealnaya-raznitsa-mezhdu-rodami.htm>

Therapeutic effect of magnesium sulfate on the state of the autonomic nervous system in patients with meningoencephalitis

*N. V. Ralets¹, V. I. Matyash², A. Ya. Glavatskiy³

¹Clinical Hospital No 4 of Kiev, Ukraine; ²L. V. Gromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, Kiev, Ukraine

³A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery, Kiev, Ukraine

*Corresponding author: raletc@ukr.net. Manuscript received September 24, 2013; accepted December 05, 2013

Abstract

The study included an experimental group of 64 patients with meningoencephalitis with moderate to severe course, aged 18-60 years. The patients' score according to the Glasgow Coma Scale was higher than 8. The group consisted of 2 subgroups of 32 patients: (1) magnesium sulfate was added to standard treatment and the patients' condition was being assessed in 2 hours after every administration of this medicine, and (2) the patients of this subgroup have received standard treatment without magnesium sulfate and have been examined in the same way. Magnesium sulfate was administered by intravenous infusion of 20 ml of 25% solution (single dose 5000 mg) diluted in 400 ml of 10% solution of glucose. Besides common methods of examination, the authors have used photoplethysmography and assessed autonomic nervous system reflexes and parameters, blood pressure components, and specific ECG parameters. In comparison with the standard therapy, adding magnesium sulfate into treatment resulted in more pronounced decrudescence related with the somatic and autonomic nervous system, namely: meningeal, encephalitis syndrome, respiratory, cardiovascular, intestinal dysfunctions. Magnesium sulfate favors decrease of sympathicotonia and increase of vagotonia what especially declares itself through reducing blood pressure and heart rate. It is reasonable to introduce magnesium sulfate in treatment protocols for meningoencephalitis.

Key words: meningoencephalitis, magnesium sulfate, autonomic nervous system, treatment.

Влияние магния сульфата на состояние вегетативной нервной системы у больных менингоэнцефалитом

Введение

Известно, что магний является физиологическим антагонистом кальция и способен вытеснять его из мест связывания, регулирует обменные процессы, нейрохимическую передачу и мышечную возбудимость, препятствует поступлению ионов кальция через пресинаптическую мембрану, снижает количество ацетилхолина в периферической и центральной нервной системе [1, 2, 3]. Кроме того, применение сульфата магния способствует расслаблению гладкой мускулатуры, снижению артериального давления (АД) (преимущественно повышенного). При инъекционном введении в больших дозах блокируется нейромышечная трансмиссия, предотвращается развитие судорог и проявляются курареподобные свойства [1, 2, 3, 4]. Магния сульфат используется при лечении многих заболеваний, в том числе при энцефалопатиях, однако

нет данных о терапевтическом воздействии препарата на состояние вегетативной нервной системы (ВНС) у больных менингоэнцефалитом.

Менингоэнцефалит – воспаление головного мозга и его оболочек, вызванное бактериальной или вирусной инфекцией. Болезнь может затрагивать также и спинной мозг, вызывая развитие миелита с параличом обеих ног. Присоединение энцефалита сопровождается потерей сознания, клонико-тоническими (быстрыми) судорогами, возможны глазодвигательные расстройства, парезы. При вовлечении в процесс ствола головного мозга наступают расстройства речи и глотания, частое поверхностное дыхание, редкое неритмичное сердцебиение; при отеке стволовой части может наступить смерть [3, 4, 5, 6]. Вегетативная нервная система (ВНС) – это часть нервной системы, регулирующая деятельность органов кровоо-

брашения, дыхания, пищеварения, выделения, размножения, а также обмен веществ и тем самым функциональное состояние всех тканей организма позвоночных животных и человека. Главная функция ВНС заключается в поддержании постоянства внутренней среды, или гомеостаза, при различных воздействиях на организм [6, 7, 8]. Проявления поражения вегетативной нервной системы разнообразны и во многом определяются тем, какой из ее отделов преимущественно вовлечен в патологический процесс [6, 7, 8, 9].

При осложнении течения болезни в первые дни может развиваться инфекционно-токсический шок, отек головного мозга с синдромом вклинения в затылочное отверстие, острая почечная недостаточность, церебральная гипотензия и др., которые при поздней диагностике и неправильном лечении могут послужить причиной смерти. Поэтому важен поиск терапевтических средств для оптимального лечения больных менингоэнцефалитом с проявлениями поражения ВНС и для предупреждения осложнений. Литературных данных об особенностях поражения ВНС у больных менингоэнцефалитом крайне мало. Цель работы – оценка терапевтического воздействия магния сульфата на состояние ВНС при менингоэнцефалите (МЭ).

Материал и методы

Исследования проводились на двух группах больных. В опытную группу было включено 64 больных МЭ с тяжелым и среднетяжелым течением в возрасте от 18 до 60 лет, состояние которых соответствовало более чем 8 баллам по шкале Глазго. Опытная группа была представлена 2 подгруппами: первой (32 больных) – состояние больных оценивалось через 2 часа после введения магния сульфата на фоне стандартной терапии; и второй (32 больных) – состояние оценивалось после стандартной терапии без использования сульфата магния.

Оценка состояния больных проводилась по следующим критериям:

1. Шкала Глазго оценки тяжести комы.
2. Питтсбургская шкала оценки состояния ствола мозга.
3. Шкала диагностики смерти мозга (с изменениями Питтсбургского университета).
4. Шкала АРАСНЕ II для оценки тяжести состояния больных.

Лечение менингоэнцефалита осуществлялось соответственно рекомендациям Европейской федерации ассоциаций неврологов (Европа, 2008) и нормативным документам Министерства здравоохранения Украины (приказ №354 от 09.07.04 «Протоколы оказания медицинской помощи по специальности «Инфекционные болезни»).

Применялось этиопатогенетическое и симптоматическое лечение: антибактериальные, противовирусные препараты, глюкозо-солевые растворы, диуретические, глюкокортикоидные, анальгетические, сердечно-сосудистые препараты. Влияние сульфата магния ($MgSO_4$) на ВНС

оценивали через 2 часа после проведения инфузии. Доза сульфата магния составляла 5000 мг в виде 25% раствора объемом 20 мл, разведенного в 400 мл 10% раствора глюкозы и вводимого внутривенно на протяжении 80-100 мин. Фотоплетизмография и кардиоинтервалография проводились согласно методике Р. М. Баевского [10].

Результаты и обсуждение

Проанализированы данные рефлексометрии, тонометрии, фотоплетизмо- и кардиоинтервалографии, что позволило определить терапевтическую активность воздействия магния сульфата. Клинические данные приведены в таблице 1.

В процессе наблюдения выявлено, что медикаментозная терапия по стандартам лечения положительно влияла на состояние больных, уменьшая проявления патологического процесса: выраженность менингеальных, энцефалитических симптомов, вегетативных расстройств. На фоне терапии с применением $MgSO_4$ наблюдалось более значительное улучшение состояния больных, чем при стандартной терапии без $MgSO_4$. Клинические симптомы характеризовались уменьшением выраженной гипертермии у 9,38% больных (во 2 подгруппе таких больных не было), головной боли – у 18,75% больных (во 2 подгруппе – 9,33%), менингеальных признаков – у 10,87% (во 2 подгруппе – 4,62%), энцефалитического синдрома (гиперкинезы, нарушения сознания) – у 7,73% (во 2 подгруппе – 3,13%) (в первую очередь гиперкинезов), дисфункции сердечно-сосудистой системы (ССС) (снижение ЧСС, артериального давления) – у 12,52% (во 2 подгруппе – 3,13%), дисфункции дыхательной системы (уменьшение частоты, глубины дыхания) – у 6,25% (во 2 подгруппе – 3,13%), дискинезии кишечника – у 7,81% (во 2 подгруппе – 2,56%), психоневрологических проявлений – у 7,81% (во 2 подгруппе – 1,57%), а также улучшением состояния кожных покровов, уменьшением бледности у 15,63% (во 2 подгруппе – 9,38%), дистермии, усилением красного дермографизма у 10,94% (во 2 подгруппе – 1,56%).

Анализ данных показал, что терапия с применением $MgSO_4$ обуславливает уменьшение симпатикотонического эффекта в сторону эйтонии за счет повышения ваготонии. Наиболее выраженным было такое влияние на состояние ССС в виде снижения артериального давления и ЧСС. Отмечались также уменьшение бледности кожи, головной боли, менингеальных признаков и энцефалитических проявлений (гиперкинезов, психомоторного возбуждения).

Данные рефлексометрии позволяют проанализировать функциональное состояние ССС, дыхательной системы на фоне стандартной терапии с применением $MgSO_4$ и без него. Полученные данные представлены в таблице 2.

Уменьшение симпатикотонического фона (ЧСС, частоты дыхания, АД) подтверждается и данными глазосердечного рефлекса, т. е. повышением показателей индекса Хильдебранта после инфузии препарата на 0,40 ед. в сто-

Таблица 1

Клиническая характеристика признаков МЭ на фоне терапии магния сульфатом
(группа до лечения, n = 64: 1-я подгруппа, n = 32; 2-я подгруппа, n = 32)

Клинические признаки и их выраженность	Количество больных в виде n – %			
	До введения MgSO ₄	После введения MgSO ₄	Без введения MgSO ₄	
Гипертермия	< 38°C	18-28,12	12-37,5	9-28,13
	≥ 38°C	46-71,88	20-62,5	23-71,87
Головная боль	+	2-3,12	7-21,87	4-12,5
	2+	62-96,88	25-78,13	28-87,5
Менингеальный синдром (ригидность мышц затылка, симптомы Кернига, Кернера)	+	23-33,94	15-46,88	13-40,62
	2+	41-64,06	17-53,13	19-59,38
Энцефалитический синдром (парезы, парестезии, гиперкинезы, нарушение сознания, психомоторное возбуждение)	+	39-60,94	22-68,75	20-62,5
	2+	25-39,06	10-31,23	12-37,5
Нарушения функций сердечно-сосудистой системы (изменение ЧСС, А)	+	36-56,25	21-65,63	19-59,38
	2+	28-43,75	10-31,23	13-40,62
Нарушения дыхания (изменение частоты, глубины дыхания)	+	25-39,06	14-43,75	13-40,63
	2+	20-31,25	8-25,0	9-28,12
Дискинезии кишечника	+	32-50,0	16-50,0	15-46,88
	2+	15-23,44	5-15,63	7-21,88
Гормональные нарушения (гипергликемия)	+	15-23,44	6-18,75	8-25,0
	2+	3-4,69	1-3,125	2-6,25
Изменения влажности кож (потливость, сухость)	+	39-60,94	20-62,5	20-62,5
	2+	23-35,94	10-31,25	11-34,76
Изменения цвета кожи	+	35-54,69	21-65,63	21-65,63
	2+	26-40,63	8-25,0	10-31,25
Дистермия различных частей кожных покровов	+	33-51,56	19-59,38	18-56,25
	2+	26-40,63	10-31,25	12-37,5
Изменения дермографизма	+	35-54,69	21-65,63	18-56,25
	2+	29-45,31	11-34,37	14-43,75
Астенические проявления	+	15-23,44	9-28,12	9-28,12
	2+	48-75,0	23-71,88	23-71,88
Психоневрологические проявления	+	34-53,13	17-53,13	19-59,38
	2+	19-29,69	7-21,88	9-28,12
Изменения объема диуреза	+	35-54,69	19-59,38	18-56,25
	2+	20-31,25	9-28,12	8-25,0

Примечание: + – умеренно выраженные; 2+ – значительно выраженные.

Таблица 2

Результаты рефлексометрии у больных МЭ, M ± m

Показатели и единицы измерения	Результаты		
	До введения MgSO ₄	После введения MgSO ₄	Без введения MgSO ₄
Глазосердечный рефлекс Даньини-Ашнера, ЧСС/мин	-3,66 ± 0,29	-5,01 ± 0,31*	-3,10 ± 0,38
Синокаротидный рефлекс (Чермака-Геринга) – ЧСС/мин. – АД сист. (мм рт. ст.) – Частота дыхания в 1 мин.	-3,16 ± 0,23	-4,84 ± 0,17*	-2,71 ± 0,19
	-5,83 ± 0,25	-7,93 ± 0,31*	-3,57 ± 0,24
	-1,95 ± 0,17	-3,08 ± 0,22*	-1,01 ± 0,19
Солярный рефлекс (Тома-Ру) – ЧСС/мин.	-2,64 ± 0,13	-3,31 ± 0,12*	-2,55 ± 0,18
Индекс Хильдебранта	4,05 ± 0,12	4,45 ± 0,09*	4,04 ± 0,11

Примечание: * – изменения до и после введения MgSO₄ достоверны (p < 0,05).

рону ваготонии. Во 2-й подгруппе больных наблюдалась тенденция к увеличению симпатико-адреналового фона без явного изменения индекса Хильдебранта. Данные тонометрии у больных МЭ на фоне лечения, представленные в таблице 3, позволяют проанализировать основные компоненты АД.

Анализ показал, что до лечения наблюдалась умеренная артериальная гипертензия. На фоне терапии с применением $MgSO_4$ происходят изменения всех компонентов АД, а при стандартной терапии без $MgSO_4$ существенные изменения отсутствуют. Наблюдалось уменьшение систолического АД на 8,09 мм рт. ст. (во 2 подгруппе – увеличение на 1,84 мм рт. ст.), уменьшение диастолического АД (во 2 подгруппе – увеличение на 1,75 мм рт. ст.), уменьшение среднего АД как общего показателя функциональной деятельности сердца и кровообра-

щения на 8,22 мм рт. ст. (во 2 подгруппе – увеличение на 1,55 мм рт. ст.), умеренное уменьшение пульсового АД, на 4,06 мм рт. ст. (во 2 подгруппе – увеличение на 0,59 мм рт. ст.). Вегетативный индекс Кердо увеличился на 2,02 ед. (во 2-й подгруппе – уменьшился), что окончательно подтверждает уменьшение симпатикотонического и увеличение роли ваготонического компонента.

Результаты исследований свидетельствуют о разнонаправленности изменений компонентов АД в зависимости от характера терапии: в сторону нормотензивного типа сердечной деятельности при применении $MgSO_4$ и отсутствия существенных изменений на фоне стандартной терапии без $MgSO_4$.

Данные фотоплетизмографии, представленные в таблице 4, определяют амплитудные и временные характеристики пульсовой волны в зависимости от мето-

Таблица 3

Данные тонометрии у больных МЭ на фоне лечения, $M \pm m$

Показатели и единицы измерения	Результаты		
	До введения $MgSO_4$	После введения $MgSO_4$	Без введения $MgSO_4$
Систолическое АД, мм рт. ст.	130,05 ± 1,98	120,12 ± 1,77*	131,89 ± 1,87
Диастолическое АД, мм рт. ст.	86,88 ± 1,30	80,01 ± 0,91*	87,13 ± 1,13
Пульсовое АД, мм рт. ст.	44,17 ± 0,49	40,11 ± 0,39*	44,76 ± 0,41
Среднее динамическое АД по формуле Хикема, мм рт. ст.	101,60 ± 1,15	93,38 ± 1,17*	102,05 ± 1,22
Вегетативный индекс Кердо [1-(АД диастолическое/ЧСС)] • 100 ед.	9,23 ± 0,27	10,25 ± 0,19*	8,41 ± 0,23

Примечание: * – изменения до и после введения $MgSO_4$ достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 4

Данные фотоплетизмографии у больных МЭ, $M \pm m$

Показатели и единицы измерения	Результаты		
	До введения $MgSO_4$	После введения $MgSO_4$	Без введения $MgSO_4$
ЧСС/мин	95,66 ± 1,41	89,12 ± 1,12*	95,03 ± 1,15
Высота систолической пульсовой волны (А1), мм	20,97 ± 0,051	17,77 ± 0,023*	20,01 ± 0,043*
Высота инцизуры (А2), мм	15,01 ± 0,033	13,81 ± 0,032**	14,89 ± 0,035*
Высота диастолической пульсовой волны (А3), мм	14,21 ± 0,045	12,51 ± 0,021**	14,38 ± 0,026*
Время отображения пульсовой волны (ВОПВ) = А3-А1, с	0,132 ± 0,004	0,148 ± 0,003**	0,135 ± 0,004
Индекс отображения пульсовой волны (ИВОПВ): (А3/А1) • 100%	67,76 ± 0,061	70,40 ± 0,53*	61,87 ± 0,079*
Продолжительность пульсовой волны Т4-Т0, с	0,627 ± 0,013	0,673 ± 0,014*	0,631 ± 0,015*
Продолжительность систолической фазы – пульсового цикла Т2-Т0, с – сердечного цикла Т3-Т0, с	0,233 ± 0,004 0,288 ± 0,002	0,246 ± 0,003* 0,313 ± 0,001*	0,235 ± 0,003 0,295 ± 0,002*
Продолжительность диастолической фазы – пульсового цикла Т4-Т2, с – сердечного цикла Т4-Т3, с	0,394 ± 0,004 0,339 ± 0,001	0,427 ± 0,003* 0,360 ± 0,002*	0,396 ± 0,002 0,336 ± 0,003
Время наполнения сосудов (ВНС) Т1-Т0, с	0,101 ± 0,001	0,098 ± 0,001*	0,100 ± 0,001
Индекс восходящей волны (ИВВ) [(Т1-Т0)/(Т4-Т0)] • 100 %	16,11 ± 0,013	14,41 ± 0,011*	15,85 ± 0,012*
Индекс жесткости (ИЖ)* (l-1,74 м/т (А3-А1), м/с	13,18 ± 0,21	11,77 ± 0,17	12,88 ± 0,19

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно данных до лечения; ** – $p < 0,01$ относительно данных до лечения.

дики лечения. Установлено, что до лечения у больных на высоте тахикардии ($94,7 \pm 1,35$), при артериальной гипертензии 1 степени наблюдается максимальное увеличение амплитудных показателей волн (A1, A2, A3) и сокращение временных показателей плетизмограммы. На фоне лечения $MgSO_4$ наблюдалось уменьшение ЧСС, амплитудных показателей и увеличение временных показателей плетизмограммы. Изменения амплитудных показателей характеризовались уменьшением высоты анакротической волны на $3,2 \pm 0,01$ мм, в меньшей степени – высоты дикротической волны (на $1,7 \pm 0,03$ мм) и инцизуры (на $1,20 \pm 0,009$ мм) при увеличении времени отображения пульсовой волны на $0,016 \pm 0,001$ с.

В соответствии с этими изменениями увеличивался индекс отражения пульсовой волны (ИОПВ) на 3,36%.

Изменения временных показателей пульсовой волны характеризовались увеличением продолжительности пульсовой волны на $0,026 \pm 0,005$ с за счет роста диастолической фазы пульсового цикла на $0,033 \pm 0,006$ с, в меньшей степени – сердечного цикла (на $0,021 \pm 0,004$ с), а также систолической фазы пульсового цикла (на $0,013 \pm 0,002$ с) и сердечного цикла – на $0,025 \pm 0,003$ с. При этом менялось соотношение систолической и диастолической фаз пульсовой волны – сердечного и пульсового цикла. В диастолической фазе доминировало увеличение пульсового цикла (T4-T2), в систолической – сердечного цикла (T3-T0).

Во 2-й подгруппе наблюдались умеренные изменения разнонаправленного характера, как по амплитудным, так и по временным показателям пульсовой волны. Так, высота систолической пульсовой волны увеличилась на $0,96 \pm 0,02$ мм, высота инцизуры – на $0,012 \pm 0,001$ мм, увеличилась высота диастолической пульсовой волны на $0,017 \pm 0,001$ мм. Соответственно, уменьшился ИВОПВ на 5,89% (симпатикотонический эффект), увеличилась продолжительность пульсовой волны на $0,004 \pm 0,001$ с, продолжительность систолической фазы сердечного

цикла на $-0,013 \pm 0,001$ с, уменьшился индекс восходящей волны на $0,26 \pm 0,009$ ед. Время наполнения сосудов оставалось практически без существенных изменений в обеих подгруппах.

Данные вариационной кардиоинтервалографии позволяют определить стабильность сердечной деятельности и ее зависимость от состояния ВНС на фоне назначенного лечения. Полученные показатели представлены в таблице 5.

Определено, что увеличение ЧСС, максимальные показатели ПАПР, ВПР, ИВР, ИН до лечения свидетельствуют о значительном доминировании симпатикотонического фона у больных МЭ. При введении $MgSO_4$ через 2 часа после инфузии наблюдалось динамичное уменьшение симпатикотонического фона и рост ваготонии, более выраженное, чем после традиционной терапии, уменьшение ЧСС, увеличение Мо, уменьшение АМо (свидетельствует об уменьшении симпатико-адреналового фона и увеличении показателя гуморального фона регуляции и компенсаторного уровня функционирования систем), уменьшение ПАПР, ВПР, ИВР, ИН. Уменьшение ПАПР характеризуется существенным уменьшением реализации центрального нервного уровня регуляции и ростом гуморального.

Уменьшение уровня ВПР, ИВР свидетельствует о росте уровня вегетативной активности относительно изменений вариационного размаха. ИН наиболее полно информирует о степени напряжения компенсаторных механизмов организма, уровне функционирования центрального контура регуляции ритма сердца, он уменьшается практически до биологической нормы (< 150 ед.) компенсаторного уровня. Во 2-й подгруппе по основным параметрам наблюдались умеренные, но достоверные изменения ($p < 0,05$), исключая ИВР, ИН, свидетельствующие о стабильности симпатикотонического фона. Подтверждением роста симпатикотонии и снижения ваготонии является рост ИВР. При этом увеличивался ИН, росло напряжение компенсаторных механизмов.

Таблица 5

Данные вариационной кардиоинтервалографии в зависимости от тяжести МЭ, по интервалам R-R 100 кардиоциклов во втором отведении при скорости 50 мм/с, $M \pm m$

Показатели и единицы измерения	Результаты		
	До введения $MgSO_4$	После введения $MgSO_4$	Без введения $MgSO_4$
ЧСС/мин.	$95,66 \pm 1,41$	$89,12 \pm 1,12^*$	$95,03 \pm 1,15$
Интервал R-R (среднее значение), с	$0,627 \pm 0,012$	$0,673 \pm 0,012^*$	$0,631 \pm ,013$
Мода (Мо), с	$0,628 \pm 0,019$	$0,674 \pm 0,017^*$	$0,632 \pm ,016$
Амплитуда (АМо), %	$30,32 \pm 0,42$	$27,12 \pm 0,34$	$31,01 \pm 0,37$
Вариационный размах (ВР), с	$0,105 \pm 0,016$	$0,138 \pm 0,013^*$	$0,101 \pm ,012$
Показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР=АМо/Мо), ед	$48,28 \pm 0,72$	$40,24 \pm 0,67^{**}$	$49,07 \pm 0,71$
Вегетативный показатель ритма [ВПР = $1/(Мо \cdot ВР)$], ед	$15,17 \pm 0,31$	$10,75 \pm 0,27^*$	$15,63 \pm 0,25$
Индекс вегетативного равновесия (ИВР = АМо/ВР), ед	$288,8 \pm 5,12$	$196,5 \pm 4,35^{**}$	$307,0 \pm 3,99^*$
Индекс напряжения [ИН = АМо/(2Мо \cdot ВР)], ед	$229,7 \pm 2,86$	$145,8 \pm 3,01^{**}$	$242,3 \pm 3,23^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно данных до лечения; ** – $p < 0,01$ относительно данных до лечения.

Выводы

1. Применение магния сульфата в терапии острых менингоэнцефалитов приводило к уменьшению выраженности патологического процесса со стороны соматической и вегетативной нервной системы (менингеального, энцефалитического синдромов, вегетативных нарушений).

2. Медикаментозная терапия острых менингоэнцефалитов с применением магния сульфата обуславливала более выраженный терапевтический эффект по сравнению с традиционной терапией по утвержденным стандартам.

3. Препарат сульфат магния целесообразно ввести в протоколы лечения больных менингоэнцефалитом.

References

1. Yakhno NN, Shtulman DR. Bolezni nervnoy sistemy [Diseases of the nervous system]. Rukovodstvo dlya vrachey v 2-kh tomakh [Guidance for doctors in 2 volumes]. 2001;774.
2. Veyn AM, Voznesenskaya TG, Golubev VL. Zabolevaniya vegetativnoy nervnoy sistemy [Diseases of the autonomic nervous system]. 1991;624.
3. Garkavi LKh. Antistressornye reaktsii i aktivatsionnaya terapiya [Anti-stress reaction and activation therapy]. 1998;556.
4. Zubik TM, Zhdanov KV, Kovelonov AY, et al. Intensivnaya terapiya infektsionnykh bolnykh [Intensive care of patients with infectious diseases]. Rukovodstvo dlya vrachey [Guide for Physicians]. 2010;304.

5. Shanin VYu. Patofiziologiya kriticheskikh sostoyaniy [Pathophysiology of critical states]. Dis. d-ra med. nauk Zaporizhya [Dis. Dr. med. Science. Zaporizhya]. 2003;436.
6. Shulyak VI. Kliniko-patogenetichna otsinka, prognoz i korektsiya reaktsiy sistem adaptatsii na endogennu intoksikatsiyu u khvorikh na meningoentsefalit [Clinical and pathogenetic evaluation, prediction and correction reactions of adaptation to endogenous intoxication in patients with meningoencephalitis]. 2005;296.
7. Makats VG, Makats DV, Makats EF. Osnovy vegetativnoy biodiagnostiki (VBD) po V. Makatsu [Fundamentals of autonomic biodiagnostics (WBD) for B. Makatsu]. Prototipy VBD - elektropunkturnye diagnostiki i kardiointervalografiya [Prototypes WBD - Electropunctural diagnosis and cardiointervalography]. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=41522> *Alternativnaya meditsina (informatsiya 21)* [Alternative Medicine (Information 21)]. 2010;10.
8. Skitsyuk AS. Meningiti ta meningoentsefaliti u klinitsi infektsionnykh khvorob: diagnostichne ta prognostichne znachennya providnykh klinichnykh simptomiv [Meningitis and meningoencephalitis in the clinic of infectious diseases: diagnostic and prognostic value of clinical symptoms leading]. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [OV candidate of medical sciences]. Kiev, 2012;20.
9. Tsinzerling VA, Chukhlovina ML. Infektsionnye porazheniya nervnoy sistemy: voprosy etiologii, patogeneza i diagnostiki [Infections of the nervous system: the etiology, pathogenesis and diagnosis]. Rukovodstvo dlya vrachey mnogoprofilnykh statsionarov [A guide for doctors multi-disciplinary hospital]. 2005;448.
10. Baevskiy RM. Prognozirovanie sostoyaniy na grani normy i patologii [Forecasting states on the verge of normal and pathologic]. 1979;298.

Features of cytokines production in prematurely born infants with community-acquired pneumonia

*N. I. Tokarchuk, L. M. Bulat, V. S. Oleynik

Department of Pediatrics No 1, N. I. Pirogov National Medical University of Vinnitsa, Ukraine

*Corresponding author: nadia_tokarchuk@mail.ru. Manuscript received October 12, 2013; accepted December 03, 2013

Abstract

There are not enough data about the features of inflammatory reactions development in premature children in the first year of life with different infectious diseases including pneumonia. The aim of the study is to determine clinical and diagnostic importance of interleukin-1 β and interleukin-10 levels in blood serum to estimate the level of severity of pneumonia in children in the first year of life who were born with a very low body weight. We have examined 85 premature infants from 1 month old to one year old. The first group consisted of conditionally healthy premature infants (n = 22), the second group – of premature infants with clinical signs of community-acquired pneumonia (n = 63). The examination included the definition of the levels of populations and subpopulations of immunocompetent cells (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+) and interleukin-1 β and interleukin-10 in serum. The research showed the domination of a respiratory syndrome, the symptoms of respiratory insufficiency of the II and III stages, the intoxication signs without the temperature reaction in the clinical picture of community-acquired pneumonia of the majority of one-year-old children born with a very low body weight. Community-acquired pneumonia is characterized by a significant decreasing of the most functionally active CD3+, CD4+ and CD22+ lymphocytes in premature infants of the first year of life. The low levels of IL-1 β (19.40 \pm 2.42 pg/ml) and IL-10 (23.30 \pm 1.56 pg/ml) in infants with community-acquired pneumonia confirm the immaturity of the immune system of children with a very low body weight. The diagnostic data of the significance of interleukins-1 β and 10 levels in children of the first year of life with community-acquired pneumonia born with a very low weight have been received.

Key words: interleukins, community-acquired pneumonia, children.

Особенности продукции цитокинов при внегоспитальной пневмонии у недоношенных детей на первом году жизни

Актуальность

В структуре острых неспецифических заболеваний органов дыхания у детей первого года жизни особого

внимания заслуживает внегоспитальная пневмония [1, 2]. В настоящее время доказана ведущая роль провоспалительных цитокинов и их баланса с антагонистами

в выраженности и направленности системной воспалительной реакции. Известно, что состав и соотношение уровня отдельных цитокинов являются одним из ключевых факторов, определяющих развитие, регуляцию и течение воспалительной реакции [3, 4]. Клиническая картина и особенности течения внегоспитальной пневмонии напрямую зависят от уровней продукции про- и противовоспалительных цитокинов и их влияния на иммунорегуляторные и эффекторные иммунные механизмы [1, 3].

Основным медиатором воспалительных реакций является интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β). Это многофункциональный цитокин с широким спектром действия, он играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, один из первых включается в ответную защитную реакцию организма при воздействии патогенных факторов. Основными продуцентами ИЛ-1 β являются макрофаги и моноциты. В синтезе данного цитокина также могут принимать участие лимфоциты и фибробласты [4, 5].

Широкий спектр биологической активности имеет противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 (ИЛ-10) [3]. Основной эффект ИЛ-10 состоит в подавлении синтеза цитокинов и в снижении активности макрофагов, в том числе продукции воспалительных цитокинов. Интерлейкин-10 ускоряет пролиферацию В-клеток, защищает их от апоптоза и повышает синтез IgM и IgA. Таким образом, этот интерлейкин способствует развитию гуморального звена иммунного ответа [4, 6].

Существует много подтверждений патогенетической роли цитокинов и дисбаланса в их системе при заболеваниях органов дыхания у детей [7, 8, 9]. Основные показатели цитокинового статуса у детей, родившихся преждевременно, рассматриваются как достаточно информативные маркеры, отражающие систему адаптационных механизмов [5]. Актуальность изучения показателей интерлейкинов-1 β и 10 у недоношенных детей первого года жизни определяется, прежде всего, необходимостью разработки критериев ранней диагностики, адекватной оценки активности воспалительного процесса и своевременного прогнозирования степени тяжести внегоспитальной пневмонии.

Известно, что степень тяжести пневмонии у детей раннего возраста, возникновение у них затяжного течения заболевания обусловлено рядом факторов, среди которых недоношенность занимает основное место [3, 4]. Недоношенные дети составляют группу высокого риска по развитию в постнатальном периоде соматической патологии. Развитие соматической патологии у недоношенных детей на первом году жизни объясняется тем, что в 50% случаев она обусловлена морфофункциональной незрелостью иммунной системы и сниженными компенсаторно-адаптационными возможностями организма. Важность комплексного изучения адаптационных возможностей для своевременного выявления нарушений равновесия и взаимосвязи иммунных механизмов при патологическом процессе позволит определить новые

подходы к прогнозированию соматической патологии. При этом серьезной проблемой при изучении иммунных нарушений является отсутствие четкого представления о возрастной условной норме показателей иммунологической реактивности недоношенных детей на первом году жизни.

Проблемным вопросом также является лабильность иммунологических показателей, зависящих от гестационного возраста и преморбидного фона.

В научной литературе практически отсутствуют сведения, характеризующие особенности воспалительной реакции и состояние иммунной системы при внегоспитальной пневмонии у недоношенных детей первого года жизни [2, 3, 10]. Также в литературе недостаточно информации о динамике цитокинового статуса при внегоспитальной пневмонии у недоношенных детей на первом году их жизни. Углубленное изучение иммунопатогенеза внегоспитальной пневмонии у недоношенных детей на первом году их жизни позволит улучшить качество диагностики и прогноза течения болезни.

Цель исследования – определить особенности цитокинового статуса при внегоспитальной пневмонии у недоношенных детей на первом году их жизни.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи исследования проведено клиничко-лабораторное и инструментальное обследование 85 детей в возрасте от 1 месяца до 1 года жизни. Исследования проводились на базе Винницкой областной детской клинической больницы (ВОДКБ). У матерей обследованных детей осуществлялся тщательный сбор акушерского анамнеза, проведена оценка факторов риска недоношенности. Клиническое наблюдение и лабораторное обследование детей включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование головного мозга и органов брюшной полости.

На основании клиничко-анамнестических данных выделены следующие группы: I группа – условно здоровые недоношенные дети ($n = 22$). 15 детей (68,20%) I группы родились от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом. Неблагоприятное течение такой беременности и осложнения в родах отмечались у 13 (59,10%) женщин. У детей I группы масса тела при рождении составила $1685,07 \pm 594,77$ г, гестационный возраст – $30,98 \pm 2,56$ недель. Дети I группы имели отклонения в раннем неонатальном периоде адаптации. У всех детей на фоне проводимой терапии отмечалось улучшение состояния, все они были выписаны домой в удовлетворительном состоянии. На момент обследования дети I группы не имели острой патологии и находились на катамнестическом наблюдении в поликлинике ВОДКБ.

II группа – недоношенные дети с наличием клинических симптомов внегоспитальной пневмонии ($n = 63$), которые в свою очередь подразделялись на подгруппы:

Па – недоношенные дети первого года жизни ($n = 31$), рожденные с очень низкой массой тела (ОНМТ). Гестационный возраст детей составил $28 \pm 0,69$ недель; масса тела $1391,00 \pm 149,00$ г. Подгруппу Пв составили недоношенные дети первого года жизни ($n = 32$), рожденные с низкой массой тела (НМТ). Гестационный возраст составил $32,84 \pm 1,90$ недель, масса тела – $2065,63 \pm 307,48$ г. Дети II группы находились на стационарном лечении в отделении для детей раннего возраста и в отделении реанимации и интенсивной терапии с диагнозом внегоспитальная пневмония.

Все дети II группы родились от беременностей высокого риска (угроза прерывания, гестозов в 1-ой и 2-ой половине беременности, анемия, эпизоды острых инфекционных болезней и обострения хронических воспалительных заболеваний). В 27 случаях (42,85%) встречались такие осложнения, как длительный безводный промежуток, быстрые и стремительные роды, первичная слабость родовой деятельности, потребовавшая медикаментозной стимуляции, тазовое предлежание. Роды были самостоятельными в 44 случаях (69,84%), оперативными (кесарево сечение по поводу тяжелого гестоза, преэклампсии, слабости родовой деятельности, при тазовом предлежании плода, предлежании плаценты) – в 19 случаях (30,16%). Все дети II группы родились в тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью и перинатальным поражением ЦНС гипоксического генеза.

Оценка степени тяжести внегоспитальной пневмонии у детей II группы исследования осуществлялась в соответствии с индексом тяжести пневмонии.

Иммунологическое обследование проводили в аллерго-иммунологическом центре ООО «Иммунолог» г. Винницы (Лицензия МОЗ Украины № 539053 от 8.04.2010). Определение популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+) проведено методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител производства ООО «Диам» (Москва).

Определение уровня интерлейкинов-1 β и 10 проводили в ООО «Украинский лечебно-диагностический центр» (Лицензия МОЗ Украины № 570240 от 10.02.2011 г.) методом иммуноферментного анализа, используя набор реагентов «Интерлейкин-1 β -ИФА-БЕСТ» и «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия). Забор крови проводился при госпитализации детей в стационар.

Данные исследований проанализированы в соответствии с рекомендациями по статистической обработке результатов медико-биологических исследований с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Для каждой группы показателей определяли среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (σ), среднюю погрешность (m). Достоверность разницы оценивали с помощью критерия Ньюмена-Кейсла для параметрических значений. Для оценки достоверности различий данных с непараметрическим распределением

– критерий Данна. Разница считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам нашего исследования у 49 (77,78%) обследованных детей при внегоспитальной пневмонии преобладал респираторный синдром. Дыхательная недостаточность II-III степени при внегоспитальной пневмонии диагностирована у большинства детей первого года жизни (26 детей – 83,87%), рожденных с ОНМТ. В то же время, у 23 (71,87%) детей, рожденных с НМТ, при внегоспитальной пневмонии преобладал синдром дыхательной недостаточности I-II степени. Внегоспитальная пневмония у детей II группы обследования характеризовалась также наличием интоксикационного синдрома. Вместе с тем, особенностью течения внегоспитальной пневмонии является отсутствие температурной реакции у 19 (61,29%) детей первого года жизни, рожденных с ОНМТ.

При объективном обследовании органов дыхания у детей подгруппы Па выявлено: укорочение перкуторного звука – у 16 (51,61%) обследованных, ослабленное дыхание – у 24 (77,42%) детей и/или крепитация – у 14 (45,16%) детей. Для детей подгруппы Пв аускультативная картина внегоспитальной пневмонии характеризовалась преобладанием жесткого дыхания у 27 (84,35%) детей и крепитацией у 20 (62,50%) детей. Внегоспитальная пневмония у 61 обследованного ребенка характеризовалась двусторонней локализацией патологического процесса (96,82%). Следует отметить, что при рентгенологическом обследовании преобладала очаговая и/или очагово-сливная пневмония (93,65% и 82,53% соответственно в группах Па и Пв).

В результате исследования выявлено, что внегоспитальная пневмония характеризовалась II и III степенью тяжести у большинства обследованных детей (соответственно, у 25 (80,65%) детей подгруппы Па и у 30 (93,75%) детей подгруппы Пв). Необходимо отметить, что внегоспитальная пневмония IV степени тяжести преобладала у 6 (19,35%) недоношенных детей, рожденных с ОНМТ на первом году их жизни. Вместе с тем, у детей подгруппы Пв IV степень тяжести внегоспитальной пневмонии диагностирована только у 5 (15,63%) обследованных.

Осложненная внегоспитальная пневмония диагностирована у 16 (51,61%) детей подгруппы Па. Ведущее место среди осложнений занимали: кардиоваскулярный синдром – у 8 (25,80%) детей, субателектазы – у 4 детей (12,90%), отит и пиелонефрит – по 2 случая (6,45%). В то же время осложненная внегоспитальная пневмония у детей подгруппы Пв выявлена только у 5 (15,62%) обследованных.

При клиническом и инструментальном обследовании детей подгруппы Па с внегоспитальной пневмонией выявлен ряд сопутствующих патологий: витамин D-дефицитный рахит – у 9 (29,03%) детей, железодефицитная анемия – у 13 (41,94%) детей. Проявления атопического дерматита наблюдались у 6 (19,35%) детей. Также у 5 (16,13%) обследованных детей подгруппы Па диагно-

стированы врожденные пороки развития (врожденные пороки сердца и мочевыводящей системы). Кроме того, развитие внегоспитальной пневмонии у недоношенных детей с ОНМТ при рождении сопровождалось признаками нарушения деятельности ЦНС, а именно, синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости у 7 (22,58%) детей или судорожным синдромом у 4 (12,90%) детей.

Необходимо отметить, что у детей подгруппы IIв сопутствующая патология встречалась значительно реже: витамин D-дефицитный рахит – у 4 (12,50%) обследованных детей, железодефицитная анемия – у 6 (18,75%) детей и атопический дерматит – у 3 (9,37%) детей.

Сопоставление показателей иммунного статуса обследованных детей характеризовалось своими особенностями, как функционального состояния клеток иммунной системы, так и популяционным составом лимфоцитов. У детей II группы обследования с внегоспитальной пневмонией выявлено доминирование признаков депрессии адаптивного иммунитета (снижена численность дифференцирования CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ - лимфоцитов), (табл. 1). Так, в ходе исследования выявлено снижение уровня Т-лимфоцитов (CD3+) ($41,00 \pm 1,58\%$, $41,50 \pm 1,17\%$, соответственно, в подгруппах исследования IIа и IIв) и Т-хелперов (CD4+) ($21,00 \pm 1,94\%$, $20,50 \pm 1,04\%$, соответственно, в подгруппах исследования IIа и IIв) по сравнению с показателями детей I группы ($48,50 \pm 1,90\%$, $29,00 \pm 2,56\%$, соответственно, CD3+, CD4+), ($p < 0,05$). Уровень CD8+ находился в рамках референтных значений у детей подгрупп IIа и IIв. Однако, данный показатель снижен по отношению к уровню CD8+ в I группе детей ($19,00 \pm 1,08\%$, $20,00 \pm 1,91\%$, соответственно). Примечательно, что у детей II группы исследования уровень В-лимфоцитов (CD22+) по сравнению с показателями детей I группы также достоверно ниже ($16,25 \pm 0,28\%$, $17,10 \pm 0,15\%$ соответственно), ($p < 0,05$).

Также проведена оценка уровня выработки цитокинов основными иммунологическими клетками. При этом отмечен разновекторный характер изменений при внегоспитальной пневмонии у детей в зависимости от группы обследования. Незрелость функциональной активности

субпопуляций Т-лимфоцитов у детей первого года жизни, рожденных с ОНМТ, подтверждалась сниженными концентрациями ИЛ-1 β и ИЛ-10 ($19,40 \pm 2,42$ пг/мл, $23,30 \pm 1,56$ пг/мл, соответственно) в сравнении с показателями интерлейкинов у детей группы IIв ($26,60 \pm 0,65$ пг/мл, $38 \pm 1,12$ пг/мл, соответственно), при $p < 0,05$ (табл. 1).

Следует обратить внимание, что у детей, рожденных с ОНМТ, больных внегоспитальной пневмонией, пониженный уровень ИЛ-1 β может быть рассмотрен как проявление неадекватной иммунологической реакции организма. Вероятно, это связано как с незрелостью иммунной системы недоношенного ребенка, так и слабым ответом на бактериальную колонизацию. Низкие показатели уровня ИЛ-10 в острый период внегоспитальной пневмонии у детей первого года жизни, рожденных с ОНМТ, свидетельствуют о недостаточной активности противовоспалительного ИЛ-10 и дисбалансе цитокинов в организме больного ребенка.

В отличие от детей подгруппы IIа становление иммунной системы у детей первого года жизни, рожденных с НМТ, отображало высокую степень активности иммунокомпетентных клеток. Так, внегоспитальная пневмония у детей подгруппы IIв сопровождалась возрастанием спектра лимфоцитов с хелперным и цитотоксическим потенциалом (табл. 1). Пациенты этой подгруппы имели высокий уровень содержания цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-10 по сравнению с детьми подгруппы IIа ($26,60 \pm 0,65$ пг/мл, $38,00 \pm 1,12$ пг/мл, соответственно), ($p < 0,05$).

Следует предположить достаточно напряженную компенсаторную реакцию иммунной системы у недоношенных детей на первом году их жизни. При одновременном влиянии внешних неблагоприятных факторов у таких детей может наступить срыв адаптационных механизмов с вероятностью формирования патологии.

Таким образом, характер течения внегоспитальной пневмонии в большой степени зависит от иммунологической реактивности ребенка.

При сопоставлении изучаемых показателей при внегоспитальной пневмонии выявлены изменения соотношения цитокинов в зависимости от степени тяжести заболевания и группы обследования детей. Анализ по-

Таблица 1

Иммунологические показатели при внегоспитальной пневмонии у обследованных детей первого года жизни

Иммунологические показатели	Уровни иммунологических показателей детей I группы, n = 22	Уровни иммунологических показателей детей подгруппы II а, n = 31	Уровни иммунологических показателей детей подгруппы II в, n = 32
CD3 + (%)	$48,50 \pm 1,90$	$41,00 \pm 1,58^*$	$41,50 \pm 1,17^*$
CD4 + (%)	$29,00 \pm 2,56$	$21,00 \pm 1,94^*$	$20,50 \pm 1,04^*$
CD8 + (%)	$23,50 \pm 1,36$	$19,00 \pm 1,08$	$20,00 \pm 1,91$
CD22 + (%)	$24,50 \pm 2,70$	$16,25 \pm 0,28^*$	$17,10 \pm 0,15^*$
Интерлейкин-1 β (пг/мл)	$7,20 \pm 0,88$	$19,40 \pm 2,42^*$	$26,60 \pm 0,65^*\#$
Интерлейкин-10 (пг/мл)	$28,00 \pm 1,26$	$23,30 \pm 1,56$	$38,00 \pm 1,12^*\#$

Примечание: * – разница достоверна относительно показателей детей I группы, $p < 0,05$.

– разница достоверна относительно показателей детей группы IIа, $p < 0,05$.

лученных данных позволил установить различия между показателями ИЛ-1 β в зависимости от степени тяжести внегоспитальной пневмонии у детей с ОНМТ при рождении на первом году их жизни в отличие от показателя детей первого года жизни с НМТ при рождении. Так, для детей подгруппы Па характерной особенностью иммунологического ответа при внегоспитальной пневмонии IV степени тяжести является повышение уровня ИЛ-1 β ($22,26 \pm 0,46$ пг/мл), ($p < 0,05$), тогда как при внегоспитальной пневмонии III и II степени тяжести данный показатель у этих детей достоверно снижался ($20,37 \pm 0,06$ пг/мл, $17,00 \pm 0,52$ пг/мл, соответственно), ($p < 0,05$). Следует обратить внимание, что у детей подгруппы Па осложненное течение внегоспитальной пневмонии характеризовалось снижением уровня ИЛ-1 β ($18,10 \pm 0,16$ пг/мл), по сравнению с показателями детей с неосложненным течением заболевания ($20,70 \pm 0,04$ пг/мл), ($p < 0,05$).

Нами проведен также анализ противовоспалительного ИЛ-10 у детей подгруппы Па в зависимости от степени тяжести внегоспитальной пневмонии. Так, достоверное снижение показателя ИЛ-10 ($21,34 \pm 1,20$ пг/мл) характерно для иммунологического ответа при внегоспитальной пневмонии IV степени тяжести у детей первого года жизни с ОНМТ при рождении, ($p < 0,05$). Следует отметить, что уровень ИЛ-10 достоверно снижался с нарастанием степени тяжести внегоспитальной пневмонии, ($p < 0,05$). У детей подгруппы Па с осложненным течением внегоспитальной пневмонии также выявлено снижение уровня ИЛ-10 ($21,50 \pm 0,41$ пг/мл) по сравнению с показателем уровня ИЛ-10 у детей с неосложненным течением заболевания ($24,62 \pm 0,03$ пг/мл), ($p < 0,05$).

Выводы

1. Таким образом, в результате нашего исследования установлено, что у детей первого года жизни, рожденных с очень низкой массой тела, внегоспитальная пневмония характеризуется стертой клинической картиной, наличием интоксикационного синдрома без температурной реакции (61,29%) и превалированием симптомов дыхательной недостаточности II-III степени (83,87%). Внебольничная пневмония у большинства детей первого года жизни, рожденных с очень низкой массой тела, характеризуется осложненным течением заболевания (51,61%). Среди осложнений внегоспитальной пневмонии у детей первого года жизни, рожденных с очень низкой массой тела, ведущее место занимают кардиоваскулярный синдром (25,80%) и субателектазы (12,90%).

2. Общей особенностью для недоношенных детей первого года жизни при внегоспитальной пневмонии является недостаточность адаптивных процессов, сопровождающаяся значительным понижением количества наиболее функционально активных CD3+, CD4+ лимфоцитов.

3. Установлены низкие уровни ИЛ-1 β ($19,40 \pm 2,42$ пг/мл) и ИЛ-10 ($23,30 \pm 1,56$ пг/мл) при внегоспитальной пневмонии у детей первого года жизни, рожденных с очень низкой массой тела, что, вероятно, свидетельствует о незрелости иммунной системы и слабом ответе на бактериальную колонизацию.

4. Содержание провоспалительного ИЛ-1 β и противовоспалительного ИЛ-10 в сыворотке крови детей первого года жизни, рожденных с очень низкой массой тела, изменялось в зависимости от степени тяжести заболевания. Установлено достоверное повышение ИЛ-1 β ($22,26 \pm 0,46$ пг/мл) и снижение уровня ИЛ-10 ($21,34 \pm 1,20$ пг/мл) при IV степени тяжести внегоспитальной пневмонии.

5. Определение ИЛ-1 β и ИЛ-10 является важным дополнением к клиническим и лабораторным данным для улучшения диагностики степени тяжести внегоспитальной пневмонии у детей первого года жизни, родившихся с очень низкой массой тела.

References

- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin by World Health Organization*. 2008;86(5):408-416.
- Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010;375(9730):1969-1987.
- Aronskind EV, Kovtun OP, Tuzankina IA. Dinamika immunologicheskikh pokazateley u detey pervykh dvukh let zhizni, rodivshixhsya glubokonedonoshennymi [Immunological changes in extremely premature infants within the first two years of life]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. 2008;5:10-12.
- Gushchina YaS, Kassner LN, Markelova YeV, et al. Uroven provospalitelnykh tsitokinov v otsenke aktivnosti vospalitel'nogo protsesssa pri bronkhologicheskoy patologii u detey [The levels of anti-inflammatory cytokines in evaluation of inflammatory process activity in children with bronchial-pulmonary pathology]. *Tsitokiny i vospaleniye [Cytokines & inflammation]*. 2006;4:67-71.
- Azizia Mallika, Lloyd Jillian, Allen Meredith. Immune Status in Very Preterm Neonates. *Pediatrics*. 2012;129:967-974.
- Karakushikova AS, Rakhimova KV, Abdulayeva GM. Osobennosti immunnogo statusa nedonoshennykh detey s perinatalnoy patologiyey v rannem neonatalnom periode [Immune status features of premature infants with perinatal pathology in early neonatal period]. *Pediatriya [Pediatrics]*. 2012;91(1):20-25.
- Lebedeva OV. Tsitokiny kak prediktory perinatalnykh oslozhneniy u glubokonedonoshennykh novorozhdennykh [Cytokines as predictors of perinatal complications in very preterm neonates]. *Tsitokiny i vospaleniye [Cytokines & inflammation]*. 2012;2:70-72.
- Tsimbalista OL, Gavriyuk OI. Narusheniya v sisteme vneshnego dykhaniya u detey, bolnykh oslozhnennoy pnevmoniyey [Disorders of external respiratory function in children with complicated pneumonia]. *Sovremennaya pediatriya [Modern pediatrics]*. 2011;5(39):122-125.
- Carbonell-Estrany X, Bont L, Doering G. Clinical relevance of prevention of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in preterm infants born between 33 and 35 weeks of gestational age. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2008;10(27):891-899.
- Falade AG, Ayede AI. Epidemiology, aetiology and management of childhood acute community-acquired pneumonia in developing countries – a review. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2011;40(4):293-308.

Cruel treatment and neglect of children in Odessa region: public awareness and attitude

N. L. Aryaev, *L. I. Senkivska

Department of Pediatrics No 1, Neonatology and Bioethics; National Medical University of Odessa, Ukraine

*Corresponding author: eyrena@bk.ru. Manuscript received October 18, 2013; accepted November 08, 2013

Abstract

The main purpose of the research is to determine the public awareness of the population of Odessa region (Ukraine) about the scale and types of the child abuse as well as to define which disciplinary methods of parental education are considered appropriate by the public. The method used in this study was a telephone survey. Thus, the child abuse has proved to be by far more prevalent than the number of cases officially registered by the Health Care Ministry. The study revealed a lack of public awareness about the problem of child abuse in Odessa region. The cases of sexual abuse have not been revealed adequately. Girls are more likely to suffer from the emotional abuse, while boys are more often the victims of physical violence. The respondents have had insufficient knowledge about the child abuse and have not recognized the regional characteristics of the frequency of violence incidents. The study has found out an unacceptably high level of the use of aggressive physical and emotional methods of impact on children as methods of education. Many respondents experienced ill treatment in their childhood themselves, often it involved several types of violence. Unfortunately only 51% of respondents approve the positive educational methods related to the dialogue and the peaceful solution of the arising problems. The empirical investigation on the child abuse in Ukraine is obviously at the beginning stage. The further study is required to ensure a good understanding of the nature and extent of the problem as well as to find the viable solutions.

Key words: child abuse, neglect, awareness, attitude.

Жестокое и небрежное обращение с детьми в Одесском регионе: осведомлённость и отношение общественности

Введение

Актуальность насилия в семье определяется возрастающим интересом к семье как к социальному институту и ячейке общества, а также повышенной потребностью семей, относящихся к группе риска в социальной поддержке и помощи. Формирование социальной семейной политики происходит в условиях продолжающихся кризисных процессов в экономике и общественной жизни и направлено на предотвращение насилия и разработку мероприятий по изменению данного положения. Выделение насилия в семье в самостоятельную социальную проблему – первый шаг, направленный на ее разрешение. На этом пути возникает ряд препятствий: отсутствие исчерпывающей информации о степени распространенности и причинах применения насилия в семье, отсутствие четких определений и теоретической базы, а также несовершенство законов, обеспечивающих защиту детей от насилия [1].

Цель исследования: определить уровень осведомлённости, собственный опыт и отношение к жестокому и небрежному обращению с детьми респондентов Одесского региона.

Основные задачи исследования:

1. Выяснить уровень осведомлённости населения о проблеме жестокого обращения с детьми;
2. Выявить собственный опыт респондентов жестокого обращения с ними в детстве;
3. Изучить общественное мнение относительно надлежащих родительских дисциплинарных методов воспитания;
4. Установить насколько значимой и серьёзной пред-

ставляется респондентам проблема насилия над детьми в Одесском регионе.

Материал и методы

Объект изучения – лица 18-70 лет, являющиеся жителями г. Одессы. Исследование включало в себя выборку из 1024 человек, 24 из которых отказались от продолжения интервьюирования и были исключены из исследуемой когорты. Методом, используемым в исследовании, был телефонный опрос по стандартной методике S. Georgiades (2009) [2]. Этот метод выбран, потому что он более удобен при обмене конфиденциальной информацией, чем интервью лицом к лицу, обеспечивает высокий уровень вовлечённости населения и является эффективным способом оценки общественного мнения. Данные интервью были записаны дословно.

Все участники исследования выбраны случайным образом при просмотре телефонных номеров граждан в произвольном порядке. Со всеми участниками был установлен контакт. Для создания наибольшего уровня доверия респондент был предупреждён об анонимности исследования. Затем предоставлялась информация о цели исследования, а также о возможности отказаться от ответа на любой вопрос, который не нравится респонденту или прекратить интервью в любое время, если он считает нужным так поступить. Телефонные интервью респондентов проводились с 9.00 до 21.00.

Результаты и обсуждение

Среди данных респондентов 780 человек составили женщины, средний возраст которых был около 45 лет,

220 человек составили мужчины со средним возрастом 40 лет. 34,8% человек составили респонденты, имеющие высшее образование, 45,6% имели среднее образование и 19,6% составили лица с неполным средним образованием. При анализе информированности общества о насилии в семье установлено, что значительная часть населения независимо от пола имела средний и низкий уровень осведомлённости о сути проблемы жестокого обращения с детьми (86,8%). Критерии осведомлённости оценивались по данным ответов респондентов. Высокий уровень осведомлённости – респондент называет все виды насилия и может дать характеристику каждому виду; средний уровень – респондент называет 2-3 вида насилия и допускает неточности в их определении; низкий уровень осведомлённости – респондент называет 1-2 вида насилия и затрудняется в их определении.

Около 14,2% респондентов считают, что толкание, тряска, щипание и дёргание за ухо не являются жестоким обращением с детьми. Более того, лишь 11,2% респондентов считают, что угрозы в адрес ребёнка, оскорбление и унижение его личности, а также изолирование ребёнка от его друзей, относятся к жестокому обращению с детьми. 53,6% респондентов считают, что матери чаще применяют физическое насилие к своим детям, чем отцы, 15% считают, что дети лучше поддаются воспитанию, когда на них кричат. 22,3% предположили, что родители бьют своих детей, потому что они хотят сделать их лучше. 36,1% заявили, что есть случаи, когда физическое насилие над ребёнком является неизбежным (например, ребёнок связался с плохой компанией или употребляет наркотики). Лишь 19,7% респондентов посчитали жестокое обращение неприемлемым.

По результатам телефонного анкетирования жестокое обращение в детстве испытали 65,6%, в том числе 22% мужчин и 78% женщин!

При опросе респондентов об их личном опыте жестокого обращения с ними в детстве 46,0% признались, что испытывали в детстве эмоциональное насилие (оскорбление, унижение, постоянная критика). Кроме того, 38,3% заявили что, подвергались физическому насилию в виде нанесения ударов по лицу и телу, таскания за волосы и дёргания за ухо. 11,6% испытывали небрежное обращение (плохие условия для обучения, недостаток родительского внимания, нерациональное питание). Опыт сексуального насилия обнаружен у 4,1% респондентов в виде сексуальных действий и домогательств. Установлено, что 22% респондентов, пострадавших от жестокого обращения, подвергались одновременно нескольким видам физического и эмоционального насилия, а также небрежному обращению. При оценке субъективного восприятия частоты жестокого обращения с детьми в Одесском регионе, по сравнению с другими регионами Украины оказалось, что большинство (59,8%) опрошенных считают, что распространённость насилия над детьми в Одесском регионе примерно такая же, как и в других регионах Украины.

Официально зафиксированные цифры о частоте слу-

чаев насилия в Одесском регионе по данным Одесской судмедэкспертизы по факту неисполнения родительских обязанностей и нанесения вреда состоянию здоровья ребёнка свидетельствуют о явно недостаточном уровне выявления насилия (4 детей в 2009 г., 10 детей в 2010 г. и 5 детей в 2011 г.). В соответствии с данными экспертизы установлено, что наиболее частым вариантом жестокого обращения с ребёнком (95%) оказалось небрежное отношение. Пренебрежение основными потребностями ребёнка является чрезвычайно коварной формой жестокого обращения с детьми. Не являясь грубым насилием, оно кажется сравнительно безопасным, хотя приводит к крайне тяжёлым последствиям, вплоть до гибели ребёнка. Ребёнок, лишённый заботы родителей, оставленный ими без медицинской помощи, не получающий образования не может стать физически здоровым и полноценным членом общества.

При изучении применяемых в Одесском регионе дисциплинарных методов воспитания детей, 27,6% респондентов заявили, что предпочтительным методом наказания является применение физической силы. 21,4% опрошенных считают, что дети лучше поддаются воспитанию, когда к ним применяют психо-эмоциональное воздействие.

Таким образом, исследование методом персонального интервьюирования показало, что в Одесском регионе достаточно много респондентов, как мужчин, так и женщин (в особенности женщин), которые в детстве испытали жестокое обращение (65,6% от числа опрошенных). Многие из них (22%) подвергались нескольким видам насилия. Эти данные соответствуют аналогичным оценкам распространённости насилия в Восточной и Центральной Европе, Центральной Азии (61%) и Западной Европе (54%). На Кипре, по результатам анкетирования, жестокое обращение фиксируется реже – 21% от числа опрошенных респондентов [2, 3]. В США распространённость насилия над детьми оценивается как 1%, однако, речь идёт о цифре юридически зафиксированных случаев, а не о результатах ретроспективного анкетирования (National Child Abuse and Neglect Data System, 2006) [4].

Частота сексуального насилия (4,1%) в Одесском регионе сопоставима с данными эпидемиологических исследований на Кипре, S. Georgiades, 2009. Однако результаты других глобальных оценок распространённости проблемы свидетельствуют о том, что её частота гораздо выше и достигает 20% среди девочек и 5% среди мальчиков (Krugetal, 2002).

Исследование свидетельствует о недостаточном уровне знаний населения о проблеме жестокого обращения с детьми: только 13,2% опрошенных показали высокий уровень осведомлённости в вопросах насилия в семье. Недопустимо высокое число респондентов считают приемлемым применение различных вариантов физического (27,6%) и психо-эмоционального (21,4%) воздействия в качестве наказания детей. В то же время 51% опрошенных респондентов поддерживают ненасильственные методы воспитания, связанные с диалогом и мирным решением

возникших проблем, ограничением ребёнка в чём-либо, осуждающим поведением родителей и опекунов.

Несмотря на то, что телефонный опрос является анонимным методом исследования и обеспечивает достаточно высокий уровень ответов, он имеет свои недостатки. В ряде случаев респонденты давали краткие ответы на поставленные вопросы, так как не хотели долго занимать телефонную линию. В связи с этим вопросник был кратким, чтобы обеспечить высокий уровень откликов. Данные исследования имеют и другие ограничения, поскольку не исключено, что иногда респонденты не были искренними, отвечая на вопросы, не договаривали или скрывали информацию. В исследовании использовалась неполная выборка, поскольку она включала в себя только людей, имеющих телефоны. Следовательно, малоимущие и социально неадаптированные слои населения, входящие в группу риска, связанного с жестоким обращением в семье, не были включены в исследование. Кроме того, телефонный опрос проходил только в Одессе, что не обеспечивало участия сельских жителей. И, наконец, больше половины респондентов были женщины.

Выводы

1. Фактическая частота случаев жестокого обращения с детьми в Одесском регионе значительно превосходит величину официально зарегистрированных случаев, причём, уровень выявления сексуального насилия, особенно низок.

2. Наиболее частыми вариантами насилия являлось эмоциональное (более характерное для девочек) и фи-

зическое (более характерно для мальчиков) насилие. Девочки в большей степени подвержены риску жестокого обращения.

3. Установлено, что респонденты (независимо от пола) недостаточно осведомлены о проблеме жестокого обращения с детьми и не усматривают каких-либо региональных особенностей данной проблемы.

4. Выявлен неприемлемо высокий уровень предрасположенности респондентов Одесского региона к применению агрессивных методов физического (27,6%) и психо-эмоционального (21,4%) воздействия на детей в качестве наказания.

5. Региональная и национальная системы выявления, регистрации и противодействия насилию в данном регионе нуждаются в совершенствовании и развитии на основе дальнейших исследований по выяснению сути и распространённости этой проблемы, а также нахождению современных методов её командного решения.

References

1. UNICEF. 2001. Young voices opinion survey of children and young people in Europe and Central Asia [Online]. Available: <http://www.unicef.org/polls/cee/index/html> [accessed 5-th June 2008].
2. Georgiades S. Greek-Cypriot refugees' welfare a third of a century following their expatriation: Implications for local and international policy. *Journal of Immigrant and Refugee Studies*. 2009;7:35-57.
3. Krug E, Mercy J, Dahlberg L, et al. The world report on violence and health. *Lancet*. 2002;360:1083-1088.
4. National Child Abuse and Neglect Data System, 2006. Summary: Child Maltreatment. [Online]. Available: <http://www.acf.dhhs.gov/programs/cb/pubs/cm04/summary/htm> [accessed 5-th June 2008].

Status of antioxidant and oxidant systems in rheumatic fever and hereditary collagen dysplasias

X. H. Azizova, *T. A. Askerova, B. M. Mamedova

Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

*Corresponding author: tahira.askarova@mail.ru. Manuscript received September 20, 2013; accepted December 05, 2013

Abstract

Recently, the interest in research on the role of free radical-induced lipid peroxidation reactions in pathogenesis of rheumatic fever and hereditary collagen dysplasias has considerably grown. The study tested blood plasma of 60 children: 18 carriers of hereditary collagen dysplasias and 42 children with rheumatic fever. Twenty healthy individuals have constituted control group. All patients have undergone complex clinical and laboratory examinations to evaluate process activity and disease stage, their familial and genealogical histories have been taken. Presence of rheumatoid factor was determined by latex agglutination test. Other rheumatic fever markers were tested by common methods. Status of the lipid peroxidation process was assessed by malondialdehyde content, using reaction with thiobarbituric acid and subsequent spectrophotometric measurement. Catalase activity was measured spectrophotometrically. To diagnose hereditary collagen dysplasias, hydroxyproline levels in blood and urine were assayed. Content of glycosaminoglycans was determined by electrophoresis, and levels of amino acids were measured chromatographically. In the majority of patients, the tests detected an increased daily urinary excretion of hydroxyproline and glycosaminoglycans what reflects the process of collagen metabolism disorders. The authors detected elevated levels of malondialdehyde, increased activity of superoxide dismutase and decreased activity of glutathione peroxidase and catalase. These three markers are sufficiently sensitive to assess affection of immunocompetent cells in rheumatic fever and hereditary collagen dysplasias.

Key words: antioxidant system, rheumatic fever, hereditary collagen dysplasias, malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase.

Состояние антиоксидантной и оксидантной системы у больных ревматизмом и наследственными коллагенопатиями

Введение

В последнее время значительно возрос интерес к исследованию роли реакций свободно-радикального окисления липидов в развитии патологического процесса при ревматизме и наследственных коллагенопатиях. Образующиеся при этих заболеваниях иммунные комплексы являются стимулом для хемотаксиса нейтрофилов и начала реакций фагоцитоза. Процесс фагоцитоза, сопровождающийся высвобождением большого числа активных радикалов кислорода, приводит к повреждению самих нейтрофилов, высвобождению лизосомальных ферментов деградации коллагена, гиалуроновой кислоты и к повреждению соединительной ткани [12].

Обнаружено повышение уровня маркеров перекисного окисления липидов в крови больных ревматизмом. Установлено также изменение активности каталазы у этой группы больных. Показано, что содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови коррелирует с клиническими и лабораторными показателями активности заболевания. Более того, оказалось, что соединительная ткань сравнительно плохо обеспечена окислительными ферментами. Исследование оксидантной и антиоксидантной системы необходимо также в связи с оценкой эффективности применения антиоксидантных препаратов [13].

Как известно, малоновый диальдегид (МДА) – один из продуктов перекисного окисления липидов. По мнению некоторых авторов, увеличение содержания МДА в сыворотке крови больных ревматизмом является результатом действия перекиси водорода и других активных форм кислорода. Как известно, перекись водорода не является свободным радикалом, однако, ей присущи выраженные окислительные свойства *per se*, например, в фагоцитах под влиянием миелопероксидазы формируется гипохлорит-анион, а в ходе реакции Фентона – самый агрессивный гидроксильный радикал. При увеличении активности ксантиноксидазы в эритроцитах больных ревматизмом синтезируется большое количество реактивного супероксидного аниона. Этот радикал обезвреживается супероксиддисмутазой (СОД). Результаты изучения изменений СОД при ревматизме неоднозначны: одни авторы нашли увеличение, другие – снижение ее активности.

Общеизвестно, что под воздействием СОД образующаяся перекись водорода инактивируется каталазой или глутатионпероксидазой (ГПО). Данные об изменениях СОД и ГПО у больных ревматическими заболеваниями также неоднозначны. Так, по данным одних авторов, при ревматизме активность каталазы увеличивается, а ГПО – снижается, тогда как по другим данным, активность обоих ферментов не изменяется.

В имеющейся литературе отсутствуют сведения о комплексном сравнительном изучении состояния пере-

кисного окисления липидов, антиоксидантной системы сыворотки крови больных ревматизмом и наследственными коллагенопатиями (НК).

Таким образом, целью работы явились оценка состояния перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы при ревматизме и наследственных коллагенопатиях, а также выявление взаимосвязи между уровнем перекисного окисления липидов и клиническими особенностями заболевания.

Материал и методы

Исследование плазмы крови было проведено у 60 детей (40 мальчиков и 20 девочек в возрасте от 4 месяцев до 16 лет), а именно: 18 носителей наследственных коллагенопатий и 42 больных ревматизмом. 20 здоровых доноров составили контрольную группу. Все больные прошли комплексное клинико-лабораторное исследование активности процесса и стадии заболевания, а также семейное генеалогическое исследование. Наличие ревматоидного фактора устанавливали путем реакции латекс-агглютинации. Остальные маркеры ревматизма определяли по общепринятой методике.

Состояние процесса перекисного окисления липидов оценивали по содержанию МДА путем реакции с тиобарбитуровой кислотой с последующим спектрофотометрическим измерением [1]. Активность каталазы измеряли спектрофотометрически по методу М. А. Королюк [2]. Для диагностики наследственных коллагенопатий было использовано определение оксипролина в крови и моче по методу С. С. Тетянец (1983) [5] Количество гликозаминогликанов определяли электрофорезом, а уровень аминокислот в крови и моче – хроматографически [3].

Подтверждение наследственности коллагенопатий проводилось с помощью изучения семейно-генеалогического состава родственников больных детей.

Результаты и обсуждение

Состояние обмена соединительной ткани больных было оценено путем определения экскреции гликозаминогликанов (ГАГ) и оксипролина (ОП) в суточной моче.

Среди обследованных было выделено три группы: с уровнем анализируемых показателей в пределах 100% (I группа), 150% (II группа) и более 150% (III группа) относительно должной величины.

Результаты исследования ОП у 60 больных ревматизмом и НК представлены в таблице 1.

Проведенный анализ выявил у большинства обследованных повышение выделения ОП с суточной мочой, которое отражает процесс нарушения катаболизма и синтеза коллагена. Выделение оксипролина с мочой среди больных НК было повышено примерно в 1,2 раза во II группе и 2,3 раза – в III группе. Увеличение выделения

Таблица 1

Экскреция оксипролина в суточной моче у больных ревматизмом и наследственными коллагенопатиями

Группы	Норма, мг/сутки	Больные ревматизмом		Результаты при ревматизме, мг/сутки	Больные НК		Результаты при НК, мг/сутки	p
		n	%		n	%		
I	59,05 ± 2,19	5	11,9	39,1 ± 1,01	5	27,8	42,07 ± 2,01	< 0,001
II	57,54 ± 2,67	7	16,7	59,21 ± 2,11	5	27,8	70,28 ± 3,39	< 0,001
III	62,51 ± 1,35	30	71,4	134 ± 3,61	8	44,4	142,54 ± 5,88	< 0,001
Всего		42	100		18	100		

Таблица 2

Экскреция ГАГ в суточной моче у больных ревматизмом и наследственными коллагенопатиями

Группы	n	%	Норма, мг/сутки	Результаты больных ревматизмом, мг/сутки	Результаты больных НК, мг/сутки	p
I	5	11,9	5,47 ± 0,19	3,27 ± 0,8	4,37 ± 0,19	< 0,001
II	7	16,7	5,45 ± 0,13	5,57 ± 0,7	6,67 ± 0,21	< 0,001
III	30	71,4	5,14 ± 0,13	10,12 ± 0,20	12,24 ± 0,44	< 0,001
Всего	42	100				

оксипролина в суточной моче мы наблюдали также у больных ревматизмом (табл. 1).

У некоторых больных ревматизмом и НК выявлено снижение экскреции ОП, что может свидетельствовать об угнетении резорбции коллагена у этих больных.

Данные таблицы 2 показывают, что у большинства обследованных выявлено повышение экскреции ГАГ, что может свидетельствовать об активации катаболизма межклеточного вещества соединительной ткани при изучаемых заболеваниях. У больных НК уровень ГАГ превышал должную величину во II группе в 1,2 раза, в III группе – в 2,4 раза по сравнению с контрольной группой. Среди больных ревматизмом мы также выявили повышение уровня ГАГ во II и III группах, но оно было чуть ниже, чем у больных наследственными коллагенопатиями. Наличие достоверной взаимосвязи между изолированным нарушением экскреции ГАГ в суточной моче и клинической картиной в наших наблюдениях не обнаружено.

У обследованных больных было выявлено уменьшение содержания большинства свободных незаменимых и заменимых аминокислот в сыворотке крови. Установлена взаимосвязь между снижением уровня свободного пролина, свободного лейцина, изолейцина, свободного лизина и длительностью заболевания.

Уровень прооксидантных показателей (МДА, СОД и ГПО) представлен в таблице 3.

Как видно из таблицы, уровень МДА в сыворотке крови у больных ревматизмом и НК был значительно увеличен, в 2 раза по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).

Установленный нами рост содержания МДА у больных ревматизмом соответствует данным других авторов [7, 11]. По-видимому, увеличение количества МДА является результатом усиления процессов образования свободных радикалов при перекисном окислении мембранных липидов. Как показано в таблице 3, активность СОД в эритроцитах больных ревматизмом и, особенно,

Таблица 3

Изменение показателей прооксидантной системы у больных ревматизмом и наследственными коллагенопатиями

Показатели	Контрольная группа (n = 20)	Больные ревматизмом (n = 42)	Больные НК (n = 18)
МДА, мкмоль/л	5,71 ± 2,55	10,8 ± 0,24*	9,81 ± 0,32*
СОД, усл. ед.	129,28 ± 196,61	1012,43 ± 346,48*	956,25 ± 314,8*
ГПО, усл. ед.	59,55 ± 16,95	34,31 ± 15,03*	40,12 ± 16,48*

Примечание: *p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

наследственными коллагенопатиями была значительно повышена ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой: при ревматизме – в 8 раз, при НК – в 7 раз. Учитывая ключевую роль СОД в защите клеток от процессов свободнорадикального окисления, это может повлечь за собой изменение функциональной активности иммунокомпетентных и соединительнотканых клеток, процессов фагоцитоза и проявления бактерицидного эффекта. Данный показатель является очень информативным.

При изучении активности ГПО в крови мы установили отчетливое ее снижение у больных ревматизмом и НК. Активность ГПО была снижена у больных ревматизмом в 1,7 раза, при НК – в 1,4 раза ($p < 0,05$). Эти данные соответствуют данным других авторов [4, 6, 8, 12]. При изменении уровней СОД и ГПО уменьшается обезвреживание супероксидного аниона и перекиси водорода, в результате чего процессы свободнорадикального окисления становятся более активными.

Каталаза широко распространена в организме человека, причем наибольшие количества фермента обнаружены в эритроцитах. Функцией фермента является предотвращение накопления перекиси водорода, образующейся при дисмутации супероксидного аниона и аэробном окислении восстановленных флавопротеидов. Каталаза относится к ферментам, которые наиболее длительно сохраняют свою высокую активность, почти не требуют энергии активации. Скорость реакции этого фермента лимитирует лишь скорость диффузии субстрата к активному центру [2]. Мы определяли активность каталазы в сыворотке крови больных. По нашим данным, этот показатель был снижен в 2 раза по сравнению с контрольной группой: активность фермента у больных ревматизмом составляла $8,32 \pm 0,32$ мкат/л, у лиц с НК – $9,9 \pm 0,1$ мкат/л (норма: $16,8 \pm 6,16$ мкат/л).

Некоторые исследования, посвященные лишь определению каталазы эритроцитов, показали, что гипоксия сопровождается отчетливым снижением активности каталазы. Подобная динамика активности каталазы обнаружена при хронических легочных заболеваниях, лейкозах, ревматоидном артрите, болезни Шёнлейна-Геноха. Эти заболевания сейчас интерпретируются в свете современных представлений о важной роли каталазы в процессах оксигенации и деоксигенации эритроцитов [2].

Необходимо отметить, что возникновение ревматизма и наследственных коллагенопатий зависит от разных причин. Но все эти патологии относятся к заболеваниям соединительной ткани. При изучении оксидантной и антиоксидантной систем таких больных мы не выявили существенных отличий в данных.

Можно было предположить, что параллельно с увели-

чением интенсивности перекисного окисления липидов будет нарастать и активность антиоксидантной системы, однако, был получен противоположный эффект. Это может быть связано либо с истощением системы антиоксидантной защиты, либо с нарушением координации компонентов антиоксидантной системы между собой.

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что снижение общей активности каталазы и повышение уровня СОД и МДА являются достаточно чувствительными ориентирами поражения иммунокомпетентных клеток при ревматизме и наследственных коллагенопатиях. Кроме того, полученные результаты могут служить предпосылкой к применению антиоксидантной терапии при данных заболеваниях.

References

1. Andreeva LI, Kozhemyakin LA, Kishkun AA. Modifikatsiya metoda opredeleniya perekisey lipidov v teste s tiobarbiturovoy kislotoy [Modification of the thiobarbituric acid method for determination of lipid peroxides]. *Laboratornoe delo [Medical laboratory science]*. 1988;11:41-43.
2. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayrova IG, et al. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Catalase activity assay]. *Laboratornoe delo [Medical laboratory science]*. 1988;1:16-18.
3. Krasnopolskaya KD, Bochkov NP, Tsukerman GL. Metodicheskie rekomendatsii po vyyavleniyu nasledstvennykh defektov obmena [Guidelines for detection of inherited metabolic disorders]. Moscow, 1985:3-29.
4. Matveykov GP, Kaliya ES, Levin VI, et al. Aktivnost superoksiddismutazy i ee izofermentov v immunokompetentnykh kletkakh perifericheskoy krovi pri sistemnoy krasnoy volchanke i revmatoidnom artrite [Activity of superoxide dismutase and its isozymes in immunocompetent cells of peripheral blood in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis]. *Terapevticheskiy arkhiv [Internal medicine files]*. 1994;4:57-62.
5. Tetyanets SS. Metod opredeleniya svobodnogo oksiprolina v sыворотке krovi [Free serum hydroxyproline assay]. *Laboratornoe delo [Medical laboratory science]*. 1983;3:61-62.
6. Chichasova NV, Nasonova MB, Stepanets OV, et al. Sovremennyye podhody k otsenke aktivnosti revmatoidnogo artrita [Current approach to rheumatoid arthritis activity assessment]. *Terapevticheskiy arkhiv [Internal medicine files]*. 2002;5:57-60.
7. Cimen MY, Cimen OB, Kacmaz M. Oxidant/antioxidant status of the erythrocytes from patients of rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2000;19(4):275-277.
8. Hassan MG, Hadi RF, Al-Raviz S, et al. The glutathione defense in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J. Appl. Toxicol.* 2001;85(2):67-84.
9. Nishida R, Doi T, Inone H. The role nitric oxide in arthritic joints: a the apentic target? *Mod. Rheumatol.* 2000;10:63-67.
10. Onur O, Akinci AS, Akbiyik F, et al. Elevated levels of nitrate in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2001;20:154-148.
11. Polidori MC, State W, Eichler O, et al. Profiles of antioxidants in human plasma. *Free Radic. Biol. Med.* 2001;30:5:456-462.
12. Taysi S, Polat F, Gul M. Lipid peroxidation some extracellular antioxidants and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2002;21(5):200-204.
13. Zado MP, Oteiza PI. The antioxidant properties of zinc: interactions with iron and antioxidants. *Free Radic. Biol. Med.* 2001;31(2):266-274.

The layerwise topography of calvarial bones

O. Yu. Vovk, K. D. Tkachenko, *A. A. Shmargalev, V. B. Ikramov, Yu. V. Boguslavskiy, O. V. Redyakina

Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, State Medical University of Lugansk, Ukraine

*Corresponding author: shmargalev@yandex.ua. Manuscript received November 08, 2013; accepted December 06, 2013

Abstract

The study involved serial bone sections of 57 (25 male and 32 female) skulls of adults. Every skullcap specimen was sliced in the coronal plane at 7 certain points. Thickness of bone layers was measured on the posterior surfaces of every slice at 5 points: on the median line, the left and right most lateral points, and the points in the middle between the median one and the most lateral ones. Calvarial bone outer table is on average 0.1-0.3 mm thicker in men than in women, and this parameter increases in the posterior skullcap with a peak of 2.7-4.8 mm, regardless of sex. In both sexes, outer table becomes thinner in lateral skullcap areas. Diploe is on average 0.3-0.4 mm thicker in men than in women, irrespective of skullcap area. In the median zones, diploe is much thicker in the occipital region, while laterally this layer is slightly thicker in the frontal region. Calvarial bone inner (vitreous) table is 0.1-0.2 mm thicker in men than in women, without any relation detected between this parameter and skullcap area. The range of inner table thickness variability is rather narrow, 0.8-1.6 mm, and this parameter manifests pronounced discontinuity. In the median zones, inner table is thicker in the frontal and parietal regions. Thickness of every bone layer is important for trepanation and cranioplasty.

Key words: skullcap, calvarial bone thickness, flat bones, layer by layer topography.

Послойная топография костей свода черепа

Введение

Особенности структурной архитектоники плоских костей черепа находятся в тесной связи с его конструктивными и биомеханическими свойствами [1-4]. Выполнение классических и малотравматичных нейрохирургических доступов, сложных реконструктивных приемов, выбор оптимальных методов закрытия костных дефектов невозможны без учета анатомических вариаций [5-8]. Перспективными являются исследования изменчивости структурных слоев плоских костей для задач популяционной, эволюционной, возрастной и гендерной антропологии [9, 10]. Дальнейшее развитие нейрохирургии, краниопластики и судебной медицины требуют новых, уточненных морфологических данных о черепе и его отдельных костях [11-13]. В связи с этим нужна современная детализация особенностей послойного строения свода черепа, необходимая для обоснования новых индивидуальных подходов в реконструктивной нейрохирургии, нейродиагностике, медицинской экспертизе и т.п.

Цель исследования: изучить краниометрическую характеристику послойной топографии костей свода черепа у людей взрослого и пожилого возраста.

Материал и методы

Исследование проведено на тотальных и фрагментированных костных препаратах 57 черепов взрослых людей, при этом объекты подразделялись по половому признаку (25 – мужского пола и 32 – женского). Для изучения особенностей послойного строения костей свода черепа нами был изготовлен целый ряд костных срезов-распилы (рис. 1) согласно методике, описанной В. С. Сперанским и А. И. Зайченко [14]. Изолированные препараты свода черепа распиливали на уровне семи точек, которые представлены на рис. 2.

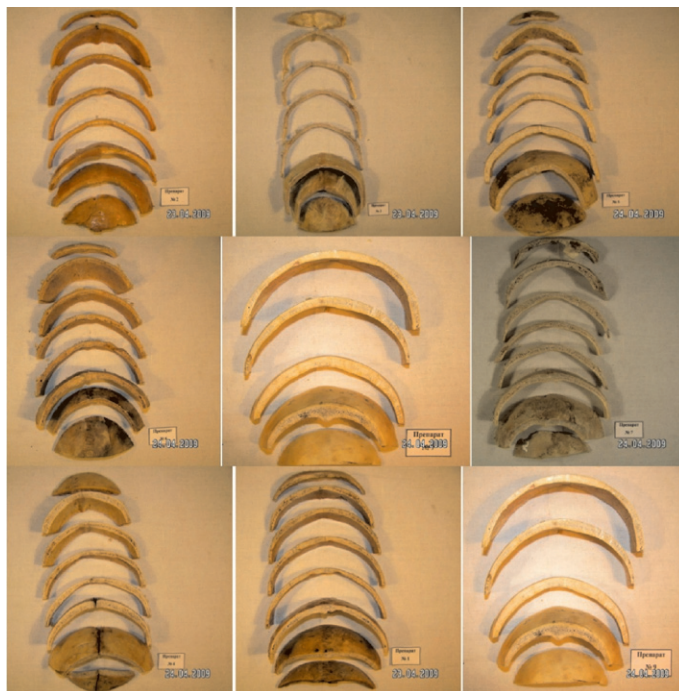


Рис. 1. Костные срезы свода черепа, используемые для исследования.

Процесс распиливания костей осуществлялся при помощи предложенного нами устройства (патент №55051 от 10.12.2010 г.), которое представлено на рис. 3.

На задней поверхности каждого полученного среза производились измерения слоев кости в пяти точках: точка А соответствует срединной линии; точки С – наиболее латерально расположенные точки справа и слева; точки В расположены на середине расстояния между точками А и С, справа и слева (рис. 4).

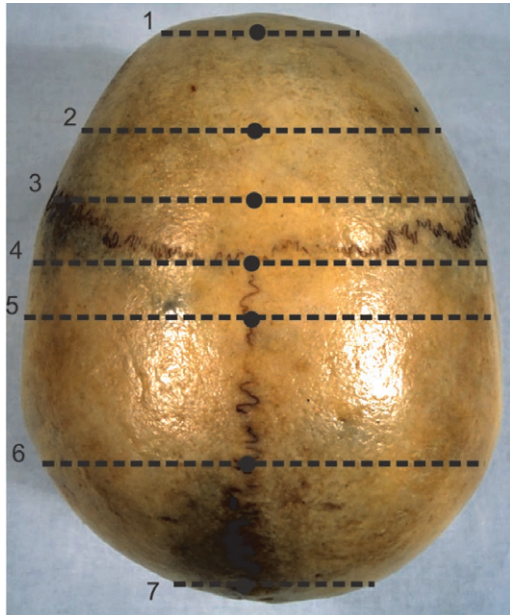


Рис. 2. Схема расположения линий для проведения распилов: 1 – на уровне *metopion* (*m*); 2 – середина расстояния *metopion* (*m*) – *bregma* (*b*); 3 – на 2 см кпереди от *bregma* (*b*); 4 – на уровне *bregma* (*b*); 5 – на 2 см кзади от *bregma* (*b*); 6 – на уровне *obelion* (*ob*); 7 – на уровне *lambda* (*l*).

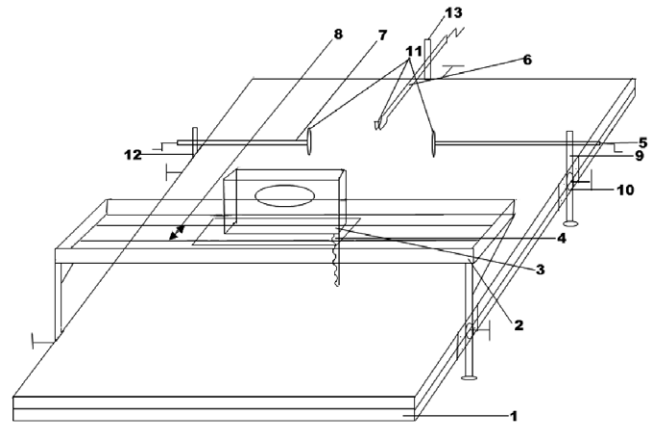


Рис. 3. Устройство для изготовления костных срезов: 1 – вибрационно-стойкий каркас; 2 – п-образная платформа; 3 – электролобзик; 4 – сменная пилочка электролобзика; 5,7 – боковые держатели; 6 – центральный держатель; 8 – вырез в платформе для прохождения пилочки; 9, 12, 13 – штативы; 10 – фиксатор.

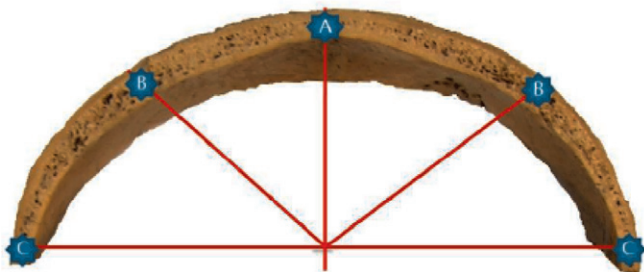


Рис. 4. Точки измерения структурных слоев костей свода черепа.

Результаты и обсуждение

Известно, что свод черепа у взрослых людей образован плоскими костями, соединяющимися между собой посредством швов. Любая плоская кость черепа состоит из наружной и внутренней пластинок компактного вещества и расположенного между ними губчатого вещества – диплоэ.

В результате проведенного исследования нами получен целый ряд данных, отображающий значения толщины как кости в целом, так и отдельных её составляющих. Так, для мужчин и женщин взрослого и пожилого возраста характерен диапазон толщины костей свода черепа, который представлен в таблице 1.

Установлено, что все полученные краниометрические показатели данных возрастных групп больше у мужчин в среднем на 0,2-0,4 мм, при этом наблюдается утолщение костей свода черепа в лобном и особенно затылочном отделе, где исследуемый показатель достигает своих

максимальных значений – до 10,8-12,6 мм у лиц обоих полов. Кроме этого, следует отметить, что, независимо от половой принадлежности, утончение срезов свойственно для теменного отдела свода черепа. Характеризуя данную величину в сагиттальной плоскости, можно отметить, что утончение костей присуще для латеральных, а утолщение, в свою очередь, – для более медиальных и центральных отделов свода, при этом сохраняются описанные ранее закономерности и гендерные зависимости.

Для наглядности отображения полученных данных о толщине костей свода черепа нами составлены графики, отображающие диапазон варибельности данного параметра (рис. 5).

Наружная пластинка компактного вещества, являясь наиболее поверхностно расположенной частью кости, представляет собой наиболее прочную её составляющую. Кроме этого, данная структура имеет выраженные различия по толщине, которые представлены в таблице 2.

Исходя из полученных данных, можно утверждать, что толщина наружной пластинки костей свода черепа

Таблица 1

Краниометрическая характеристика толщины костей свода черепа у людей
взрослого и пожилого возраста (в мм)

Диапазон толщины среза						
Срез №	Точка А	Точка В		Точка С		
		Справа	Слева	Справа	Слева	
1	Муж.	6,4-11,2	4,1-10,0	4,6-8,4	3,9-8,5	3,6-8,0
	Жен.	5,6-10,8	3,7-9,8	4,4-8,1	3,8-8,4	3,6-7,5
2	Муж.	4,7-7,2	6,8-11,1	5,8-10,3	3,0-6,4	2,4-8,5
	Жен.	4,3-7,0	6,2-10,7	5,3-10,0	2,6-6,1	2,3-7,9
3	Муж.	5,8-7,5	5,9-8,8	5,7-9,0	2,9-4,9	2,5-6,0
	Жен.	5,1-7,4	5,6-8,2	5,5-8,7	2,7-4,2	2,4-5,4
4	Муж.	5,1-8,1	4,3-7,5	4,0-6,3	4,0-6,5	4,5-7,5
	Жен.	4,8-7,9	3,8-7,1	3,9-6,0	3,9-6,3	3,9-7,0
5	Муж.	4,7-7,6	5,0-7,7	5,3-8,4	3,7-6,5	4,1-6,8
	Жен.	4,5-7,3	5,0-7,5	5,1-8,2	3,4-6,2	3,7-6,7
6	Муж.	5,8-10,0	4,4-8,9	5,3-9,9	2,9-5,5	3,9-7,3
	Жен.	5,8-9,5	4,0-8,5	5,1-9,5	2,7-5,2	3,8-7,0
7	Муж.	6,6-12,1	5,1-7,8	5,4-9,3	4,5-7,0	3,5-6,6
	Жен.	6,3-11,8	5,0-7,6	4,9-9,1	4,1-6,9	3,4-6,3
8	Муж.	6,9-12,6	4,7-10,3	5,4-9,9	3,0-6,9	3,3-7,0
	Жен.	6,4-11,5	4,5-10,0	5,1-9,7	2,7-6,6	2,9-6,7

Таблица 2

Краниометрическая характеристика толщины наружной пластинки костей свода черепа у людей
взрослого и пожилого возраста (в мм)

Диапазон толщины среза						
Срез №	Точка А	Точка В		Точка С		
		Справа	Слева	Справа	Слева	
1	Муж.	1,8-2,1	1,4-2,5	1,5-2,3	1,4-2,5	1,2-1,9
	Жен.	1,6-2,0	1,3-2,3	1,3-2,2	1,1-2,4	1,0-1,8
2	Муж.	1,4-2,4	1,3-2,1	1,5-2,3	0,8-2,1	0,9-2,0
	Жен.	1,2-2,2	1,2-1,9	1,3-2,0	0,5-1,8	0,6-1,5
3	Муж.	1,8-2,5	1,5-2,4	1,5-2,4	0,8-2,4	0,7-1,4
	Жен.	1,6-2,4	1,3-2,2	1,4-2,0	0,6-2,0	0,6-1,4
4	Муж.	1,5-2,7	1,2-2,0	1,5-2,0	1,0-2,1	1,2-1,9
	Жен.	1,2-2,6	1,1-1,8	1,4-1,8	0,8-2,0	1,0-1,8
5	Муж.	1,7-2,9	1,1-2,1	1,5-2,0	1,0-1,9	1,3-2,3
	Жен.	1,5-2,8	1,0-2,0	1,5-1,9	0,9-1,7	1,1-2,0
6	Муж.	2,2-3,6	1,2-1,9	1,6-2,1	1,6-2,2	1,5-2,4
	Жен.	1,9-3,3	1,1-1,7	1,6-2,0	1,4-1,9	1,3-2,2
7	Муж.	2,0-3,0	1,5-2,3	1,5-2,5	1,6-2,9	1,4-2,9
	Жен.	1,7-2,5	1,3-2,0	1,2-2,4	1,4-2,8	1,1-2,5
8	Муж.	2,2-4,8	1,8-3,0	1,9-3,2	1,7-3,0	1,2-2,9
	Жен.	1,8-4,7	1,5-2,8	1,8-3,0	1,3-2,9	1,1-2,7

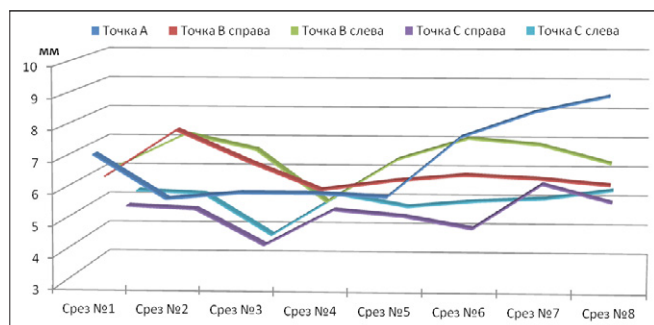


Рис. 5. Графическое отображение диапазона variability толщины костей свода черепа (для каждого показателя использовалась средняя величина).

в среднем на 0,1-0,3 мм больше у мужчин, чем у женщин. При этом данный параметр увеличивается в задних отделах свода черепа, достигая своих максимальных значений в затылочной области – 2,7-4,8 мм независимо от пола. Также обращает на себя внимание тенденция к утончению наружной пластинки от середины к латеральным отделам свода черепа у обоих полов.

Графически диапазон изменения толщины наружной пластинки костей свода черепа у лиц взрослого и пожилого возраста отображен на рисунке 6.

Диплоэтический слой, расположенный между наружной и внутренней пластинкой костей свода черепа, представляет собой губчатое вещество с неоднородной структурой и в значительной степени выраженной вариативностью толщины в различных отделах (табл. 3).

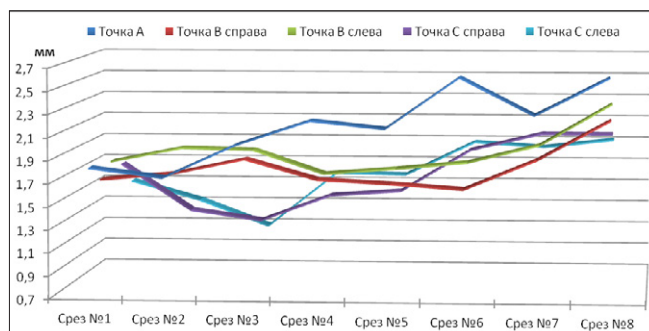


Рис. 6. Графическое отображение диапазона variability толщины наружной пластинки костей свода черепа (для каждого показателя использовалась средняя величина).

Анализируя полученные данные, следует отметить, что толщина диплоэ больше у лиц мужского пола в среднем на 0,3-0,4 мм, независимо от области свода черепа.

Кроме этого, для срединного отдела характерно значительное увеличение толщины данного слоя в затылочной области, в то время как для латеральных отделов, наоборот, отмечается незначительное утолщение губчатого вещества в лобной части. В промежуточных отделах наблюдалось скачкообразное увеличение толщины диплоэ на уровне лобных и теменных бугров со значительным его истончением на других уровнях.

Графически эти особенности представлены на рис. 7.

Внутренняя (стекловидная) пластинка представлена наиболее глубоким, тонким и хрупким слоем компактного вещества кости. Нами установлен диапазон толщины

Таблица 3

Краниометрическая характеристика толщины диплоэтического слоя костей свода черепа у людей взрослого и пожилого возраста (в мм)

Срез №	Точка А	Диапазон толщины среза				
		Точка В		Точка С		
		Справа	Слева	Справа	Слева	
1	Муж.	2,7-7,0	2,1-7,4	2,5-5,5	2,2-6,0	2,0-4,9
	Жен.	2,3-6,5	1,5-6,8	2,0-5,1	1,0-5,6	1,6-4,8
2	Муж.	1,3-3,8	3,3-6,7	2,9-6,8	1,8-4,5	1,2-6,4
	Жен.	0,9-3,5	3,1-6,2	2,5-6,6	1,3-4,1	0,7-6,1
3	Муж.	2,0-3,9	2,2-5,2	3,0-5,9	0,9-3,0	1,0-4,3
	Жен.	1,7-3,8	1,8-4,9	2,6-5,4	0,3-2,7	0,4-4,0
4	Муж.	1,7-4,3	1,5-4,4	1,5-3,4	1,1-4,0	1,3-4,4
	Жен.	1,4-3,9	1,0-4,0	1,1-3,1	0,8-3,9	1,1-3,9
5	Муж.	1,2-3,8	1,3-4,6	2,7-4,6	1,3-4,3	1,6-2,8
	Жен.	0,9-3,6	1,1-4,2	2,5-4,5	1,2-4,2	1,4-2,7
6	Муж.	3,0-5,5	2,1-6,2	2,6-6,4	0,9-2,9	1,5-3,5
	Жен.	2,6-5,4	1,2-5,7	2,1-6,0	0,2-2,1	1,2-3,3
7	Муж.	3,5-6,2	2,0-5,6	2,5-7,1	1,1-3,4	1,5-3,3
	Жен.	3,1-5,8	1,5-5,3	1,7-6,9	0,9-3,1	1,3-3,0
8	Муж.	3,4-8,2	1,2-7,6	2,0-6,7	1,0-3,6	1,1-4,1
	Жен.	3,0-8,0	0,5-6,8	1,6-6,5	0,6-3,3	0,7-3,9

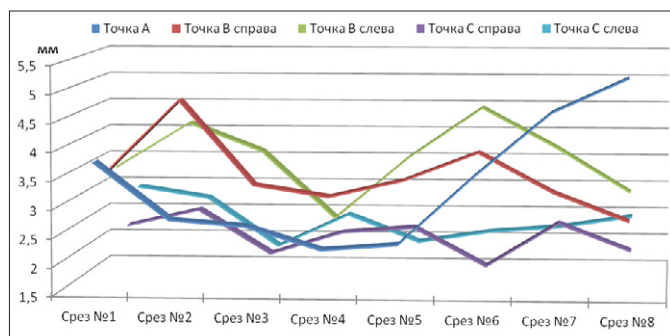


Рис. 7. Графическое отображение диапазона варибельности толщины диплоэтического слоя костей свода черепа (для каждого показателя использовалась средняя величина).

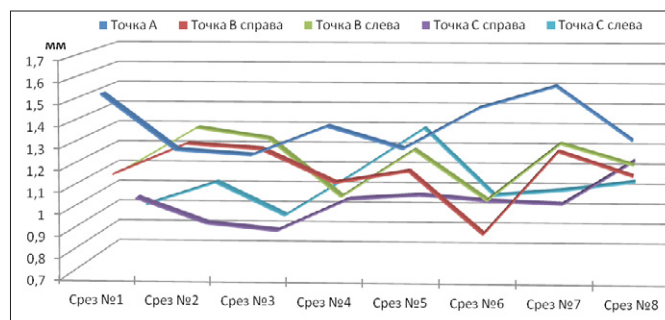


Рис. 8. Графическое отображение диапазона варибельности толщины внутренней пластинки костей свода черепа (для каждого показателя использовалась средняя величина).

этой структуры у мужчин и женщин взрослого и пожилого возраста (табл. 4).

Полученная краниометрическая характеристика свидетельствует о незначительном, в пределах 0,1-0,2 мм, но имеющемся превышении данного параметра у лиц мужского пола, при этом не представляется возможным говорить о выявленной общей тенденции зависимости толщины внутренней пластинки от области свода черепа. Так, в срединных отделах её утолщение наблюдалось в лобной и теменной области, что не было характерно для

латеральных и промежуточных отделов, для которых, в свою очередь, свойственно скачкообразное изменение этого показателя в переднезаднем направлении.

Следует отметить, что диапазон варибельности толщины стекловидной пластики крайне невелик и находится в пределах 0,8-1,6 мм, при этом существует выраженная неоднородность данного параметра (рис. 8).

Наряду с этим нами определена зависимость толщины кости от её структурных составляющих в разных отделах свода черепа (рис. 9).

Таблица 4

Краниометрическая характеристика толщины внутренней пластинки костей свода черепа у людей взрослого и пожилого возраста (в мм)

Срез №		Диапазон толщины среза				
		Точка А	Точка В		Точка С	
			Справа	Слева	Справа	Слева
1	Муж.	0,9-2,5	1,0-1,9	0,6-1,6	0,5-1,3	0,5-1,2
	Жен.	0,7-2,4	0,9-1,8	0,6-1,5	0,4-1,1	0,5-1,0
2	Муж.	0,7-1,8	0,7-2,4	1,0-2,4	0,5-1,5	0,4-2,3
	Жен.	0,5-1,7	0,5-2,1	0,8-2,3	0,4-1,3	0,4-2,0
3	Муж.	0,9-1,9	0,8-1,9	1,0-2,0	0,4-1,1	0,6-1,1
	Жен.	0,7-1,8	0,7-1,6	0,8-1,7	0,3-1,0	0,5-1,0
4	Муж.	0,6-2,3	0,6-1,6	0,9-1,3	0,6-1,4	0,9-1,9
	Жен.	0,5-2,1	0,6-1,3	0,8-1,2	0,5-1,1	0,6-1,8
5	Муж.	0,8-2,0	0,9-1,8	1,0-2,2	0,6-1,9	1,0-2,8
	Жен.	0,5-1,7	0,6-1,5	0,8-2,1	0,5-1,7	0,6-2,5
6	Муж.	0,7-2,2	0,6-1,6	0,5-1,8	0,8-2,9	0,5-1,9
	Жен.	0,5-1,9	0,3-1,5	0,4-1,5	0,4-2,7	0,3-1,8
7	Муж.	1,3-2,9	0,8-1,7	1,0-2,4	0,6-1,9	0,5-1,9
	Жен.	1,2-2,5	0,6-1,6	0,6-2,1	0,5-1,7	0,4-1,6
8	Муж.	0,9-2,2	1,0-1,5	1,0-1,5	0,9-2,0	0,8-1,6
	Жен.	0,6-2,0	0,9-1,5	0,9-1,3	0,7-1,7	0,6-1,5

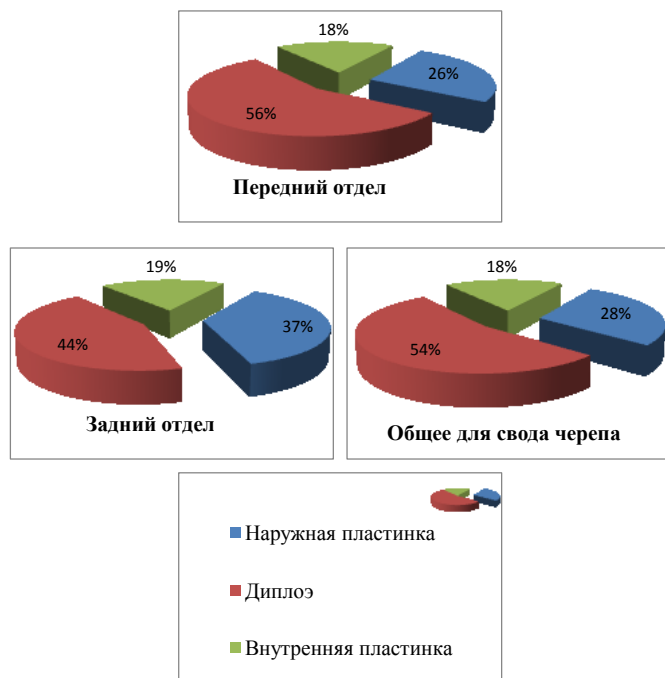


Рис. 9. Зависимость толщины кости от различных слоев в процентном соотношении.

Выводы

1. Полученные результаты исследования указывают диапазон индивидуальных и половых различий послойной топографии костей свода черепа.

2. Впервые изучены особенности плоских костей свода черепа с точки зрения вариабельности толщины каждого слоя: наружной костной пластинки, диплоэ, внутренней пластинки. Эти данные имеют значение при выполнении трепанации, краниопластики и для определения точек фиксации металлических конструкций.

References

1. Voloch DYU. K voprosu sudebno-meditsinskoj otsenki povrezhdeniy zatylochnoy oblasti golovy [On the forensic assessment of damage to the occipital region of the head]. *Aktualnyie voprosy sudebnoy meditsiny [Actual questions of Forensic Medicine]*. 1990;132-135.
2. Zaychenko AA. Konstruktsionnaya tipologiya mozgovogo cherepa cheloveka [Structural typology of human skull]. *Morfologiya [Morphology]*. 1997;111(2):102-105.
3. Fominykh TA. Strukturni osoblivosti mozgovogo cherepa lyudiny [Structural features of human cranial skull]. *Ukrainskiy medichniy almanakh [Ukrainian Medical Almanac]*. 2003;6(2):150-151.
4. Olivier G. Biometry of the human occipital bone. *J. Anat.* 1975;120(3):507-518.
5. Maliszewski M, Ladzinski P, Majchrzak H. Occipitocervical fixation in the surgical treatment of pathologies of the craniocervical junction. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2005;39:188-194.
6. Zipnick RI. Occipital morphology. An anatomic guide to internal fixation. *Spine.* 1996;21(15):1719-1724.
7. Haber TR. Occipital screw pullout strength. A biomechanical investigation of occipital morphology. *Spine.* 1999;24(1):5-9.
8. Choi SH, Lee SG, Park CW, et al. Surgical outcomes and complications after occipitocervical fusion using the screw-rod system in craniocervical instability. *J Korean Neurosurg Soc.* 2013;53(4):223-227.
9. Sabancioğulları V. Diploe thickness and cranial dimensions in males and females in mid-Anatolian population: an MRI study. *Forensic Sci Int.* 2012;10:219.
10. Wescott DJ, Moore-Jansen PH. Metric variation in the human occipital bone: forensic anthropological applications. *J. Forensic Sci.* 2001;46:1159-1163.
11. Vovk OYu. Individualnaya anatomicheskaya izmenchivost mozgovogo otdela golovy i cherepa vroslogo cheloveka [Individual anatomical variability of the brain department of the head and skull in adults]. *Ukrainskiy zhurnal klinichnoy ta laboratornoy meditsiny [Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine]*. 2012;7(3):80-84.
12. Andreeva IV. Vozrastnye izmeneniya tolschiny kostey svoда cherepa [Age changes the thickness of the bones of the skull]. *Problemy osteologii [Osteology problems]*. 1998;1(2-3):135-138.
13. Weber GW, Kim J. Thickness distribution of the occipital bone – a new approach based on CT-data of modern humans and OH 9 (H. ergaster). *Coll Antropol.* 1999;23(2):333-343.
14. Speranskiy VS, Zaychenko AI. Forma i konstruktsiya cherepa [The shape and design of the skull]. Moscow, 1980;280.

The problem of hypoxic nephropathy diagnosis in premature infants and its solutions

T. I. Savrun

Department of Pediatrics No 1, N. I. Pirogov National Medical University of Vinnitsa, Ukraine

*Corresponding author: savrun.t@gmail.com. Manuscript received November 08, 2013; accepted December 10, 2013

Abstract

The study included 120 premature infants suffering from perinatal hypoxia, which have been divided into two groups by birth weight: group 1 – less than 1500 g, group 2 – more than 1500 g. Severity of renal disease was defined by creatinine and cystatin C levels in serum, interleukin-18 (IL-18) and lipocalin (NGAL) levels in urine on the 3rd-5th day of life, parameters of renal blood flow. The study found a significant increase (3 times) of serum creatinine in children of the test groups ($p < 0.05$) compared to the controls. The serum levels of cystatin C on the 3rd-5th day of life were 2.6 ± 0.21 ng/ml (group 1) and 1.9 ± 0.12 ng/ml (group 2) that is significantly higher than in the controls ($p < 0.01$). The content of NGAL in newborns suffering from hypoxic nephropathy was 2.5-3 times higher than in the controls ($p < 0.01$). IL-18 levels were significantly higher too ($p < 0.01$). Renal blood flow investigation showed a significant decrease of systolic flow velocity in the trunk of the renal arteries and of pulsatility index (PI) among newborns affected. The study established clinical and laboratory features of hypoxic nephropathy in premature infants – edema and proteinuria of various severity, early significant increase in serum cystatin C, as well as lipocalin and IL-18 in urine, a significant reduction of the maximal systolic flow velocity in the trunk of the renal arteries and PI ($p < 0.05$) – that were more evident among the children with weight < 1500 g.

Key words: premature newborns, hypoxic nephropathy, cystatin C, lipocalin, interleukin-18.

Проблема диагностики гипоксической нефропатии у недоношенных новорожденных и пути ее решения

Необходимость углубленного изучения особенностей поражения мочевой системы у новорожденных обусловлена ростом числа хронических заболеваний почек и инвалидизацией детей [1]. В последние годы в мире и в Украине отмечается рост числа заболеваний мочевой системы у детей разных возрастных групп [2]. Эпидемиологические исследования показывают, что частота заболеваний мочевой системы у детей колеблется в пределах от 5,4 до 34,2% [3]. Среди заболеваний почек у новорожденных особого внимания заслуживает гипоксическая нефропатия, которая встречается у подавляющего большинства детей, перенесших критические состояния (95,6%), и ее самое тяжелое проявление – острая почечная недостаточность (ОПН) [4, 5]. Почки – один из наиболее чувствительных органов-мишеней при полиорганной недостаточности, обусловленной гипоксически-ишемическим повреждением центральной нервной системы (ЦНС) и асфиксией. Повышенный риск повреждения почек вследствие перенесенной перинатальной гипоксии присущ категории недоношенных детей, что обусловлено своеобразным фоном – морфологической незрелостью почечной ткани и функциональной недифференцированностью нефронов.

Применив теорию фетального программирования Д. Баркера к развитию хронического заболевания почек (ХЗП), нефролог Б. Бреннер предположил, что врожденное или приобретенное в неонатальном периоде сокращение числа нефронов может объяснить, почему некоторые люди более склонны к гипертензии и ХЗП [6]. Уменьшение количества нефронов приводит к увеличению площади клубочковой поверхности для поддержания нормальной клубочковой фильтрации. Однако со временем эта адаптивная реакция становится вредной. Увеличение площади приводит к клубочковой гиперфильтрации, задержке натрия и системной гипертензии, нарушает почечные ауторегуляторные механизмы. Эти процессы в конечном итоге могут привести к склерозированию и старению нефронов, что сопровождается дальнейшим снижением их числа и формированием порочного круга [7]. Неспецифичность клинических проявлений гипоксической нефропатии у новорожденных требует поиска новых, информативных диагностических тестов и критериев, указывающих на развитие патологического процесса в почечной ткани, что позволяло бы проводить раннюю диагностику и своевременно принимать активные меры, чтобы остановить ухудшение реальной функции, предотвратить неблагоприятные отдаленные последствия и ХЗП [8]. Поиск новых диагностических технологий у недоношенных новорожденных ограничен риском ятрогенной анемии, поэтому предпочтение отдают методикам исследования маркеров в моче.

Перспективным является изучение диагностического значения липокалина (NGAL) у недоношенных ново-

рожденных при гипоксической нефропатии и остром повреждении почек. Экскреция NGAL с мочой связана с повреждением проксимальных почечных канальцев, предотвращающим реабсорбцию NGAL, что приводит к повышению его концентрации в моче. Уровни NGAL нарастают быстро, раньше креатинина, и отражают остроту и тяжесть поражения почек [9].

Недостаточно изученным, несмотря на актуальность, является изучение роли противовоспалительных цитокинов, а именно интерлейкина-18 (IL-18), который вырабатывается проксимальным тубулярным эпителием под влиянием нефротоксических факторов. Определение IL-18 в моче позволяет выявить на ранней стадии повреждение почек у недоношенных новорожденных, вызванное ишемией или нефротоксинами [10].

Цистатин С – низкомолекулярный белок, выводится исключительно путем клубочковой фильтрации, что делает его высокочувствительным эндогенным маркером функции почек [11]. По своим диагностическим характеристикам цистатин С значительно превосходит креатинин, практически не зависит ни от мышечной массы, ни от возраста ребенка. Вместе с тем, роль этого маркера для ранней диагностики нарушения функции почек у новорожденных с гипоксической нефропатией и ОПН требует дальнейших исследований [12, 13].

Диагностика повреждения почек у недоношенных новорожденных является сложной, так как существующие критерии не являются общепризнанными. Только комплексная оценка мочевой системы с использованием клинических, ультразвуковых и современных биохимических методов исследования позволяет диагностировать гипоксическую нефропатию на ранних стадиях. До сих пор не известны особенности течения патологии почек у недоношенных в зависимости от массы тела при рождении.

Цель исследования – изучение клинико-лабораторных особенностей поражения почек у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 120 недоношенных детей, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии недоношенных и больных новорожденных детей Центра матери и ребенка г. Винница, отделение анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных и отделение для недоношенных детей Винницкой областной детской клинической больницы с 2010 по 2012 год. Критериями включения в исследование был гестационный возраст менее 34 недель, перенесенная ante- и интранатальная гипоксия, признаки поражения почек (повышение уровня сывороточного креатинина). Критериями исключения были врожденные пороки развития мочевой системы и внутриутробные инфекции.

В основную группу вошли дети с массой тела < 1500 г (1 группа, 60 детей) и дети с массой тела > 1500 г (2 группа, 60 детей). Группу сравнения составили недоношенные новорожденные, родившиеся без признаков асфиксии и повреждения почек. Гестационный возраст детей 1 группы в среднем был $28,14 \pm 0,29$ недель, 2 группы – $31,5 \pm 0,19$ недель, группы сравнения – $32,7 \pm 0,3$ недель. Масса тела детей 1 группы в среднем составляла $1165 \pm 32,25$ г, 2 группы – $1948 \pm 39,61$ г, группы сравнения – $1995,6 \pm 39,43$ г. Тяжесть состояния и особенности течения заболевания диагностировали на основании данных анамнеза, оценки по шкале Апгар, клинической картины, данных нейросонографии. Тяжесть поражения почек определяли на основании уровня креатинина и цистатина С в сыворотке крови, уровня IL-18 и NGAL в моче на 3-5 сутки жизни.

Содержание интерлейкина-18 в моче определяли иммуноферментным методом с использованием набора «Human Interleukin 18 ELISA Kit» (MyBioSource, USA). Содержание липокалина в моче определяли иммуноферментным методом с использованием набора «Human Lipocalin-2 Immunoassay Kit» (Biorbyt, England). Экскрецию IL-18 и липокалина оценивали по отношению ИЛ-18/креатинин мочи и липокалин/креатинин мочи (мкг/мг и пг/мг креатинина). Содержание цистатина С в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора «Human Cystatin C ELISA Kit» (Biorbyt, England) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Содержание креатинина в сыворотке крови определяли кинетическим методом по стандартным наборам «Креатинин» (НПФ «Симко», Украина). Ультразвуковое исследование почек проводилось на 5-7 день жизни, а далее в динамике до выписки при помощи аппарата GE Healthcare LOGIQ Book X.P. (Германия), датчик 4-10 МГц. При проведении дуплексного сканирования изучались максимальная систолическая скорость потока в стволе правой и левой почечной артерии (Vmax), конечная диастолическая скорость потока (Vmin), индекс резистентности (IR), пульсационный индекс (PI).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами математической статистики с использованием программы «Excel» пакета «Microsoft Office 2003». Достоверность различий ($p < 0,05$) определяли с помощью t-критерия Стьюдента и критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

Согласно критериям включения, в исследование включали недоношенных детей, которые в результате действия многочисленных перинатальных факторов перенесли значительную гипоксию, о чем свидетельствовало их тяжелое и очень тяжелое состояние в момент рождения. Анализ оценки по шкале Апгар у детей основных групп исследования показал, что 76,7% детей 1 группы и 53,3% детей 2 группы получили менее 4 баллов на 1 минуте жизни, причем у половины детей 1 группы, несмотря на проведенные реанимационные мероприятия, такая же оценка оставалась и на 5 минуте жизни.

Тяжесть состояния недоношенных детей после рождения была обусловлена дыхательными расстройствами (70% детей 1 группы и 36,7% детей 2 группы) и неврологической симптоматикой. Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) I-II степени были диагностированы у 20% детей 1 группы и 10% детей 2 группы, ВЖК III-IV степени – у 23,3% детей 1 группы и 6,7% детей 2 группы. Клиника поражения ЦНС проявлялась синдромом угнетения у 52 (86,7%) недоношенных детей 1 группы и у 50 (83,3%) недоношенных 2 группы. У 8 (13,3%) новорожденных из 1 группы и у 4 (6,7%) новорожденных 2 группы отмечался синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Судороги наблюдались у детей 2 группы в 3 раза чаще по сравнению с 1 группой. Во время проведения исследования 10 детей 1 группы и 8 детей 2 группы находились в коме. Развитие гипертензионно-гидроцефального синдрома в дальнейшем имело место у 16 и 8 детей 1 и 2 групп соответственно. При оценке неврологического статуса недоношенных детей из группы сравнения патологическая симптоматика не была выявлена, их неврологический статус отвечал гестационному возрасту новорожденных.

Вместе с неврологическими и респираторными расстройствами при клиническом обследовании новорожденных наблюдались выраженные отеки на 3-5 сутки жизни у каждого четвертого – 14 (23,3%) новорожденных из 1 группы и 4 (6,7%) новорожденных 2 группы. Локальные отеки и пастозность отмечались, соответственно, у 26 (43,3%) и 22 (36,7%) новорожденных. На второй неделе жизни отечный синдром сохранялся у детей из 1 группы в 1,5 раза чаще, чем во 2 группе, и отсутствовал у недоношенных из группы сравнения в течение всего периода наблюдения.

Анализ мочеиспускания показал, что у каждого третьего ребенка из 1 группы и у каждого четвертого из 2 группы диурез на 3-5 сутки составлял < 2 мл/кг/час. Олигоанурия отмечалась у 4 (6,7%) и у 2 (3,3%) новорожденных детей соответственно. На 5-7 сутки жизни наблюдалась тенденция к полиурии у 14 (23,3%) новорожденных 1 группы и у 8 (13,3%) новорожденных 2 группы и сохранялась на протяжении второй недели у 10 (16,7%) и 2 (3,3%) детей соответственно.

Артериальное давление (среднее) у новорожденных 1 группы составляло $37,9 \pm 0,9$ мм рт. ст., у детей 2 группы – $39,5 \pm 0,6$ мм рт. ст., что было достоверно ниже, чем у детей группы сравнения ($p < 0,05$). Вместе с тем, следует отметить, что большинство детей (96,7%) 1 группы и 66,7% 2 группы получали инотропную поддержку.

Анализ биохимических данных показал отсутствие электролитных нарушений и достоверную гипопроотеинемию у детей 1 группы.

Показатели креатинина сыворотки крови у детей основных групп существенно превышали показатели детей группы сравнения – в 3 раза. Средние показатели мочевины в сыворотке крови были в пределах нормы, вместе с тем у детей основных групп они в 1,5 раза пре-

вышали средний показатель группы сравнения ($p < 0,05$). Гиперурикемия наблюдалась у 22 (36,7%) детей 1 группы и у 18 (30,0%) детей 2 группы.

При анализе мочевого синдрома выявили легкую протеинурию (0,130-0,5 г/л) у 34 (56,7%) новорожденных 1 группы и у 22 (36,7%) новорожденных 2 группы. Умеренная протеинурия (< 2 г/л) наблюдалась у 4 (6,7%) детей 1 группы и у 6 (10%) детей 2 группы. Значительная протеинурия (> 2 г/л) диагностировалась с одинаковой частотой у 3% новорожденных 1 и 2 групп. Микрогематурия наблюдалась у каждого третьего ребенка – 33,3% детей 1 группы и у 30% детей 2 группы.

Ультразвуковое исследование почек показало наличие патологических изменений у всех детей 1 группы: на первой неделе жизни отмечались диффузные изменения с повышением эхогенности паренхимы, у трети детей они сопровождались пиелоектазией. В конце второй недели жизни обнаруженные ультразвуковые изменения наблюдались у 50% детей.

Во 2 группе новорожденных диффузные изменения с повышением эхогенности паренхимы почек на первой неделе жизни обнаружены у 50 (83,3%) детей, у 10 (16,7%) выявлена пиелоектазия. В динамике эти изменения сохранялись у каждого третьего ребенка.

При исследовании почечного кровотока установлено, что максимальная систолическая скорость потока в стволе почечной артерии (V_{max}) у детей с массой тела < 1500 г и > 1500 г была меньше, чем у детей группы сравнения, и для детей < 1500 г это различие было достоверным ($p < 0,05$). Конечная диастолическая скорость потока (V_{min}) в исследуемых группах существенно не отличалась от группы сравнения. Средние показатели индекса резистентности не отличались в зависимости от массы тела от группы сравнения. Пульсационный индекс у детей 1 группы был ниже, чем у детей 2 группы, на уровне тенденций, а показатель правой почки достоверно отличался от данных группы сравнения ($p < 0,05$).

Исследование цистатина С в сыворотке крови показало, что его содержание было высоким у недоношенных новорожденных 1 группы и составляло $2,6 \pm 0,21$ нг/мл, более низкие показатели получены у детей 2 группы – $1,9 \pm 0,12$ нг/мл, но они достоверно превышали показатели детей группы сравнения $0,7 \pm 0,10$ нг/мл ($p < 0,01$).

Содержание липокалина (NGAL) в моче новорожденных 1 группы составляло $89,9 \pm 12,44$ нг/мг креатинина (определенного в моче). Этот показатель в 3 раза превышал содержание липокалина у детей группы сравнения ($27,7 \pm 6,53$ нг/мг креатинина, $p < 0,01$). У детей 2 группы этот показатель составлял $73,4 \pm 13,41$ нг/мг креатинина, в 2,5 раза превышая показатели детей группы сравнения ($p < 0,01$).

Показатель интерлейкина-18 в моче новорожденных 1 группы составлял $28,5 \pm 1,64$ пг/мг креатинина, достоверно превышая данные, полученные у детей группы

сравнения ($16,5 \pm 0,81$ пг/мг креатинина, $p < 0,01$). У недоношенных 2 группы этот показатель был несколько ниже – $22,6 \pm 1,53$ пг/мг креатинина, однако он достоверно превышал содержание интерлейкина в моче детей группы сравнения ($p < 0,01$).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что показатели содержания цистатина С в сыворотке крови, интерлейкина-18, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), в моче являются ранними и чувствительными маркерами повреждения почек у недоношенных новорожденных, подвергшихся воздействию перинатальной гипоксии. В отличие от сывороточного креатинина, уже на 3-5 день жизни наблюдается существенное достоверное увеличение содержания исследуемых показателей. Анализ полученных данных показывает, что недоношенные с очень низкой массой тела и большей степенью морфофункциональной незрелости переносят более тяжелое повреждение почек вследствие перенесенной перинатальной гипоксии, о чем свидетельствует зависимость исследуемых маркеров от массы тела при рождении.

Выводы

1. Гипоксическая нефропатия у недоношенных новорожденных проявляла следующие клинические особенности: отечный синдром различной степени тяжести наблюдался у 66,6% детей с массой тела < 1500 г и 53,3% детей с массой тела > 1500 г. Олигоанурия отмечалась лишь у 7,6% таких детей. В конце первой недели жизни наблюдалась тенденция к полиурии у 23,3% новорожденных 1 группы и у 13,3% новорожденных 2 группы. Протеинурия различной степени имела место у 66,4% детей с массой тела < 1500 г и у 49,6% с массой тела > 1500 г.

2. Почечный кровоток у недоношенных новорожденных с гипоксической нефропатией был нарушен, в частности максимальная систолическая скорость потока в стволе почечной артерии и пульсационный индекс у детей с массой тела < 1500 г были достоверно снижены ($p < 0,05$).

3. Изучение цистатина С в сыворотке крови и липокалина в моче показало, что у недоношенных детей, которые перенесли перинатальную гипоксию, отмечалось раннее (на 3-5 день жизни) и достоверное ($p < 0,01$) повышение содержания указанных биомаркеров.

4. Установлено повышение содержания в моче противовоспалительного фактора – интерлейкина-18, который был достоверно выше у детей с гипоксической нефропатией ($p < 0,01$).

5. Повышение содержания цистатина С, интерлейкина-18 и липокалина было более выраженным у новорожденных с массой тела < 1500 г, что свидетельствует о тяжелом повреждении почек, обусловленном перинатальной гипоксией на фоне значительной морфофункциональной незрелости.

References

- Ivanov DD. Khronicheskaya bolezn pochek i khronicheskaya pochechnaya nedostatochnost u detey [Chronic kidney disease and chronic renal failure in children]. *Nefrologiya [Nephrology]*. 2006;10(3):123-126.
- Ignatova MS. Aktualnyye problemy nefrologii detskogo vozrasta v nachale XXI veka [Actual problems of pediatrics nephrology at the beginning of the XXI century]. *Pediatriya [Pediatrics]*. 2007;86(6):123-126.
- Adrissino G, Dacco V, Testa S, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from ItalKid Project. *Pediatrics*. 2005;11:382-387.
- Kulikova NY. Ishemicheskaya nefropatiya u novorozhdennykh, nakhodyashikhsya v kriticheskom sostoyanii (klinika, diagnostika, korektsiya i kontrol effektivnosti lecheniya) [Ischemic nephropathy of the newborn, in critical condition (clinical features, diagnosis, correction and monitoring the effectiveness of treatment)]. *Zdorove rebenka [Child health]*. 2012;2(37):148-153.
- Askenazi DJ. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? *Pediatr. Nephrol.* 2009;24:265-274.
- Luyckx VA. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2005;97:568-577.
- Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitome B, et al. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implication. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012;8:293-300.
- Carmody JB, Charlton JR. Short-Term Gestation, Long-Term Risk: Prematurity and Chronic Kidney Disease. *Pediatrics*. 2013;131:1168-1179.
- Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W. The early biomarker of acute kidney injury: in search of the Holy Grail. *Intensive Care Med.* 2007;33:1866-1868.
- Li Y, Fu C, Zhou X, et al. Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr. Nephrol.* 2012;27(5):851-860.
- Treiber M, Balon BP, Gorenjak M. Cystatin C versus creatinine as a marker of glomerular filtration rate in newborns. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118:66-70.
- Franco MC, Nishida SK, Sesso R. GFR estimated from cystatin C versus creatinine in children born small for gestational age. *Am. J Kidney Dis.* 2008;51:925-932.
- Herrero-Morin JD, Malaga S, Fernandez N, et al. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children. *Crit Care.* 2007;11:59-64.

Pathogenetic role of hormones in the formation of acute gastroduodenal erosions and ulcers in the patients with combined craniocerebral traumas

F. I. Alyev, *R. X. Bagirov

Department of General Surgery, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan
Surgical Reanimation Unit, Hospital No 1, Baku, Azerbaijan

*Corresponding author: ramin_igaz@mail.ru. Manuscript received November 18, 2013; accepted December 10, 2013

The examination of 60 patients aged 15-65 years with concomitant severe craniocerebral injuries has been carried out. Depending on the combination of traumas the patients have been subdivided into the following groups: 1) 20 patients with the combination of thorax and lungs injuries, 2) 20 patients with the combination of abdominal cavity injuries, 3) 20 patients with the combination of extremities and pelvic bones fractures. The analysis of hormones has been conducted using the method of electrohemoluminescence of the blood serum. The results of the analysis have been compared with the results of the examination of 20 healthy persons selected for a control group. Along with endoscopic examinations the determination of the hormones in the patients with combined traumas has been conducted on the 3rd, 5th and 7th days. On the 5th day the exacerbation of inflammatory processes in the mucous membranes has been established as well as the presence of acute erosive gastroduodenitis and mainly muco-biliary mixture in the stomach medium. On the seventh day already, along with the sharp erosive gastroduodenitis, acute small size ulcers, identified in the different areas of the stomach, the congestive environment has been identified in the stomach together with muco-biliary mixture. As a result of the studies the high hormone levels have been found in the patients with concomitant injuries on all the days of the survey in comparison with the observation control group. The increase of the hormone level in the blood of the patients with concomitant severe craniocerebral traumas leads to the disruption of motor functions in the gastroduodenal zone and the growth of bile acids in the gastric environment. The increase of gastric acidity in these patients leads to the destruction of duodenal environment and polymer gel structure of the gastric mucus, to the reflux of bile into the stomach, to the destruction of aggressively-protective characteristics and the formation of acute erosions and ulcers of the mucous membranes.

Key words: skull brain trauma, insulin, cortisol, thyroid hormones, gastric ulcer, duodenal ulcer.

Патогенетическая роль гормонов в образовании острых эрозий и язв гастродуоденальной зоны при сочетанной черепно-мозговой травме

Введение

Образование острых эрозий и язв в гастродуоденальной зоне при сочетанных тяжелых черепно-мозговых травмах, патогенетические механизмы осложнений с

кровотечением, их профилактика и лечение являются актуальной проблемой, еще не нашедшей своего решения [1, 2]. Механизмы воздействия ряда гормонов на двигательные, секреторные и слизообразовательные

функции в гастродуоденальной зоне, а также их участие в трофических и пролиферативных процессах не изучены полностью [3, 4, 5].

Сама гастродуоденальная зона обладает способностью синтеза гормонов, оказывающих влияние на уровень органов и систем, эта зона также включает в себя особую часть гормональной системы. Механизмы воздействия локальной и общей гормональной системы при сочетанных травмах и степень их участия в образовании острых эрозий и язв ещё не изучены в полной мере [3, 4, 5].

В результате исследований эрозивных гастродуоденитов установлено увеличение уровня инсулина, кортизола, гастрин и T_3 , T_4 , ТТГ гормонов в крови. Однако изменение уровня этих гормонов на фоне сочетанных травм при преобладании травм головного мозга и их роль в образовании эрозий и язв являются вопросами, которые ждут своего решения и являются актуальной проблемой для клиницистов [6, 7, 8].

Цель исследования – изучение патогенетической роли гормональных факторов в образовании острых эрозий и язв в желудочно-кишечном тракте при сочетанных тяжелых черепно-мозговых травмах.

Материал и методы

Проведены обследования 60 больных в возрастных пределах 15-65 лет с сочетанными тяжелыми черепно-мозговыми травмами. По типу сочетанности больные были подразделены на следующие группы:

I группа – 20 больных с сочетанными травмами грудной клетки и легких;

II группа – 20 больных с сочетанными травмами органов брюшной полости;

III группа – 20 больных с сочетанными переломами конечностей и тазовых костей.

Анализ гормонов проведен методом электрогемлюминесценции сыворотки крови. Результаты анализов были сопоставлены с результатами обследований 20-ти практически здоровых лиц, подобранных в качестве контрольной группы.

Определение гормонов у больных с сочетанными травмами проведено наряду с эндоскопическими обследованиями на 3-5-7-ые сутки.

Статистическое вычисление результатов анализов проведено непараметрическими способами (критерий W-Wilkokson-Manha-Uniti и способ Z значков) с учетом современных рекомендаций.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований гормонов и сопоставление их с контрольной группой изложены в таблице 1.

В группе наблюдения на 3-и сутки рН желудка определен в пределах $4,51 \pm 0,13$, а в основной группе – в пределах $3,91 \pm 0,15$, на 5-е сутки – $3,77 \pm 0,13$, а на 7-е сутки – $3,15 \pm 0,03$. При эндоскопических обследованиях на 3-и сутки выявлены атрофические-гипертрофические гастриты, слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки – с явлениями застоя, что свидетельствует об остром воспалении. В полости желудка выявлена слизисто-желчная среда.

На 5-ые сутки установлено обострение воспалительных процессов в слизистой оболочке, наличие острых эрозивных гастродуоденитов, а также преимущественно слизисто-желчной смеси в среде желудка.

На 7-ые сутки наряду с острыми эрозивными гастродуоденитами, выявленными острыми язвами мелких размеров в разных областях желудка, вместе со слизисто-

Таблица 1

Результаты исследований гормонов в сыворотке крови основной и контрольной группы у 80 больных

Исследуемые показатели	Результаты обследований в группе наблюдения	Дни проведения обследований в основной группе и их результаты		
		III	V	VII
Кортизол (ммол/л)	$342,53 \pm 17,1$	$381,13 \pm 12,17^{**}$	$367,19 \pm 11,11^*$	$358,17 \pm 11,21$
Инсулин (мк. Ед/мл)	$8,51 \pm 0,63$	$20,11 \pm 0,62$	$13,13 \pm 0,96^{**}$	$11,11 \pm 0,57^{***}$
Гастрин (пг/мл)	$47,13 \pm 2,17$	$121,17 \pm 4,19$	$111,13 \pm 4,12^{**}$	$91,17 \pm 3,11^{***}$
Триодтиронин свободный T_3 (ммол/д)	$1,63 \pm 0,11$	$2,58 \pm 0,21$	$2,11 \pm 0,17^*$	$1,92 \pm 0,13^{**}$
Тироксин свободный T_4 (ммол/д)	$117,2 \pm 13,1$	$123,50 \pm 4,33$	$119,1 \pm 4,21$	$115,3 \pm 4,13^{**}$
Тиреотроп гормон ТТГ (мк.ед/л)	$2,11 \pm 0,09$	$2,71 \pm 0,31$	$3,41 \pm 0,27^*$	$3,57 \pm 0,33^{**}$

Примечание: Статистическая точность показателей с разницей в 1 день. * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

желчной смесью в среде желудка установлена застойная среда.

В результате исследований выяснено, что у больных с сочетанными травмами, по сравнению с группой наблюдения, высокий уровень гормонов наблюдался во все дни проведенных обследований.

Повышение уровня кортизола в крови ускоряет катаболические процессы в слизистой оболочке желудка и во всем организме, оказывает воздействие в направлении повышения кислотности в секрети гастроудуоденальной зоны. Повышение кислотной среды приводит к нарушению кислотнощелочного баланса, находящегося в динамичном равновесии в гастроудуоденальной зоне и к преобладанию агрессивных воздействий. Повышение инсулина оказывает антианаболическое воздействие как защитная реакция, а его повышение в значительных размерах тормозит синтез сиальной кислоты наряду с торможением двигательной-эвакуационной деятельности. А это, в свою очередь, оказывает отрицательное влияние на барьерные функции слизистых оболочек. Одновременно повышение ТТГ ослабляет синтез мукополисахаридов. Даже когда T_4 в стабильном состоянии или отмечаются незначительные изменения, изменение T_3 приводит к появлению трофических изменений в слизистой оболочке гастроудуоденальной зоны. Нужно отметить, что в патогенезе острых эрозий и язв особое место занимают изменения уровня гастрина, играющего ведущую роль среди гастроудуоденальных гормонов в регулировании трофических процессов в слизистой оболочке, а также секреторных и двигательных функций.

Таким образом, повышение количества гормонов в крови при сочетанных тяжелых черепно-мозговых травмах играет патогенетическую роль в образовании острых эрозий и язв в гастроудуоденальной зоне, воздействуя на обменный процесс, кислотно-щелочной баланс и двигательную-эвакуационный процесс, и создает широкие возможности для разработки более эффективных консервативных лечебных мер.

Выводы

1. Повышение гормонов в крови при сочетанных тяжелых черепно-мозговых травмах приводит к наруше-

нию двигательных функций в гастроудуоденальной зоне и росту желчных кислот в желудочной среде.

2. Повышение желудочной кислотности у этих больных приводит к разрушению дуоденальной среды и полимерной структуры геля желудочной слизи, рефлюксу желчи в желудок, расстройству агрессивно-протективного равновесия и образованию острых эрозий и язв слизистой оболочки.

3. В развитии воспалительно-деструктивных процессов в слизистых оболочках, в нарушении двигательной-эвакуационных и секреторных функций, в генезе и углублении метаболических расстройств роль гормональных факторов имеет особое значение.

References

1. Vereschagin EI, Vereshchagin IP. Intensivnaya terapiya tyazhelyoy i soche-tannoy cherepno-mozgovoy travmy. [Intensive therapy and concomitant craniocerebral injury]. Novosibirsk, 2007;85.
2. Malysheva VD. Intensivnaya terapiya. Reanimatsiya. Pervaya pomoshch. [Intensive therapy. Resuscitation. First aid.]. Moskva: Meditsina. [Moscow: Medicine], 2000;406.
3. Chernov AL, Feskov AJe. Metodologicheskie osnovy protokolov diagnostiki i lecheniya sochetannoy cherepno-mozgovoy travmy na dogospitalnom etape [Methodological basis of diagnosis and treatment protocols combined craniocerebral injury in the pre-hospital phase] *Harkivs'ka khirurgichna shkola [Harkiv school of Surgery]*. 2010;1:46-48.
4. Polushina JuS. Rukovodstvo po anesteziologii i reanimatologii [A guide on anesthesiology and resuscitation]. Sankt-Peterburg, 2004;1200.
5. Sokolov VA. Mnozhestvennye i sochetannye travmy [Multiple and combined injuries]. Moskva: GEOTAR-media [Moscow], 2006;518.
6. Alyev FI. Osnovnye printsypy mestnogo konservativnogo lecheniya ostrykh eroziy i yazv zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki, oslozhnennykh krovotечeniyami, u bolnykh s sochetannoy cherepno-mozgovoy travmoy [The basic principles of local conservative treatment of acute erosions and ulcers of the stomach and duodenal ulcers, bleeding complications in patients with concomitant craniocerebral injury]. *Harkivska khirurgichna shkola [Harkivska school of Surgery]*. 2010;1:99-100.
7. Alyev FI. Profilaktika i lechenie ostrykh eroziy i yazv pishchevaritel'nogo trakta [Prevention and treatment of acute erosions and ulcers of digestive tract]. *Jur. Liki Ukrainy*. 2002;9(62):28.
8. Aliev FI. Profilaktika i likuvannya toksichnoy dii produktiv rozpadu krovi v porozhnini kishchechniku (endogennoy intoksikatsii) pid chas shlunkovo-kishkovykh krovotech [Prevention and treatment of the toxic action of the blood decay products in bowel movements (endogenous intoxication) during gastrointestinal bleeding]. *Jur. Liki Ukrainy*. 2003;1-2:127-130.



Some biochemical and immunological blood parameters of pregnant women in cytomegalovirus and herpes simplex virus type 2 infection

*S. A. Mardanova, A. M. Efendiev, L. H. Ahundova, S. M. Bagirova

V. Ahundov National Scientific Research Institute of Medical Prophylaxis, Baku, Azerbaijan
Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

*Corresponding author: sevmar72@mail.ru. Manuscript received November 18, 2013; accepted December 10, 2013

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) and herpes simplex virus type 2 (HSV-2) are widespread among the human population and play an important role in disorders of pregnancy. Anti-CMV antibodies are detected in 40 – 100% of women of childbearing age, and herpes virus prevalence is approximately similar. The authors have studied some biochemical and immunological blood parameters of pregnant women affected by CMV and HSV-2. All patients have been divided into 2 groups: CMV group (22 women) and HSV-2 group (21 women). All parameters were compared with those of a control group (21 healthy pregnant women). The biochemical values included total protein, alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), and thymol test. The immunological parameters included counts of CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD56+ lymphocytes. The study detected that the biochemical parameters changed more pronouncedly in HSV-2 than in CMV, namely: levels of total and direct bilirubin, ALT, AST, GGT increased significantly. Conversely, decrease of different T-lymphocyte populations was more expressed in CMV than in HSV-2. In both test groups, mostly T-suppressor population count and functional activity decreased. T-lymphocyte count reduction results from direct cytotoxic viral effect on cells, blockade of T-lymphocyte receptors by circulating immune complexes, sialic acids and other metabolites of inflammatory reactions, increase of lymphocyte suppressing factor level in serum, T-lymphocyte redistribution due to their migration to target organs.

Key words: cytomegalovirus, herpes simplex, alanine transaminase, aspartate transaminase, T-lymphocytes.

Некоторые биохимические и иммунологические показатели при герпетической и цитомегаловирусной инфекции у беременных

Введение

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является одной из наиболее распространенных инфекций человека. Частота выявления антител к ЦМВ повышается с возрастом, хотя темп приобретения инфекции широко варьирует в разных популяциях. Среди женщин детородного возраста в разных странах эта цифра варьирует от 40 до 100% [2]. Первичное инфицирование во время беременности происходит примерно у 2% женщин, при этом в 35-50% случаев инфекция передается плоду. По данным ВОЗ, среди вирусных инфекций герпетическая инфекция по заболеваемости уступает только гриппу, в структуре смертности эти инфекции занимают также лидирующее место [3, 4].

Среди взрослого городского населения в разные периоды жизни 60-90% лиц инфицируются хотя бы одним, а чаще несколькими видами герпесвирусов, при этом у 50% из них отмечаются рецидивы заболевания.

При герпесвирусной инфекции развивается недостаточность различных звеньев иммунной системы и ее неспособность элиминировать вирус, вследствие чего герпесвирусы сохраняются в организме в течение всей жизни, а присутствующие пожизненно вируснейтрализующие антитела не обладают защитным действием и не предупреждают возникновение рецидивов [5, 6]. Субклинические рецидивы ЦМВИ чаще наблюдаются у беременных и больных, получающих иммуносупрессивную терапию. В целом вышеназванные вирусные инфекции являются частыми причинами снижения качества жизни [7].

Целью данной работы было изучение основных биохимических и иммунологических показателей крови беременных при герпетической и цитомегаловирусной инфекциях.

Материал и методы

Была взята на анализ кровь у 43 беременных женщин в возрасте 18-49 лет. Все больные, в зависимости от определенной по анализам крови вирусной инфекции, были подразделены на 2 группы: первую группу составили 22 беременные женщины с ЦМВИ, вторую группу составила 21 беременная женщина с инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса 2 типа (ВПГ-2). Контрольную группу составили 20 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью. Инфекции ВПГ-2 и ЦМВИ у беременных диагностировались путем определения специфических антител методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы «Вектор – Бест» (Россия).

Работа выполнялась в рамках плана научно-исследовательских работ Национального НИИ Медицинской Профилактики им. В. Ахундова.

Уровень общего белка определяли по методу Лоури [8]. Тимоловую пробу выполняли по методу Хуэрго и Поппера с использованием реактивов фирмы «La-Chema» [9]. Активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ) определяли кинетическим методом [9].

Биохимические и иммунологические анализы выполнялись в ходе обследования пациентов в клинике инфек-

ционных болезней Национальной НИИ Медицинской Профилактики им. В. Ахундова.

Иммунологические исследования включали количественное определение лимфоцитов с фенотипом CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (Т-цитотоксические супрессоры), CD19+ (В-лимфоциты), CD56+ (NK-клетки) в периферической крови с помощью соответствующих моноклональных антител фирмы ООО «СОРБЕНТ» (Россия).

Для статистической обработки полученных результатов применяли параметрический и непараметрический методы. Математическая обработка результатов производилась с помощью прикладной программы в Excel [10].

Результаты и обсуждение

Полученные биохимические данные больных обеих групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Биохимические показатели больных ЦМВИ и ВПГ-2 по сравнению с контрольной группой

Показатели	Контрольная группа n = 20, M ± m	Группа с ЦМВИ n = 22, M ± m	Группа с ВПГ-2 n = 21, M ± m
Общий белок (г/л)	77,20 ± 1,59	75,36 ± 1,48 (60,00-88,00)	71,71 ± 1,30* (62,00-84,00)
Общий билирубин (мкмоль/л)	16,28 ± 0,70	16,96 ± 0,78 (10,50-22,20)	21,35 ± 2,05** (14,40-55,80)
Прямой билирубин мкмоль/л	3,94 ± 0,15	4,51 ± 0,50 (3,00-11,60)	8,26 ± 2,09* (3,00-44,20)
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	12,74 ± 0,62	11,50 ± 0,70 (7,20-18,70)	13,10 ± 0,54 (7,60-16,10)
АлАТ (ммоль/л)	0,51 ± 0,03	0,75 ± 0,03* (0,49-1,00)	0,82 ± 0,07*** (0,42-1,90)
АсАТ (ммоль/л)	0,42 ± 0,02	0,61 ± 0,02* (0,38-0,86)	1,02 ± 0,08** (0,59-1,82)
Коэффициент де Ритиса	0,86 ± 0,04	0,81 ± 0,03 (0,62-1,10)	1,29 ± 0,00*** (0,87-1,90)
γ-ГТ (МЕ/л)	15,24 ± 1,16	22,53 ± 1,34* (11,70-34,30)	29,17 ± 1,22** (18,3-37,40)
Тимоловая проба (ед.)	2,83 ± 0,31	5,05 ± 0,47* (2,00-9,50)	8,55 ± 1,32*** (3,00-28,00)

Примечание: Для группы с ЦМВИ *p < 0,001 по сравнению с контролем. Для группы с ВПГ-2 *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001

Как видно, при герпесвирусной инфекции изменения биохимических показателей более выражены по сравнению с ЦМВИ. Снижение уровня общего белка по сравнению с контрольной группой в первой группе составляет 5%, тогда как при герпесе – 7%. При ВПГ-2 концентрация общего билирубина повышается на 31%, при ЦМВИ – на 2%. Наблюдается повышение прямого билирубина в первой группе на 15%, во второй группе – на 110%. Для непрямого билирубина полученные данные

очень интересны: в первой группе наблюдается снижение этого показателя по сравнению с контрольной группой на 10%, тогда как в группе больных с герпесвирусной инфекцией отмечается повышение на 3%. Для фермента АлАТ получены соизмеримые изменения – в обеих группах наблюдается повышение: в группе с ЦМВИ – на 47%, во второй группе – на 61%. Уровень АсАТ в группе с герпесвирусной инфекцией меняется более интенсивно – наблюдается повышение фермента по сравнению с контрольной группой на 143%, тогда как для больных с ЦМВИ эта цифра составляет 45%. Динамика изменения для γ-ГТ следующая: у больных с ЦМВИ уровень данного фермента повышается на 48%, а во второй группе – на 92% по сравнению с контрольной группой. Динамика биохимических изменений в группе больных с ЦМВИ представлена на рис. 1, в группе с ВПГ-2 – на рис. 2.

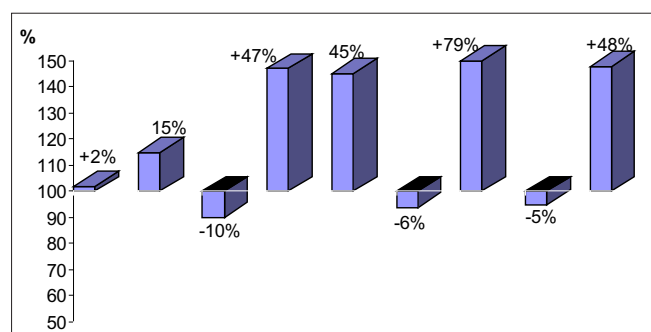


Рис. 1. Динамика биохимических изменений в группе с ЦМВИ

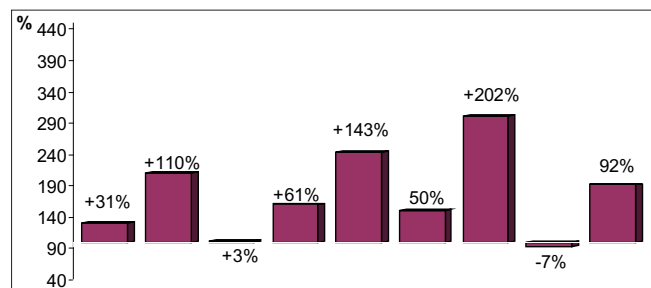


Рис. 2. Динамика биохимических изменений в группе больных с ВПГ-2

Для оценки Т-клеточного иммунитета, играющего главную роль в элиминации вируса при внутриклеточной инфекции, определяли содержание субпопуляций Т-лимфоцитов.

Полученные иммунологические данные представлены в таблице 2.

При цитомегаловирусной и герпетической инфекции в основном меняется количество популяций Т-лимфоцитов. По этой причине нами изучено изменение этих показателей у инфицированных беременных женщин. В отличие от биохимических показателей, при герпетической инфекции снижение уровня различных популяций Т-лимфоцитов менее выражено по сравнению с ЦМВИ.

Таблица 2
Иммунологические показатели больных ЦМВИ и ВПГ-2 по сравнению с контрольной группой

Показатели	Контрольная группа n = 20, M ± m	Группа с ЦМВИ n = 22, M ± m	Группа с ВПГ-2 n = 22, M ± m
CD3+, %	62,40 ± 0,52	54,00 ± 0,71* (49,00-59,00)	56,24 ± 0,57** (52,00-60,00)
CD4+, %	32,10 ± 0,38	27,91 ± 0,63* (23,00-33,00)	30,33 ± 0,62 (26,00-34,00)
CD8+, %	29,75 ± 0,70	31,46 ± 0,52 (27,00-35,00)	29,62 ± 0,51 (25,00-33,00)
CD19+, %	16,05 ± 0,62	16,00 ± 0,62 (11,00-20,00)	18,43 ± 0,68* (12,00-24,00)
CD56+, %	10,30 ± 0,34	10,14 ± 0,39 (7,00-13,00)	15,29 ± 0,52** (11,00-19,00)
CD4/CD8	1,09 ± 0,03	0,92 ± 0,03* (0,69-1,22)	1,03 ± 0,03 (0,84-1,27)

Примечание: Для группы с ЦМВИ *p < 0,001 по сравнению с контролем. Для группы с ВПГ-2 *p < 0,05; **p < 0,001 по сравнению с контролем.

Рассмотрим динамику изменений этих параметров (изменения показателей даются по сравнению с контрольной группой). Для CD3 при ЦМВИ наблюдается снижение на 14%, при герпетической инфекции – на 10%. Такая же динамика изменений характерна для CD4, так как при герпесе содержание CD4 снижается на 5,5%, при ЦМВИ – на 13%. Для CD8, CD19 и CD56 наблюдается противоположная динамика изменений при рассматриваемых инфекциях у беременных женщин. Так, например, количество CD19 и CD56 при герпетической инфекции увеличивается, соответственно, на 15% и 49%, тогда как при ЦМВИ происходит снижение на 0,3 и 1,6%. Для CD8 имеет место противоположная динамика изменений. Так, уровень этих лимфоцитов увеличивается при ЦМВИ на 6%, а при герпетической инфекции снижается на 0,4%. Таким образом, сравнительный анализ средних значений содержания популяций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD56) не обнаружил достоверных различий в этих показателях Т-клеточного иммунитета между группами больных и группой здоровых лиц.

По мнению некоторых авторов [6], при герпетической инфекции повреждение гепатоцитов и развитие очагов воспаления в ткани печени обусловлено не прямым цитотоксическим действием вируса, а реализуется опосредованно, путем активации иммунокомпетентных клеток. Выявлена связь между степенью дефекта супрессорной

функции Т-лимфоцитов и некротическими изменениями вирусинфицированных гепатоцитов.

Наряду с местными реакциями важная роль при данных инфекционных заболеваниях отводится нарушениям в иммунной системе, а именно: отмене или ослаблению иммунологического надзора, снижению функциональной активности иммунокомпетентных клеток – лимфоцитов, макрофагов. Полученные нами данные по Т-звену иммунного ответа полностью совпадают с данными литературы [1]. Так, наибольшие отклонения показателей беременных при ЦМВИ и ВПГ-2 наблюдаются именно в Т-звене иммунитета. Снижение уровня Т-лимфоцитов обусловлено непосредственным цитотоксическим действием вируса на клетку, блокадой рецепторов Т-лимфоцитов циркулирующими иммунными комплексами, сиаловыми кислотами и другими метаболитами воспалительной реакции, а также увеличением концентрации лимфоцитарноподавляющего фактора в сыворотке крови, перераспределением Т-лимфоцитов в связи с их миграцией в орган-мишень. Отклонения наблюдаются преимущественно в уровне и функциональной активности популяции Т-супрессоров. Угнетение супрессорной активности Т-лимфоцитов сопровождается растормаживанием киллерной активности, что способствует прогрессированию цитолитических процессов в печени и инициации аутоиммунных реакций.

References

1. Aliev NN, Bagirova KhF, Zeynalova KhP, et al. Izuchenie roli herpesvirusnoy infektsii v porajenii pečeni i selezonki u beremennykh zhenshchin [Study of the herpes infection role in affection of liver and splin in pregnant women]. *Saglamliq*. 2010;2:67-70.
2. Mardanly SG, Kirpichnikova GI, Neverov V. A. Tsitomegalovirusnaya infektsiya [Cytomegalovirus infection]. *Elektrogorsk*, 2007;16-27.
3. Sharova IN, Yashina NV. Gerpessvirusnye zabolovaniya cheloveka [Herpes diseases of human]. Moscow, 2007;1-43.
4. Karajas NV, Malyshev NA, Cheshik SG, et al. Gerpessvirusnaya infektsiya. Metod. Rekomandatsii [Herpes infection. Metological guide]. Moscow, 2007;3-5.
5. Totolyan GG, Storozjakov IG, Fedorov IA, et al. Virusy gruppy gerpesa i porajenie pečeni [Herpes virus group and liver affection]. *Lechebnoye delo [Lechebnoye delo]*. 2009;(2)4-10.
6. Peters W, Verting I, Yershwin E, et al. Immunology and liver. *Hepatology*. 1991;13(5):977-994.
7. Asfandiarova NG, Rasilova Kh, Mukhomedjanov IV. Sistema immunoregulyatsii pri khronicheskikh aktivnykh zabolovaniyakh pečeni virusnoy etiologii. [Immunoregulation system in the active chronic liver diseases of virus etiology]. [Manual of clinicobiologic laboratory diagnostic]. *Sov. Meditsina [Sovietic Medicine]*. 1987;5:15-18.
8. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, et al. Protein measurement with the Folinphenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951;193(1)265-275.
9. Kamyshnikov VS. Spravochnik po kliniko-biologicheskoy laboratornoy diagnostike. Minsk, 2000;312.
10. Zaytsev VM, Lifyandskiy VG, Lifyandskiy VG, et al. Prikladnaya meditsinskaya statistika [Practical medical statistics]. Saint Petersburg, Publisher FOLIANT, 2003;432.

Influence of labor migration on migrants' health

A. Jucov

School of Management in Public Health, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: dr.jucov@mail.ru. Manuscript received November 05, 2013; accepted December 05, 2013

Abstract

The contemporary society with its changing values and traditions increasingly affects people's health. Increased rhythm of social life, presence of continuous stress, looking for a better place for living, enormous migration mobility aggravates the state of population health. The objective of the research was to study the health problems caused by migration and determinants. 1,207 respondents have been interviewed in all regions (the North, Center and South) of the Republic of Moldova. The survey period was January 2013-April 2013. The average age when the migrants went abroad for the first time was 28.5 ± 0.9 years, but generally the age of first leaving varies from 18 to 56 years. The study detected that before leaving abroad health status in the majority of labor migrants (89.9%) was good. The labor migrants pay attention to their health only when they cannot endure the pain or perform the work that they consider usual. Working abroad, at the best, they ignore the factors that worsen the situation, they do not care for their health believing that after returning home they will recover the lost health. The diseases that occurred abroad were those of the gastrointestinal tract (chronic pancreatitis and chronic cholecystitis that garnered 13.72% and 12.59%, respectively). Most of the migrants (53.1%) deny the presence of chronic diseases before going abroad what indirectly proves that for the first time migrants left the country being able to work.

Key words: migration, labor, health of workers.

Influența migrației de muncă asupra sănătății migraților

Actualitatea temei. Problema migrației de muncă constituie o dificultate pentru concilierea dreptului suveran al oricărui stat de a-și proteja propria piață a muncii și de a respecta drepturile fundamentale ale omului. Rezultă o anumită tensiune între forțele interne și externe, tensiune care accentuează prejudecățile, xenofobia și rasismul, a căror victime devin deseori migrații [1, 2].

În 1995, Organizația Internațională a Muncii estima numărul muncitorilor migrați și al familiilor lor la 80-97 de milioane de oameni, în 2005 numărul lor fiind, după estimările aceleiași organizații, 120 de milioane. În 2005, Organizația Internațională pentru Migrație și ONU estimau numărul total al persoanelor, care locuiau temporar sau permanent în afara statului lor de origine la 180 de milioane [1].

În altă ordine de idei, căderea zidului Berlinului a facilitat procesul de emigrare a populației din statele membre ale Tratatului de la Varșovia spre Occident. Vecinătatea, relațiile istorice și limba pot fi considerați factorii principali, care explică procesele migratoare internaționale. Astfel, în perioada 1986-1990, din 800 000 de persoane din fosta URSS care pleacă peste hotare, 300 000 de persoane sunt de origine germană [1].

După destrămarea URSS, de la 54 până la 65 mln de oameni sau aproximativ o cincime din populație s-a pomenit după hotarele unităților lor național-administrative. Dintre ei, aproximativ 25,3 mln de ruși, fiind o nație majoritară, constituind aproximativ jumătate din toată populația fostei URSS, s-au deprins să se simtă ca acasă în orice parte a acestui teritoriu [3].

Migrația rămâne, indiferent de durata și distanța parcursă, o schimbare simultană în spațiul geografic și socio-cultural. Ea implică nu numai deplasarea dintr-o comunitate în alta, ci presupune distrugerea atașamentelor structurale din zona de plecare, reorganizarea sistemului relațional la destinație și asimilarea culturală a mediului autohton. Migrații aparțin unor grupuri închise, cărora le sunt refuzate orice posibilități

de promovare economică și socială. Fără a le garanta accesul egal cu autohtonii la beneficii și servicii sociale, statutul de „Străin” le permite doar exercitarea dreptului la muncă, în detrimentul celorlalte drepturi [4].

Chiar și într-un stat pot fi deosebiri între diferite regiuni în ceea ce privește nivelul dezvoltării economice, particularitățile climatice, răspândirea bolilor infecțioase, deaceia efectul advers al migrației interne nu este mai slab decât cel al migrației externe, migrații nu doar vor traversa aceste hotare ale securității epidemiologice, și prin însuși faptul traversării lor vor pune la încercare siguranța lor. Migrația, ca o sfidare a securității, este atribuită fiecărui flux migrațional [5].

Material și metode

Obiectivul studiului constă în evaluarea problemelor de sănătate, în consecința migrației de muncă și factorilor ei determinanți. Studiul descriptiv abordează complex, din punct de vedere metodologic, problemele de sănătate apărute în urma migrației [6, 7].

În plan cantitativ, studiul se bazează pe un sondaj, axat pe contingentul pacienților migrați. Au fost chestionați 1207 de respondenți din diferite regiuni ale Republicii Moldova, cuprinzând zonele de nord, centru și sud ale țării. Perioada de chestionare a fost ianuarie 2013 – aprilie 2013. Participanții la studiu au fost persoane recent întoarse de la muncă de peste hotare (în ultimele 3 luni).

În plan calitativ, cercetarea fenomenului este aprofundată, aspectele abordate fiind decise după etapa de analiză a datelor cantitative [8, 9].

Rezultate și discuții

În cadrul studiului, vârsta medie a migraților chestionați a constituit $28,5 \pm 0,9$ ani, variind în limitele maxime de 56 de ani și cele minime de 18 ani. Analizând starea de sănătate a migraților înainte de a pleca peste hotare pentru prima dată,

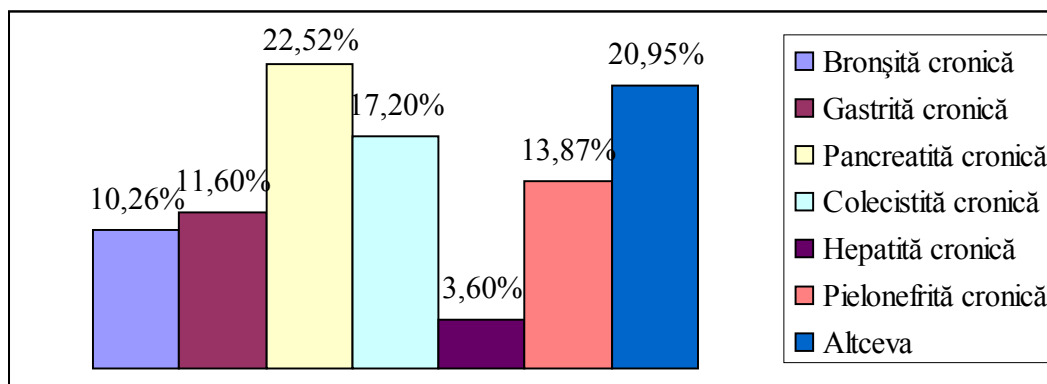


Fig. 1. Spectrul bolilor cronice la migranții de muncă înainte de a pleca peste hotare (%).

362 de respondenți ($30,0 \pm 1,31\%$) au menționat-o ca fiind una foarte bună, 392 au subliniat că starea lor de sănătate a fost una bună ($32,5 \pm 1,34\%$), 328 de chestionați au considerat-o ca fiind acceptabilă ($27,2 \pm 1,28\%$), însă 57 de respondenți ($4,7 \pm 0,60\%$) au răspuns că starea lor de sănătate a fost rea și, respectiv, foarte rea (31) ($2,6 \pm 0,45\%$). Nu au răspuns la această întrebare 37 de respondenți ($3,0 \pm 0,49\%$). Astfel, se observă foarte clar că starea de sănătate a majorității (89,9%) migranților de muncă, înainte de a pleca peste hotare a fost una bună, neavând careva acuze sau probleme majore de care ar fi suferit înainte de plecare.

Întrebarea dacă migranții de muncă au suferit de careva boli cronice înainte de plecarea peste hotare, 492 de respondenți au răspuns afirmativ ($40,8 \pm 1,41\%$), iar 641 de chestionați au negat că ar fi avut careva boli cronice ($53,1 \pm 1,43\%$). Nu au răspuns la această întrebare 74 dintre cei chestionați ($6,1 \pm 0,68\%$).

Printre cele mai frecvente maladii, de care sufereau viitorii migranți de muncă, s-au atestat pancreatite cronice (22,52%), colecistite cronice (17,2%), pielonefrite cronice (13,87%), alte boli somatice (20,95%). Spectrul bolilor cronice prezente la migranții de muncă înainte de a pleca peste hotare poate fi urmărit în figura 1.

Un interes deosebit a suscitat întrebarea despre simptomele și acuzele migranților de muncă în timp ce lucrau peste hotare. La acest capitol, cele mai frecvente acuze au fost: dureri somatice (14,56%), cefalee (12,16%), depresie (11,98%), dereglări ale procesului de digestie (11,79%), scădere ponderală (11,27%), discomfort emoțional (10,66%), crize hipertensive (6,39%), dispnee (6,19%), tuse (5,53%). Cauzele ce au dus la apariția acestor semne și sindroame sunt direct dependente de stresurile emoționale, schimbarea mediului ambiant, condițiile de muncă nocive și lipsa condițiilor elementare la locul de trai.

Este destul de importantă și întrebarea adresată continentului de femei în privința acuzelor și patologiilor, pe care le-au avut muncind peste hotare. Cele mai multe menționări au fost la capitolul dereglări de ciclu menstrual (52,91%), avort (17,27%), dureri ovariene (13,08%), altele (discomfort emoțional, cefalee, cistite, pielonefrite etc.), care au acumulat 11,86%, unele femei (4,88%) au avut și nașteri premature.

Caracteristica durerilor a fost următoarea: cele mai multe menționări au avut durerile, apărute pe parcursul aflării peste hotare (32,02%), urmate de durerile care au fost însoțite de simptome (22,28%), dureri cronice care nu se anunțase înainte de plecare (19,52%) și durerile ce dispăreau în stare de repaus

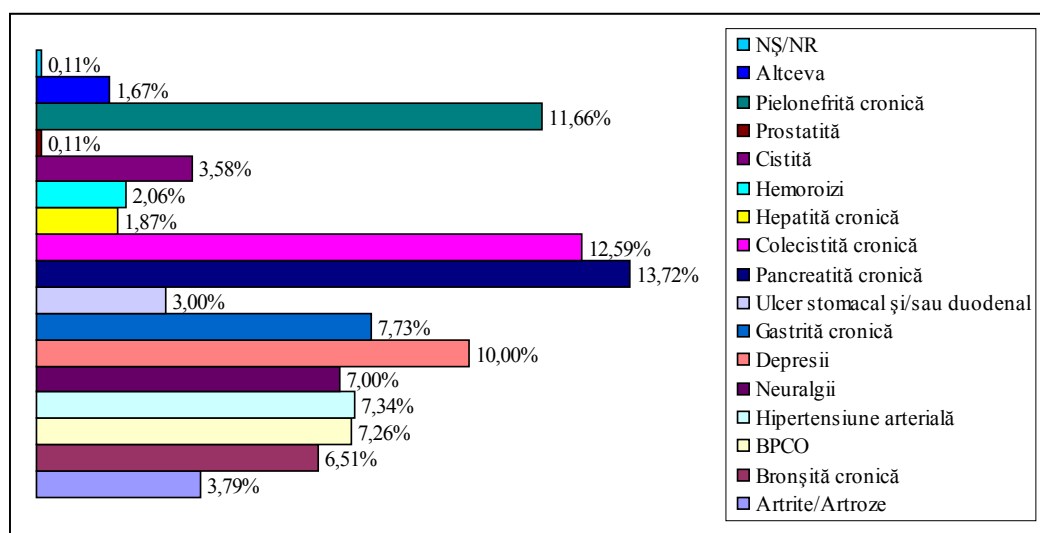


Fig. 2. Morbiditatea la migranții de muncă după revenirea acasă (%).

(16,64%). Categoria altceva, a acumulat răspunsuri diferite, de la disconfort până la dureri violente, în total 9,54% (246) răspunsuri.

O altă întrebare interesantă a fost propusă respondenților: care maladii au apărut după aflarea lor peste hotare, când migrații s-au întors în țara de origine. Pe primele locuri s-au plasat maladiile gastrointestinale (pancreatita cronică și colecistita cronică), ceea ce reprezintă, respectiv, 13,72% și 12,59%. Pe lângă aceasta, printre cele mai des menționate este și pielonefrita cronică (11,66%), ceea ce vorbește indirect despre condițiile de muncă și de trai, de lipsa condițiilor elementare ce ar respecta normele sanitar-igienice. Pe locul doi ar fi depresiile (10%), ceea ce poate fi explicat prin dispariția produsă de condițiile de muncă și de trai, sau de dorul de casă, de copii, de familie. Tabloul general privind apariția maladiilor în timpul sejurului peste hotare, inexistente până atunci, poate fi urmărit în figura 2.

Aceeași întrebare privind apariția maladiilor inexistente până la plecarea și care au apărut atunci când au revenit, a fost adresată și femeilor migrante. Cele mai multe răspunsuri au menționat: dereglări de ciclu menstrual (34,38%), pielonefrită cronică (26,3%), cistită (15,75%), anexită (12,47%), vaginită (6,8%). Alte maladii (colpitate, salpingooforite etc.), comparativ cu cele menționate mai sus, au acumulat 4,3%.

Când au apărut simptomele bolii, migrații de muncă au administrat medicamentele de acasă (29,76%), au sunat medicul de familie din Republica Moldova (25,92%), s-au adresat la medic peste hotare (23,25%), s-au tratat de sine stătător (21,07%). Majoritatea respondenților subliniau 2-3 răspunsuri simultan, fapt care se explică prin dorința de a găsi cel mai ieftin mijloc de a-și ameliora starea de sănătate.

Concluzii

În cadrul cercetării, s-a constatat că starea de sănătate la majoritatea (89,9%) migraților de muncă, până la plecarea peste hotare a fost una bună. Majoritatea dintre ei (53,1%) au negat prezența bolilor cronice înainte de a pleca peste hotare, fapt care dovedește indirect că migrații au părăsit pentru prima dată țara, fiind apti de muncă.

Cele mai frecvente simptome la femeile migrante sunt: dereglări de ciclu menstrual (52,91%), avort (17,27%) și

dureri ovariene (13,08%). La revenirea în țară, printre cele mai frecvente maladii inexistente până la plecarea, se atestă: dereglări de ciclu menstrual (34,38%), pielonefrită cronică (26,3%) și cistite (15,75%).

Cele mai frecvente boli cronice prezente la migrații de muncă, până la plecarea peste hotare, au fost pancreatitele cronice (22,52%) și colecistitele cronice (17,2%). La revenirea în țara de origine, printre maladiile nou apărute se constată maladiile tractului gastrointestinal: pancreatite cronice (13,72%), colecistite cronice (12,59%), pielonefrite cronice (11,66%), ceea ce dovedește indirect nerespectarea regimului alimentar, alimentația nerațională și lipsa de condiții de muncă și de trai adecvate.

Studiul dat a relevat faptul că în cazul aparițiilor simptomelor de îmbolnăvire, migrații de muncă primesc medicamente de acasă (29,76%), sună medicul de familie din Republica Moldova (25,92%), se adresează la medic peste hotare (23,25%) sau se tratează de sine stătător (21,07%), fapt care se explică prin dorința de a găsi cel mai ieftin mijloc de a-și ameliora starea de sănătate.

References

1. Casiadi O, Porcescu S. Migrația: subiecte și subiecți. [Migration: topics and subjects]. Chișinău, 2008;338-59.
2. Costea (Moarcăș) Claudia-Ana. Tools for coordination of social security systems. București: Publishing CH. Beck, 2011;26.
3. Postolachi V, Chiriac P. Republica Moldova – problemele migrației [Republic of Moldova – Migration Problems], CRIO. Chișinău, 2007;381:21.
4. Suvorov AV. Politologhicheskiy analiz dinamiki migratsionnykh protsessov naseleniya Respubliki Kazakhstan [Political analysis of dynamics of migration process of population in Republic of Kazakhstan]. Avtoreferat na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata politicheskikh nauk, Respublika Kazakhstan. Almaty, 2003;11.
5. Drăguț Aurel. International migration and development issues. București: Publishing Policy, 1981;88-24.
6. Vitkovskaya G, Panarin S. Migratsiya i bezopasnost v Rosii [Migration and security in Russia]. Moskva: Interdialect, 2000;341:35.
7. Spinei L, Lozan O, Badan V. Biostatistica. [Biostatistics]. Chișinău, 2009;186.
8. Spinei L, Lozan O, Badan V. Epidemiologia și metodele de cercetare [Epidemiology and research methods]. Chișinău, 2006;224.
9. Spinei L. Metodele de cercetare și analiza stării de sănătate [Research methods and analysis of the health status]. Chișinău, 2012;512.



Cephalometric analysis in the diagnostic of Angle Class III malocclusion

V. Trifan

Department of Pediatric Oral and Maxillofacial Surgery, Pedodontics and Orthodontics
Nicolae Testemitsanu State Univeristy of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova
Corresponding author: trifan_dent@yahoo.com. Manuscris received November 05, 2013; accepted December 05, 2013

Abstract

The purpose of the study consists in assessment of cephalometric analysis in diagnosis and treatment of Angle Class III malocclusion. Cephalometric analysis was applied by Ricketts, Steiner and Tweed technique. The study analyzed 68 telerradiography pictures of patients (aged 9-21 years, 32 (47%) males and 36 (53%) females) with various clinical forms of Angle Class III malocclusion. The selection criterion in Angle Class III malocclusion was a mesialized molar relationship with a negative overjet up to 4 mm. The multitude of cephalometric analysis methods can be generally reduced to three basic methods – the angular method, metric method and overlap method. Teleradiography according to Ricketts technique has the advantage of presenting the deformations of the dental and facial skeleton, which are referred to two reference planes, and a general image of dentoalveolar disharmonies can be obtained. The facial convexity in anterior-posterior sense and intermaxillary sagittal relation were analyzed referring the pc. A position to the N-Pg plan = 4.1 mm. The study established a correlation between the facial growth type and the variety of malocclusion. The results proved that Angle Class III malocclusion is frequently found in correlation with the brachycephalic type – in 45 (66.1%) patients, the dolichocephalic one – in 9 (13.23%) patients, and the mesocephalic type – in 7 (10.29%) patients. Cephalometric analysis allows making an exact diagnosis of various structures of face, skull and odontogenic system in relation to the osseous elements what results in development of a correct treatment plan.

Key words: cephalometric analysis, Angle Class III malocclusion, facial development.

Analiza cefalometrică în diagnosticul malocluziei de clasa III-a Angle

Introducere

Asistența ortodontică este o ramură a stomatologiei, care se ocupă de tratamentul anomaliilor dento – maxilare, care se bazează pe un diagnostic detaliat în scopul depistării și evaluării devierilor morfo-funcționale ale anomaliilor dento-maxilare. Doar în baza unui diagnostic aprofundat și corect se poate trece la stabilirea unui tratament ortodontic propriu-zis. De aceea, cunoașterea metodelor de diagnostic și, în special, a metodelor de examen complementar, presupune un studiu mai aprofundat al subiectului pus în discuție. Examenele complementare, utilizate în ortodonția și ortopedia dento – facială, sunt grupate în două categorii: examene generale și specifice. Examenele specifice constau în examenul biometric, antropometric, fotostatic și radiologic al modelelor de studiu. Investigația radiologică include: radiografia cu film retroalveolar, ortopantomografia și teleradiografia. Utilizarea teleradiografiei standardizate în ortodonție a contribuit la fundamentarea științifică a diagnosticului ortodontic și a permis luarea unor decizii terapeutice, care ar ține cont de morfologia individuală cranio-facială. Analiza teleradiografiei este utilă în toate fazele de tratament ortodontic. La începutul tratamentului completează investigațiile și permite elaborarea obiectivelor de tratament ortodontic, iar pe parcursul tratamentului permite un control asupra evoluției acestuia. La finele tratamentului, prin intermediul teleradiografiei se decide durata perioadei de contenție și permite elaborarea unor concluzii cu privire la finalizarea tratamentului și stabilizarea rezultatelor [12, 13, 14]. Trebuie de menționat faptul, că teleradiografia nu înlocuiește celelalte investigații, ea trebuie privită ca o metodă complementară indispensabilă în ortodonție.

Scopul studiului a constat în evaluarea analizei cefalometrice Ricketts și Steiner, Tweed la pacienții cu malocluzie de clasa III-a Angle, în dependență de dezvoltarea cranio-facială [2, 4].

Material și metode

Acest studiu s-a realizat pe baza analizei a 68 de teleradiograme, efectuate pacienților cu malocluzie de cl. III-a Angle, cu diverse forme clinice ale malocluziei respective. Vârsta pacienților este de 9-21 de ani, de sex masculin – 32 (47%) și 36 (53%) de sex feminin. Criteriul de selectare a inclus teleradiogramele pacienților cu malocluzie de clasa III-a Angle, care s-a manifestat clinic prin relație molară mezializată, cu un overjet negativ de până la 4 mm. Multitudinea metodelor de analiză cefalometrică, în genere, poate fi redusă la trei metode de bază: metoda metrică, care presupune măsurarea directă a dimensiunii diferitor segmente osoase, a grosimii unor părți moi, a distanței dintre două repere osoase, moi sau combinate. Ea furnizează informații despre creșterea cantitativă a segmentelor aparatului dento-maxilar. Metoda angulară permite o apreciere a direcției de creștere prin măsurarea unor valori angulare care stabilesc relații între baza craniului, cele două maxilare și părțile moi. Metoda suprapunerii necesită marcarea corectă a teleradiografiei și existența unor șabloane specifice pentru populația respectivă, conform sexelor și vârstei [1, 3, 5].

Aceste șabloane, realizate pe folie transparentă, se aplică peste decalcul teleradiografiei, specificându-se diferențele cantitative și calitative existente la cazul investigat. Pentru populația țării noastre au fost realizate astfel de șabloane, pentru copiii aflați în perioada dentiției mixte, în baza unor serii de studii longitudinale și transversale, raportate la condiții de normalitate a dezvoltării aparatului dento-maxilar la toți subiecții investigați, măsurători efectuate în aceleași condiții pentru întreg lotul, la intervale regulate și egale de timp. Radiogramele au fost evaluate conform analizei lui Ricketts și Steiner [8, 9, 11].

Rezultate și discuții

În baza studiului efectuat, s-a determinat prioritatea analizei cefalometrice selectate pentru pacienții cu malocluzie de clasa III-a Angle, pre- și post-tratament, unde s-au evaluat parametrii cefalometrici importanți și valoroși în diagnosticul patologiei date. Radiogramele studiate după analiza lui Ricketts au avantajul prezentării deformațiilor scheletului dento-facial, care se raportează la două planuri de referință și pot da o imagine de ansamblu asupra disarmoniilor dento-alveolare. Ricketts analizează adâncimea feței, pe care o raportează la unghiul format de N-Pg cu HF(N-Pg-HF), numit unghiul facial. Valoarea normă este de 86°. Dacă unghiul facial este < 86°, se consideră retrognație inferioară și în studiul dat s-a determinat la 23 (33,8%) de pacienți, iar când unghiul facial este > 86°, se manifestă o prognatie inferioară, care a fost depistată la 45 (66,18%) de pacienți cu malocluzie, aflați în studiu. Înălțimea anterioară a feței este raportată la axul facial, care este format de axa Y(S-Gn) și pe dreapta N-Ba. Valoarea normală este de aproximativ 90°. Pentru valori < 90° se admite termenul de tip dolicocefal, respectiv rotație posterioară mandibulară, care s-a determinat la 21 (30,9%) de pacienți. Pentru valori > 90° este considerat tipul brahiocefal, cu rotație anterioară a mandibulei, determinate la 47 (69,12%) de pacienți aflați în studiu. Înălțimea posterioară a feței este analizată prin unghiul de conicitate N-Pg-M, cu valoarea normală de 68°. Pentru valori < 68° s-a considerat o insuficiență de dezvoltare posterioară a feței la 23 (33,8%) de pacienți, și pentru valorile > 68°, o suprad dezvoltare posterioară la 45 (66,18%) de pacienți. Convexitatea facială în sens antero-posterior și relația sagitală intermaxilară au fost analizate raportând poziția pc. A la planul N-Pg = 4,1 mm. Dacă la < 4,1 mm s-a apreciat un profil concav la 53 de pacienți, iar în cazurile > 4,1 mm s-a determinat un profil convex la 6 (8,82%) pacienți și la 9 (13,24%) pacienți – profil rectiliniu. Profilul rectiliniu s-a determinat în cazurile când valorile au fost apropiate de zero. În analiza facială Ricketts, este luată în considerație și poziția buzelor față de linia estetică Ricketts. În raport cu aceasta, buza superioară este plasată la 1 mm față de linia estetică Ricketts, iar cea inferioară la o distanță de 3 mm în profil rectiliniu. În cadrul studiului, s-a depistat mărirea distanței dintre buza superioară față de linia estetică și diminuarea distanței între buza inferioară și linia estetică. Analizei descrise au fost supuse toate peliculele selectate, care s-au notat pe o fișă aparte, anexată la foaia de observație. Aceste date au fost corelate cu celelalte metode de investigație, în vederea obținerii unui diagnostic cât mai precis, precum și pentru stabilirea consecutivă a unui tratament ortodontic adecvat. Radiogramele studiate conform analizei lui Steiner, în cadrul studiului pentru obținerea imaginii clare a dezvoltării aparatului dento-maxilar prin măsurări cefalometrice faciale, în final a fost sintetizat într-un tabel. Particularitățile evaluării se referă la posibilitatea analizei dinamice a teleradiografiei, utilizând ca plan de referință N-S (pl. bazal). În baza studiului efectuat, s-au depistat modificări scheletale, cu dezvoltarea insuficientă a bazei maxilarului superior în plan sagital, confirmat prin micșorarea ungh. SNA și a dimensiunii SpAnt- SpPt la 48 (70,59%) de pacienți, ceea ce presupune, că retrognația

maxilară este mai frecventă. Unghiul SNB este mărit, ca și unghiurile Tweed și Margolis la 20 (29,41%) de pacienți, ceea ce confirmă tipajul anomaliei, forma dento-alveolară. În aceste condiții, decalajul maxilar se inversează, unde unghiul ANB capătă valori negative ne semnificative. Sectoarele dento-alveolare frontale sunt modificate compensator, reducând decalajul în sens sagital, astfel sectorul superior este caracterizat de proalveolodontie și cel inferior de retroalveolodontie, când drumul de închidere este în proiecție dreaptă.

Tabelul 1

Valorile cefalometrice medii, calculate pe lotul de pacienți analizați

	Norma	Fete, n = 36	Băieți, n = 32
FMIA	67 ± 3°	74,9°	73,5°
FMA	25 ± 3°	22°	20,9°
IMPA	88 ± 3°	84°	85,6°
SNA	82°	82°	77°
SNB	80°	81,7°	80°
ANB	2 ± 2°	-3,7°	-3°
AoBo	2 ± 2 mm	-8,4 mm	-7,1 mm
Pl ocl	10°	6°	4,6°
Z	75 ± 5°	86,3°	85°
Hp	45 mm	51,5 mm	55,8 mm
Ha	65 mm	69,8 mm	71,7 mm
Ind p/a	0.65-0.75	0,77	0,79
UL		11 mm	15 mm
TC		14 mm	
UAF	90 ± 3°	92,5°	91,6°
UF	87 ± 3°	92,5°	91,1°
UC	68 ± 4°	64,9°	67,7°
BaNA		59,4°	57,6°

Conform studiului efectuat, în baza analizei a 68 de radiograme ale pacienților cu malocluzie de clasa III-a Angle, s-a constatat, că parametrii cefalometrici analizați după metoda combinată de analiză cefalometrică după Ricketts și Tweed, duc la concluzii ce stabilesc obiective de diagnostic și tratament al malocluziei de clasa a III-a Angle. În studiu s-a depistat, un tip normodivergent (FMA 22°), pentru grupul de fete și o tendință de hipodivergent în grupul băieți (FMA 20,9°), în ambele grupuri s-a manifestat creșterea înălțimii anterioare și posterioare, ceea ce presupune necesitatea utilizării tracțiunilor extraorale în perioada de creștere cranio-facială (tab. 1). În baza studiului dat, de asemenea, s-a constatat prezența corelației dintre tipul facial de creștere și varietățile formelor clinice de malocluzie de clasa a III-a Angle. Rezultatele studiului au stabilit, că malocluzia de clasa a III-a Angle, este frecvent întâlnită în corelație cu tipul de creștere brahiocefal, corelația dată s-a depistat la 51 (75%) de pacienți, dolicocefal la 10 (14,7%) pacienți și la 7 (10,2%) pacienți – tip mezocefal. Analiza cefalometrică, utilizată în acest studiu, pe teleradiogramele selectate determină parametrii cefalometrici utili în diagnosticul malocluziei de clasa a III-a Angle.

Concluzii

Incidența anomaliilor dento-maxilare a crescut în ultimele decenii, cu consecințe directe asupra funcției și morfologiei cranio-faciale și indirecte asupra dezvoltării generale a organismului. Malocluziile sagitale sunt condiționate de dezvoltarea copilului în perioada embrionară, de caracterele ereditare, precum și de tulburările de creștere în perioada postembrionară. Anomaliile în plan sagital înglobează tulburări esențiale de creștere, de dezvoltare și funcționalitate a aparatului dento-maxilar, în rezultat au loc modificări faciale pronunțate și tulburări dimensionale ale maxilarelor. Rezultatele studiului dat denotă importanța studiului cefalomic utilizat în ortodonție, în baza analizei cefalometrice efectuate conform metodei Ricketts, Tweed și Steiner, care reprezintă o oportunitate în diagnosticul malocluziilor și oferă informații necesare, utile în tratamentul anomaliilor dento-maxilare.

References

1. Allen D, Rebellato J, Sheats R, et al. Skeletal and dental contributions to crossbites. *Angle Orthod.* 2003;73:515-524.
2. Baccetti T, Franchi L, Cameron CG, et al. Treatment timing for rapid maxillary expansion. *Angle Orthod.* 2001;71:343-350.
3. Yavuz I, Ikbal A, Baydas B, et al. Longitudinal postero-anterior changes in transverse and vertical craniofacial structures between 10 and 14 years of age. *Angle Orthod.* 2004;74:624-629.

4. McNamara JA Jr, Brudon WL. Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. *Ann Arbor, Mich: Needham Press Inc.* 2001;73:256-262.
5. Westwood PV, McNamara JAJ, Baccetti T, et al. Long-term effects of early Class III treatment with rapid maxillary expansion and facial mask therapy. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2003;123:306-320.
6. Beek M, Koolstra JH, Van Ruijven LJ, et al. Three-dimensional finite element analysis of the human temporomandibular joint disc. *Journal of Biomechanics.* 2000;33:307-316.
7. Kerr WJS. Changes in soft tissue profile during the treatment of Class III malocclusion. *Br J Orthod.* 1987;14:243-249.
8. Lin JX, Gu Y. Preliminary investigation of nonsurgical treatment of severe skeletal Class III malocclusion in the permanent dentition. *Angle Orthod.* 2003;73:401-410.
8. Ludlow JB, Gubler M, Cevidanes L, et al. Precision of cephalometric landmark identification: cone-beam computed tomography vs conventional cephalometric views. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2009;136(3):312.
9. McIntyre GT, Mossey PA. Size and shape measurement in contemporary cephalometrics. *European Journal of Orthodontics.* 2003;25:231-242.
10. Huggis DG, McBride LJ. The influence of the upper incisor position on soft tissue facial profile. *Br J Orthod.* 1975;2:141-146.
11. Cevidanes LH, Oliveira AE, Motta A, et al. Head orientation in CBCT-generated cephalograms. *Angle Orthodontist.* 2009;79:971-977.
12. Proffit W. Contemporary Orthodontics. St Louis: Mosby, 1999;160-175.
13. Nie X. Cranial base in craniofacial development: developmental features, influence on facial growth, anomaly, and molecular basis. *Acta Odontol Scand.* 2005;63:127-35.
14. Singh GD, McNamara JA Jr, Lozanoff S. Allometry of the cranial base in prepubertal Korean subjects with class III malocclusions: finite element morphometry. *Angle Orthod.* 1999;69:507-14.

The diversity and spread of genes encoding extended spectrum beta-lactamase enzymes in the strains of *Escherichia coli*

*O. Burduniuc¹, R. Cojocar¹, S. Gheorghita¹, C. Spinu¹, Iu. Roscin²

¹National Center of Public Health, ²Institute of Microbiology and Biotechnology, the Academy of Sciences Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: oburduniuc@rambler.ru. Manuscript received August 15, 2013; accepted November 18, 2013

Abstract

The aim of the study is to determine the mechanisms of antibiotic resistance of *Escherichia coli* (*E. coli*), the prevalence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) circulating strains of *E. coli*, establishing genotypes, phylogenetic groups of *E. coli* ESBL in the Republic of Moldova. On the basis of the data of local microbiological monitoring and using the phenotypic and molecular-genetic methods the genetic determinants (beta-lactamase), which cause the formation of resistance to beta-lactamase antibiotics have been identified. By polymerase chain reaction and the sequencing method the prevalence of *E. coli* strains producing ESBL in the urine probes has been identified. Such studies are unique for the Republic of Moldova and can serve as a basis for the establishment of the concept of causal and empirical treatment in our country. Urinary tract infections have been primarily (85%) determined by the *E. coli* species, followed by *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, etc. The enzymes ESBL identified in the strains of *E. coli* in most of the cases have been of CTX-M type, the fact that explains the evolution and dissemination of *E. coli* producing ESBL. *E. coli*, a representative of the intestinal microflora, can serve as a reservoir of antibiotic resistance of microbic germs involved in the etiology of urinary tract infections. The detection of the type of beta-lactamase and the unification of the different subtypes of resistance to microorganisms are possible with the help of molecular biology techniques, by contrast with the phenotypic routine tests, the fact that is shown by the model of *E. coli* producing ESBL.

Key words: antibiotic resistance, beta-lactamase, *Escherichia coli*.

Diversitatea și răspândirea genelor ce codifică enzimele beta-lactamaze cu spectru extins la tulpinile de *Escherichia coli*

Introducere

Antibioticorezistența constituie o problemă multifactorială cu semnificație majoră pentru sănătatea publică, ce necesită o analiză complexă cu implementarea măsurilor specifice, la diferite niveluri [1, 2].

Indicarea unei terapii antibacteriene adecvate în maladiile infecțioase devine dificilă din cauza nivelului ridicat al rezistenței germenilor la antibiotice și diminuării nete a ratei de introducere a antibioticelor noi în practica medicală [3, 4].

Intensificarea relațiilor comerciale și a migrației la nivel

global favorizează răspândirea rezistenței la antibiotice între țări și continente [5].

Producerea de către microorganisme a beta-lactamazelor este una din principalele mecanisme de rezistență la antibioticele beta-lactamice (peniciline, cefalosporine, cefamicine și carbapeneme) la reprezentanții familiei *Enterobacteriaceae* [6, 7].

Studiile similare anterioare au dovedit faptul, că tipul exact de beta-lactamază nu poate fi detectat cu ajutorul testelor de rutină. Asocierea mai multor tipuri de beta-lactamaze la același microorganism face și mai dificilă depistarea corectă [7, 8].

Creșterea vertiginosă a rezistenței tulpinilor de *Enterobacteriaceae* impune necesitatea utilizării tehnicilor rapide și specifice de biologie moleculară. Majoritatea studiilor științifice au fost axate pe implementarea testelor de biologie moleculară care, în unele cazuri, substituie și/sau completează metodele fenotipice tradiționale [9, 10, 11].

Există o varietate de tehnici de biologie moleculară folosite în practica de rutină a laboratoarelor de microbiologie atât pentru detecția directă a patogenilor din probele biologice, confirmarea culturilor cât și pentru detectarea genelor de rezistență la antibiotice la aceste tulpini. Cele mai utilizate dintre aceste metode sunt testele PCR și secvențierea de gene [9].

Rezistența bacteriilor la antibiotice din punct de vedere epidemiologic variază de la o regiune geografică la alta, de la un tip de infecție la alta, de la o perioadă de timp la alta. Majoritatea studiilor demonstrează importanța cercetării nivelului de rezistență și tendinței evolutive a acestei rezistențe într-o anumită arie geografică [12].

Material și metode

Cercetările au fost efectuate pe parcursul anilor 2007-2012, în laboratorul Microbiologia Holerei, BDA și Zooantroponozelor al Centrului Național de Sănătate Publică în colaborare cu CSP teritoriale, laboratorul Spitalului Clinic Municipal nr. 1, Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Centrul medical „Modus Vivendi, laboratorul microbiologic al spitalului Bichat-Claude Bernard din Paris, Franța.

Metodologia de prelevare a probelor clinice

Urocultura a inclus colectarea probei de urină matinală, la cel puțin 4 ore de la ultima micțiune, înaintea inițierii terapiei antimicrobiene.

Coprocultura: de la fiecare pacient cu infecție a tractului urinar, la care a fost depistat agentul etiologic *E. coli*, s-au recoltat materii fecale pentru identificarea *E. coli* intestinale. Pentru diagnosticul microbiologic al infecțiilor tractului urinar au fost utilizate următoarele metode de examinare aprobate: microscopică, bacteriologică, biologie moleculară (PCR) [13].

Probele de urină au fost însămânțate pe mediile diferențial diagnostice: endo-, geloză sânge, mediul Drigalski, geloză salină cu gălbenuș de ou, enterococ agar, *pseudomonas* agar, saburo. Pentru cercetare au fost selectate doar tulpinile provenite din uroculturi semnificativ pozitive ($\geq 10^5$ UFC/ml). Investigarea fenotipică a tulpinilor *E. coli* a fost efectuată prin teste biochimice, convenționale și microteste (API-20E), teste automatizate cu galerii biochimice (UNMIC/ID-83).

Etapă ulterioară a cercetării a inclus testarea sensibilității tulpinilor de *E. coli* la preparatele antimicrobiene, selectate conform recomandărilor Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) și EUCAST, prin utilizarea metodelor fenotipice (disc-difuzimetrică, testul de sinergie – difuzarea bidimensională a 2 discuri cu antibiotice) și de biologie moleculară (reacția de polimerizare în lanț, secvențierea, PCR multiplex, Rep-PCR). Evaluarea rezultatelor a fost efectuată în conformitate cu recomandările ghidului CLSI [14]. Concomitent cu metoda disc-difuzimetrică pentru determinarea concentrației minime inhibitoare a preparatului antimicrobian, care inhibă creșterea microorganismului testat, au fost utilizate galeriile UNMIC/ID-83 ale sistemului automat BD Phoenix.

Controlul intern de calitate s-a efectuat cu tulpina de referință *E. coli* ATCC™ 25922, utilizată pentru testarea sensibilității la antibiotice pe mediile de cultură utilizate. Controlul de calitate pozitiv BLSE a servit tulpinile *E. coli* ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* 27853 [8].

Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic, fiind supuse unei analize prin utilizarea metodelor general acceptate. Aprecierea și interpretarea rezultatelor privind rezistența la antibiotice a fost realizată prin intermediul programului WHONet. Datele au fost introduse în baze de date electronice și prelucrate cu ajutorul programelor computerizate, EPI INFO versiunea 6.04.

Rezultate și discuții

Spectrul și ponderea microorganismelor implicate în etiologia ITU. Conform datelor literaturii de specialitate referitoare la structura și frecvența etiologică a infecțiilor urinare, în proporție de 95,0% cazuri sunt determinate de agenții microbieni din familia *Enterobacteriaceae* (dintre ele în 80-95% cazuri *E. coli*, mai rar *Proteus spp.* sau *Klebsiella spp.*), iar în restul cca. 5% – *Pseudomonas aeruginosa*, stafilococi, candidide etc. [9].

Din punct de vedere etiologic, din cele 227 de uroculturi pozitive, *E. coli* a constituit 85%, *Klebsiella pneumoniae* – 3,5%, *Enterococcus faecalis* – 3,1%, *Proteus mirabilis* – 2,6%, *Enterobacter aerogenes* – 2,2%, *Staphylococcus aureus* – 1,8% și *Pseudomonas aeruginosa* – 1,8% (fig. 1).

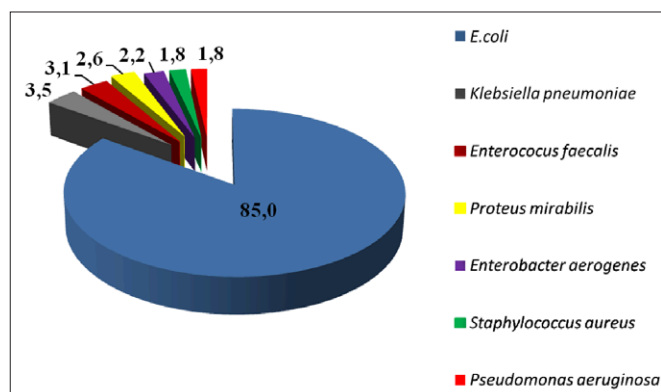


Fig. 1. Spectrul și ponderea (%) agenților microbieni izolați din urocultură.

Rezultatele obținute au relevat faptul că *E. coli* deține locul dominant în etiologia ITU. Rezultatele date au servit drept ar-

gumente în selectarea acestui microorganism pentru studiere și caracterizare în continuare la prezența BLSE.

Identificarea fenotipică a tulpinilor de *E. coli* din urocultura a inclus examenul caracterelor de cultură pe mediile lichide și cele solide. Pe mediul lichid cu bulion nutritiv s-a produs turburarea uniformă a mediului, cu inel la suprafața mediului aderent de pereții tubului. Pe mediul Endo, tulpinile de *E. coli* au crescut în colonii lactozo-pozitive de culoare roșu închis cu luciu metalic. Pe geloză sânge, mediul pentru evidențierea proprietăților hemolizante ale microorganismelor, 1/3 dintre tulpinile studiate au prezentat hemoliză, restul tulpinilor fiind nonhemolitice.

Identificarea în baza caracterelor biochimice a permis încadrarea taxonomică a izolatelor în setul de teste ce includ diferite medii. Tulpinile de *E. coli* au avut caractere tipice de specie: au fermentat glucoza, lactoza și zaharoza, iar pe mediul geloză semilichidă au prezentat mobilitate, nu au hidrolizat ureea și au produs indol. În toate cazurile, testele de utilizare a citratului ca unică sursă de carbon și producerea de H₂S au fost negative. Un număr de 67 (34%) tulpini izolate din uroculturi și de 73 (38%) tulpini din coproculturi au produs o cantitate moderată de gaz pe mediul Kligler. Rezultatele investigării prin 45 de teste biochimice în sistemul automatizat BD Phoenix, obținute peste 8 ore, au elucidat prezența *E. coli*, a câte 193 de tulpini izolate din uro- și coproculturi.

Însămânțarea pe mediul cu geloză suplimentată cu 5% sânge a evidențiat prezența factorului de patogenitate – secreția hemolizinei la 33 (18%) tulpini *E. coli* izolate din uroculturi și la 69 (29%) tulpini *E. coli* izolate din coproculturi. Analiza diversității grupurilor filogenetice prin tehnică PCR triplex s-a bazat pe studierea a 3 gene *chuA*, *yjaA* și fragmentului *chuA*, *yjaA* TspE4.C2, conform algoritmului ilustrat (fig. 2).

În baza rezultatelor analizei filogenetice, realizate prin PCR triplex, tulpinile studiate au fost atribuite la patru gru-

puri filogenetice de *E. coli*, și anume grupurile A, B1, B2 și D. Ponderea grupurilor filogenetice ale tulpinilor urinare a constat 58,5% tulpini de *E. coli* BLSE grupul B2, și respectiv: 27,9% – grupul A, 12,7% – grupul D și 0,9 alte grupuri. Printre tulpinile izolate din coproculturi, grupului filogenetic A i-au fost atribuite 53,4% tulpini și în proporție egală – 23,1% grupurilor B2 și D.

Analizând rezultatele sensibilității la antibiotice a tulpinilor de *E. coli*, izolate din urocultura realizată prin metoda difuzimetrică, le putem clasifica în următoarele grupuri: tulpini ce prezintă o rezistență înaltă (> 50%) la ticarcilină 57% din tulpini; medie (25-50%) la amoxicilină 47,2% tulpini, cefalotină 41,5% tulpini, tetraciclină 39,4% tulpini, redusă (5-25%) la acid nalidixic 23,8% tulpini, la trimethoprim/sulfamethoxazole 23,3% tulpini, ofloxacină 21,2% tulpini, ciprofloxacina 19,2% tulpini, cefotaxim 12,4% tulpini, kanamicină 11,4% tulpini, cefepim 10,9% tulpini, gentamicină 10,4% tulpini, amoxicilină/acid clavulanic 6,7% tulpini. La unele antibiotice tulpinile de *E. coli* atestă o rezistență joasă (1-5%) la ertapenem 1,7% tulpini; la amikacină 2,1% tulpini; la cefoxitin 3,2% tulpini (fig. 3). Prin urmare, preparatele antimicrobiene față de care microorganismele au manifestat rezistență înaltă și medie, nu vor fi utilizate pentru terapia de primă intenție.

În protocoalele naționale pot fi incluse antibiotice, la care s-a stabilit că *E. coli* manifestă sensibilitate: la amoxicilină/acid clavulanic 79,8%, la ciprofloxacina 80,3%, ceftazidim 85,0%, cefotaxim 85,0%, kanamicină 86,6%, cefepim 88,1%, gentamicină 89,6%, ertapenem 94,2%; amikacină 97,4%, cefoxitin 92,7%.

Preparate față de care microorganismele au manifestat o sensibilitate intermediară, pot fi utilizate cu precauție doar în baza rezultatelor investigațiilor de laborator. Pentru selectarea corectă a dozei de antibiotic se va determina concentrația

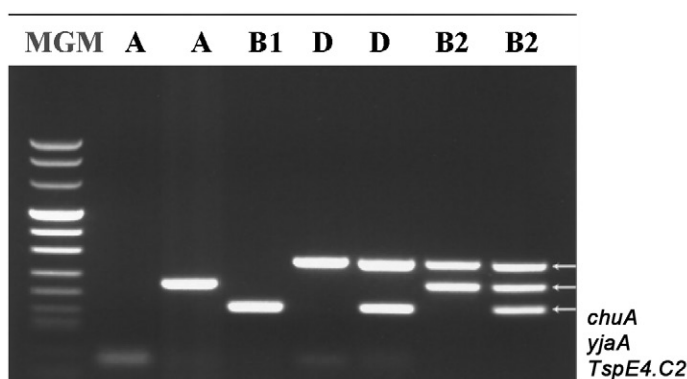
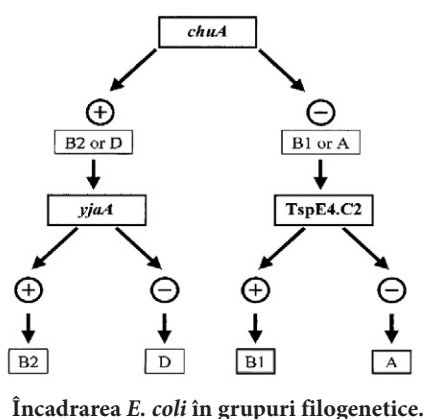


Fig. 2. Încadrarea *E. coli* în grupuri filogenetice după Clermont prin utilizarea tehnicii PCR triplex.

Notă: Fiecare combinație de *chuA* și *yjaA* gene și fragment de amplificare ADN și fragmentului TspE4.C2 a permis determinarea grupului filogenetic al tulpinii de *E. coli* [15].

Notă: Benzile 2 și 3, grupul A; benzile 4, grupul B1; benzile 5 și 6, grupul D, benzile 7 și 8, grupul B2. Benzile 1 – MGM (marker de greutate moleculară).

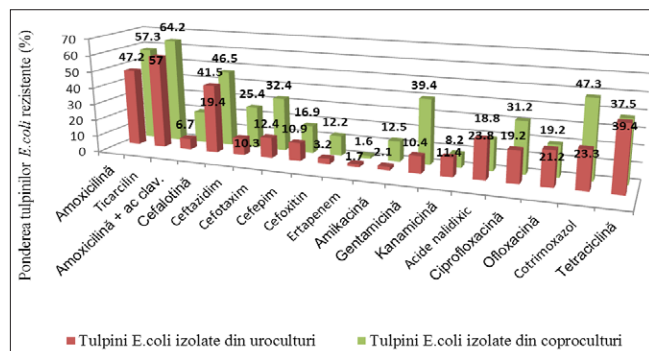


Fig. 3. Profilul rezistenței la antibiotice a tulpinilor de *E. coli* izolate din uro- și coproculturi.

minimă inhibitorie la preparatele antimicrobiene ce vor fi utilizate în tratament.

Analiza rezultatelor antibiogramei tulpinilor *E. coli*, izolate din coprocultură, a demonstrat că aceste tulpini prezintă o rezistență mult mai accentuată la toate grupurile de preparate antimicrobiene, și anume: tulpini ce prezintă o rezistență înaltă (50%) la ticarcilină 64,2% din tulpini; la amoxicilină 57,3% tulpini; medie (25-50%) la cefalotină 46,5% tulpini, la trimetoprim/sulfametoxazole 47,3% tulpini, tetracilină 37,5% tulpini, ciprofloxacina 31,2% tulpini, gentamicină 39,4% tulpini, ceftazidim 25,4 % tulpini; redusă (5-25%) la cefotaxim 32,4% tulpini, la amoxicilină/acid clavulanic 19,4% tulpini, ofloxacină 19,2% tulpini, acid nalidixic 18,8% tulpini, cefepim 16,9% tulpini, amikacină 12,5% tulpini; cefoxitin 12,2% tulpini, kanamycină 8,2% tulpini *E. coli* atestă o rezistență mică (1-5%) numai la ertapenem 1,6% tulpini (fig. 3).

Studierea sensibilității la antibiotice cu utilizarea galeriilor automatizate UNMIC/ID-83 a cuprins cele 25 de antibiotice menționate anterior care au permis constatarea unor rezultate comparabile cu cele obținute prin metoda difuzimetrică. Totodată, tehnica s-a dovedit a fi mai avantajoasă deoarece a permis nu numai selectarea antibioticului sensibil la microorganismul testat dar și determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI) a preparatului antimicrobian care inhibă creșterea microorganismului testat.

Tulpinile producătoare de BLSE, detectate prin teste fenotipice, au fost testate prin utilizarea primerilor specifici

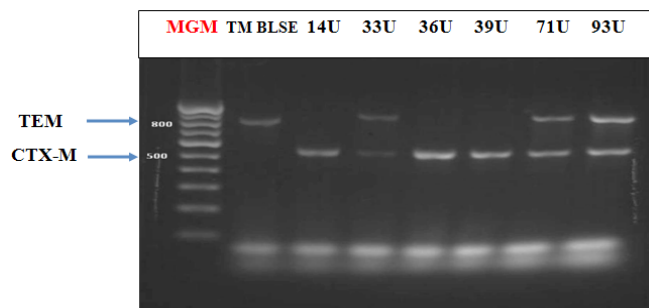


Fig. 4. Electroforeza în gel de agaroză a produselor PCR amplificate.

Notă: banda 1 – marker greutate moleculară; banda 2 (TM BLSE+) – control pozitiv BLSE /SHV (*Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603); benzile 3-8 - tulpini testate izolate din uroculturi (14U, 33U 36U, 39U, 71U, 93U); banda 3, 5, 6 (14U, 36U, 39U) – CTX-M; banda 4, 7, 8 (33U, 71U, 93U); – CTX-M + TEM.

pentru genele CTX-M și TEM, determinatoare de enzime beta-lactamaze. Screeningul prin PCR al genei bla-CTX-M a constatat faptul că toate tulpinile sunt de tip CTX-M. În urma analizei PCR bla-TEM s-au observat asocieri cu tipul penicilinazic producătoare de beta-lactamaze TEM în 57% cazuri. Electroforeza în gel de agaroză a produselor PCR amplificate denotă prezența CTX-M (550bp) și TEM (918bp) gene în tulpinile testate și de control (fig. 4).

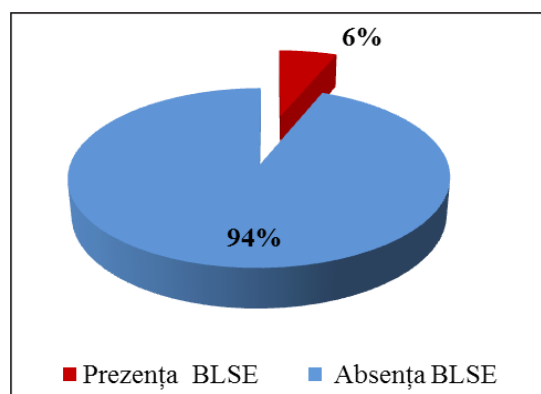
Studierea prin PCR a prezenței genei bla-CTX-M și bla-TEM a evidențiat că toate tulpinile sunt de tip CTX-M. În 46% cazuri s-au identificat tulpinile producătoare de 2 tipuri de beta-lactamaze CTX-M și TEM.

În rezultatul cercetării, prin tehnica PCR, s-a stabilit că prevalența tulpinilor *E. coli* producătoare de BLSE izolate din uroculturi constituie 6%, iar cele izolate din coproculturi – 15%.

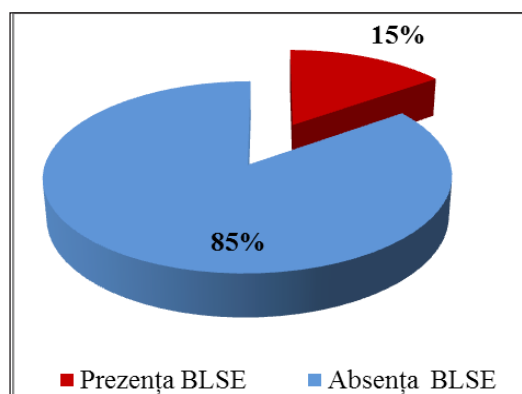
Aceste enzime sunt de 2,5 ori mai frecvent întâlnite la tulpinile izolate din coproculturi, comparativ cu *E. coli* izolate din uroculturi (fig. 5).

Rezultatul secvențierii tulpinilor de *E. coli* relevă prezența următoarelor tipuri de CTX-M: CTX-M-1, CTX-M-3; CTX-M-14, CTX-M-15.

Tipul CTX-M-1 au prezentat 14,4% tulpini, tipul CTX-



Uroculturi



Coproculturi

Fig. 5. Pondere tulpinilor *E. coli* (%) producătoare de BLSE izolate de la pacienții cu ITU.

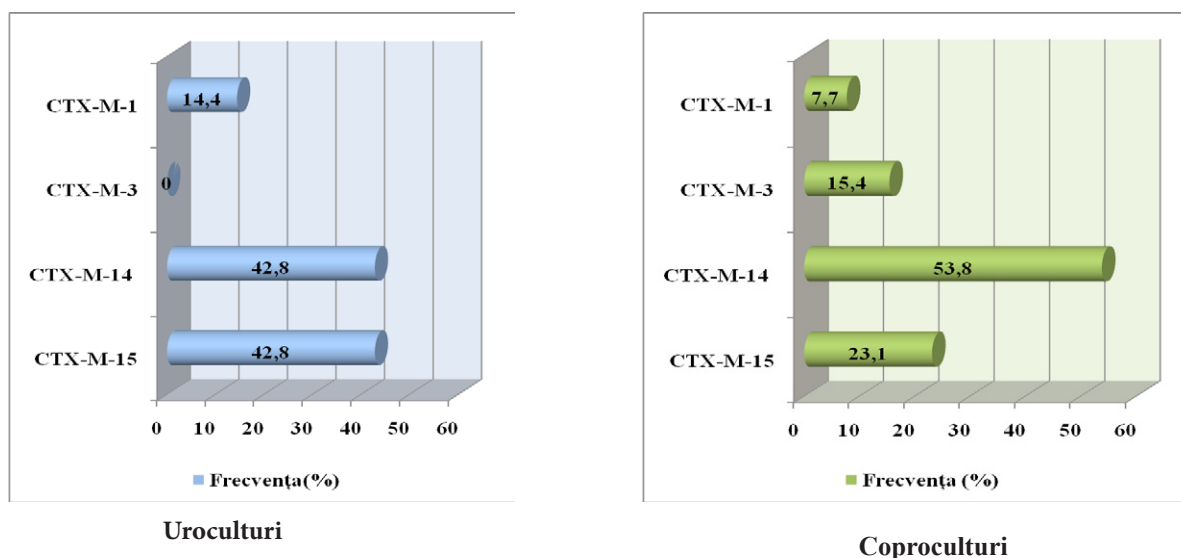


Fig. 6. Diversitatea genotipurilor de *E.coli* BLSE izolate din uroculturi și coproculturi.

M-14 și tipul CTX-M-15 au prezentat a câte 42,8% tulpini BLSE testate. Determinarea diversității genotipurilor de *E. coli* BLSE, izolate din coproculturi, atestă prezența aceluiași tipuri ca și din uroculturi cu diferența prezenței tipului CTX-M-3. Prevalența tipurilor de BLSE este următoarea: 53,8% de tip CTX-M-14; câte 23,1% tipul CTX-M-15; 15,4 % tipul CTX-M-3 și 7,7% tipul CTX-M-1 (fig. 6).

În baza analizei particularităților fenotipice a fost studiată clonalitatea tulpinilor *E. coli* izolate din urocultură și coprocultură. Cercetarea biochimică a tulpinilor izolate din ambele biosubstraturi a stabilit prezența aceluiași biovaruri de *E. coli*. Determinarea factorului de patogenitate a demonstrat prezența hemolizinei atât la tulpinile *E. coli* izolate din uroculturi în 18% cazuri, cât și la tulpini *E. coli* izolate din coproculturi – cazuri.

Clonalitatea tulpinilor de *E. coli* BLSE izolate din uro- și

coproculturi au fost cercetate prin utilizarea tehnicilor de biologie moleculară (metoda Rep – PCR) la nouă tulpini de *E. coli* (fig. 7).

La investigarea *E. coli* BLSE pentru cele 7 din 9 persoane testate, tulpinile *E. coli* BLSE au prezentat profiluri similare. Iar la două persoane tulpinile *E. coli* BLSE 93U/93C și 57U/57C au prezentat profiluri diferite pentru tulpini izolate din uro- și coproculturi (fig. 7).

Concluzii

Infecțiile tractului urinar au fost preponderent (85%) determinate de specia *E. coli*, urmată de speciile de *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* etc.

Frecvența tulpinilor *E. coli* BLSE, izolate din coprocultură, este de 2,5 ori mai înaltă decât la tulpinile de *E. coli* izolate din urină, fapt care manifestă un risc sporit de apariție a clonelor de *E.coli* producătoare de BLSE la tulpinile identificate în coprocultură.

Enzimele BLSE, identificate la tulpinile de *E. coli*, au fost în majoritatea cazurilor de tip CTX-M, circumstanțe ce explică evoluția și răspândirea clonelor de *E. coli* producătoare de BLSE.

Grupurile filogenetice predominante de *E. coli* BLSE, identificate la pacienții cu ITU în teritoriul țării, sunt B2, A și D, fapt ce denotă concordanța rezultatelor studiului cu datele literaturii de specialitate privind prevalența crescută a grupurilor filogenetice de *E. coli* ExPEC (B2 și D).

E. coli, reprezentant al microflorei intestinale, poate servi drept rezervor de rezistență la antibiotice al germenilor microbieni implicați în etiologia infecțiilor tractului urinar.

Detectarea tipului de beta-lactamază și asocierea diferitor subtipuri de rezistență la microorganisme este posibilă cu ajutorul tehnicilor de biologie moleculară, spre deosebire de testele fenotipice de rutină, fenomen demonstrat pe modelul de *E. coli* producătoare de BLSE.

MGM 14U 14C 39C 39U 36C 36U 39C 39U 37C 37U MGM 71C 71U 93C 93U 108C 108U 57S 57U

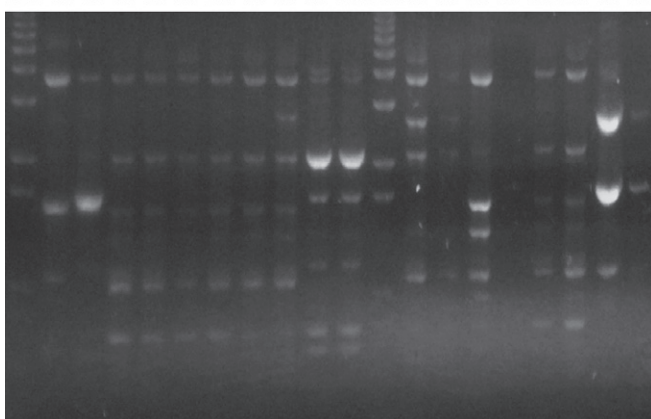


Fig. 7. Clonalitatea tulpinilor *E. coli* BLSE izolate din uroculturi și coproculturi.

Notă: MGM – marker de greutate moleculară; U – profil fragmente produs amplificare ADN *E. coli* din urocultură; C – profil fragmente produs amplificare ADN *E. coli* din coprocultură.

References

1. Wise R. Antimicrobial resistance: priorities for action. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002;49:585-586.
2. Walsh C. Antibiotics: actions, origins, resistance. Washington: ASM Press, 2003;11-13.
3. Arias C. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2010;(16):555-562.
4. Jansen WTM. Bacterial resistance: A sensitive issue complexity of the challenge and containment strategy. *Europe Drug Resistance Updates.* 2006;9:123-133.
5. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/esac-net/pages/index.aspx>
6. Chong Y. Genetic evolution and clinical impact in extended - spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Gen Evol.* 2011;11(7):1499-504.
7. Sidorenko S. Beta-laktamazy rasshirenogo spektra: klinicheskoe znachenie i metody detektsii [Beta-lactamase spread spectrum: clinical significance and methods of detection]. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya.* 2002;4(6):1-12.
8. Bernards AT. NVMM Guideline on the laboratory detection of highly resistant microorganisms, version 1.0. 2011.
9. Lopuhov L, Eydelcheyn M. Polimeraznaya tsepnaya reaktsiya v klinicheskoy mikrobiologicheskoy diagnostike [Polymerase chain reaction in the diagnosis of clinical microbiology]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2000;2(3):96-106.
10. Shaginyan I. Rol i mesto molekulyarno-geneticheskikh metodov v epidemiologicheskoy analize vnutribolnichnykh infektsiy [The role and place of molecular genetic methods in the epidemiological analysis of nosocomial infections]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2000;2(3):82-95.
11. Eydelcheyn M. Beta-laktamazy aerobnykh gramotritsatelnykh bakteriy: kharakteristika, osnovnye printsypy klassifikatsii, sovremennyye metody vyyavleniya i tipirovaniya [Beta-lactamases of gram-negative aerobic bacteria: characteristics, the basic principles of classification, modern methods of detection and typing]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2001;3(3):223-242.
12. Zinn C. Sarisa Study Group and typing of hospital *Staphylococcus aureus* isolates from 21 laboratories in 19 countries or states. *Microb Drug Resist.* 2004;10(2):160-8.
13. Buiuc D, Neagu M. Tratat de microbiologie clinică [The treatise of clinic microbiology]. Ed. II. București: Editura Medicală, 2008;1251.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement. 2011;M100-S21.
15. Clermont O, Bonacorsi S, Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl. Environ. Microbiol.* 2000;66(10):4555-4558.

Data on the safety of immunizations included in the National Immunization Program in Moldova

V. Bucov¹, *L. Turcan¹, A. Melnic¹, N. Furtuna²

¹Department of Epidemiology, National Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

²Department of Epidemiology, Center of Public Health of Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: vbucov@cnspl.md. Manuscript received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The purpose of this article is epidemiological analysis of adverse events following immunization (AEFI) registered in the Republic of Moldova in 2007-2012 on the basis of registration forms. In total there were 534 AEFI, mostly reactions after BCG (409-76.6 ± 3.7%) compared to the DTP, Penta (104-19.5 ± 3.4%) and MMR (21-3.9 ± 1.7%). AEFI after the introduction of hepatitis B vaccine, OPV and Td for adults and adolescents have not been registered. After BCG most AEFI are lymphadenitis, 82.4 ± 3.8%, often in the first two months after vaccination, significantly higher after the first dose compared to the second. Other reactions were cold abscesses – 8.3 ± 2.7%, ulceration – 6.1 ± 2.4%, scars – 1.7 ± 1.2% and osteitis – 1.5 ± 1.2%, occurring more often after the second dose of vaccine. It should be stated improper introduction of BCG. The vast majority of AEFI after the DPT and the pentavalent vaccine are systemic reactions, 90.7 ± 5.6% compared to local, 9.3 ± 5.6%, $p < 0001$, and it is possible to state the underdiagnosis of local AEFI. The greatest number of AEFI after DTP and pentavalent vaccine occur within the first 1-10 hours, 78.5 ± 8.1%, often within 1-6 hours, 49.6 ± 9.8%. Thus, more active monitoring of vaccinated children should be carried out during this period of time. Surveillance system for AEFI requires standardization in reporting and harmonization of registration forms.

Key words: immunization, adverse events following immunization.

Date privind inofensivitatea imunizărilor incluse în Programul Național de Imunizări în Republica Moldova

Introducere

Imunizarea este o componentă esențială a politicilor de sănătate publică, destinată controlului bolilor infecțioase. Succesele în eradicarea sau eliminarea unor maladii infecțioase (variola, poliomielita, rujeola, difteria) la nivel mondial și regional, face vaccinarea una dintre cele mai rezultative din

intervențiile medicale. Prin urmare, din cauza utilizării universale a imunizărilor care, în multe cazuri sau circumstanțe, sunt obligatorii, apar probleme legate de siguranța și tolerabilitatea vaccinărilor, care au o importanță vitală [1]. Cazuri de reacții severe asociate cu administrarea recentă a vaccinului au un impact negativ major asupra opiniilor și comportamen-

tului părinților și lucrătorilor medicali [2]. De menționat, că la diferite etape de realizare a programelor de imunizare sunt formulate sarcini specifice și apar probleme particulare. Conform programului GIVS (Global Immunization Vision and Strategy 2006-2015), una din sarcinile principale ale etapei actuale este menținerea acoperirii vaccinale înalte ($\geq 95\%$), ceea ce nu permite răspândirea secundară a agentului cauzal și aplicarea vaccinurilor noi. În scopul reducerii numărului injecțiilor și atingerii unui nivel înalt de acoperire vaccinală, se recomandă elaborarea și implementarea vaccinurilor combinate cu realizarea unor studii ce țin de eficiența și inofensivitatea preparatelor vaccinale respective [3, 4, 5].

Unele reacții postvaccinale sunt inevitabile, apar în mod regulat la majoritatea persoanelor vaccinate, cum ar fi disconfort, indurație și durere în locul de inoculare, considerate ca fiind neimportante. Cu toate acestea, un anumit număr de evenimente mai rare, mai mult sau mai puțin grave, pot să apară după vaccinare la persoanele sensibile [1]. Acest fapt determină necesitatea de a crea în cadrul PNI un sistem eficient de înregistrare, analizare și clasificare a tuturor evenimentelor postvaccinale [6].

În Republica Moldova, RAP sunt înregistrate în cadrul supravegherii Programului Național de Imunizări (PNI) printr-un sistem pasiv de raportare cu analiza anuală a datelor privind RAP. Ultima publicație cu date generalizate și analiză multianuală a evenimentelor postvaccinale a fost realizată în 2006 [7]. În ultimii ani, au fost efectuate modificări ample în PNI, inclusiv modificarea calendarului de vaccinare și aplicarea vaccinurilor noi. În acest context, a fost actuală analiza epidemiologică a reacțiilor adverse postvaccinale pe teritoriul Republicii Moldova, prezentată în articolul de față.

Material și metode

Au fost supuse analizei fișele de raportare a reacțiilor adverse postvaccinale înregistrate, confirmate și clasificate la nivel național, în perioada 2007-2012. În total, au fost examinate 534 de evenimente postvaccinale, inclusiv 409 - după administrarea vaccinului BCG, 104 ca urmare a vaccinării cu DTP sau vaccinul pentavalent, 21 - a vaccinării cu ROR. Datele obținute au fost prelucrate statistic la nivel de veridicitate egal cu 95%. La compararea datelor exprimate în procente a fost folosit indicele Student.

Rezultate și discuții

Analiza structurii RAP a arătat, că cel mai mare număr al lor este înregistrat după administrarea vaccinului BCG, $76,6 \pm 3,7\%$, un număr mult mai mic după vaccinurile DTP și Penta, $19,5 \pm 3,4\%$ și doar $3,9 \pm 1,7\%$ - în urma vaccinării cu ROR. De menționat că RAP, la vaccinul ROR au fost înregistrate doar în ultimii doi ani la adolescenții de 15-16 ani după a treia doză, introdusă în calendar din 2011, și au fost caracterizate prin semne ușoare de parotidită. RAP în urma administrării vaccinurilor împotriva hepatitei B, VPO și Td pentru adulți și adolescenți nu au fost înregistrate, după administrarea vaccinului DT a fost înregistrată doar o singură reacție.

În tabelul 1, este prezentată caracteristica generală a RAP, înregistrate după administrarea vaccinului BCG. După administrarea vaccinului BCG predomină limfadenitele, $82,4 \pm 3,8\%$, numărul cărora este semnificativ mai mare după prima doză de vaccin, comparativ cu a doua doză, respectiv, $95,1 \pm 2,5\%$ și $45,7 \pm 9,7\%$, $p < 0,001$.

Tabelul 1

Caracteristica generală a RAP după administrarea vaccinului BCG înregistrate în Republica Moldova în perioada 2007-2012

RAP după BCG	BCG 1		BCG 2		Total	
	Abs	% \pm 2m	Abs	% \pm 2m	Abs	% \pm 2m
Limfadenite	289	95,1 \pm 2,5	48	45,7 \pm 9,7	337	82,4 \pm 3,8
Abcese reci	8	2,6 \pm 1,1	26	24,7 \pm 8,4	34	8,3 \pm 2,7
Ulcere	2	0,6 \pm 0,4	23	22,1 \pm 8,0	25	6,1 \pm 2,4
Cicatrice	0	0	7	6,6 \pm 4,8	7	1,7 \pm 1,2
Osteite/osteomielite	5	1,7 \pm 0,8	1	0,9 \pm 0,8	6	1,5 \pm 1,2
Total	304	100,0	105	100,0	409	100,0

Tabelul 2

Termenul de apariție a limfadenitelor după administrarea vaccinului BCG

Termenul de apariție, luni,	BCG 1		BCG 2		Total	
	Abs	% \pm 2m	Abs	% \pm 2m	Abs	% \pm 2m
< 1-2	186	64,4 \pm 5,6	39	81,2 \pm 11,3	225	66,8 \pm 5,1
3-4	60	20,7 \pm 4,7	6	12,5 \pm 9,5	66	19,6 \pm 4,3
5-6	15	5,2 \pm 2,6	2	4,2	17	5,0 \pm 2,4
< 7	28	9,7 \pm 3,4	1	2,1	29	8,6 \pm 3,1
Total	289	100,0	48	100,0	337	100,0

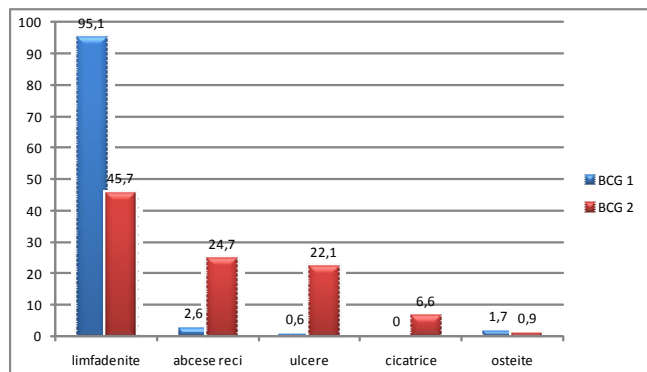


Fig. 1. Date privind analiza RAP după administrarea vaccinului BCG.

Frecvența altor reacții a fost următoarea: abcese reci – $8,3 \pm 2,7\%$, ulcere $6,1 \pm 2,4\%$, cicatrice – $1,7 \pm 1,2\%$, osteite – $1,5 \pm 1,2\%$. De menționat faptul, că numărul abceselor reci și al ulcerelor a fost cu o veridicitate evidentă mai mare după a doua doză de BCG, comparativ cu prima, respectiv, $2,6 \pm 1,1\%$ și $24,7 \pm 8,4$, $p < 0,01$; $0,6 \pm 0,4\%$ și $22,1 \pm 8,0\%$, $p < 0,01$.

În tabelul 2, sunt prezentate datele privind termenele de apariție a limfadenitelor după administrarea vaccinului BCG. Cele mai multe cazuri sunt înregistrate în termenele de până la 2 luni după vaccinare, $66,8 \pm 5,1\%$; semnificativ mai frecvent după doza a doua de vaccin, comparativ cu prima doză, $81,2 \pm 11,3\%$ și $64,4 \pm 5,6\%$, $p < 0,05$. Un număr destul de mare al limfadenitelor apare și peste 3-4 luni după administrarea vaccinului BCG, $19,6 \pm 4,3\%$. Numărul total al RAP după administrarea vaccinului BCG a crescut de la 33 (0,04% din numărul de doze administrate) în 2007, până la 117 (0,15% din numărul de doze administrate) în 2012, deși numărul de doze de vaccin administrate copiilor eligibili nu s-a schimbat semnificativ. Acest fapt se poate de explicat astfel: în primul rând s-au înregistrat modificări pozitive în ordinea de depistare și înregistrare a RAP, în al doilea rând, luând în considerație numărul excesiv de limfadenite și abcese reci, putem constata că, spre regret, s-a redus nivelul de calificare a personalului medical, implicat în administrarea vaccinului și au loc multiple încălcări ale tehnicii de inoculare a BCG (fig. 1).

Comparând datele obținute cu cele din literatura de specialitate constatăm, că structura RAP apărute după administrarea vaccinului BCG în Republica Moldova, este similară cu cea evidențiată și în alte țări [8, 9, 10]. Se menționează faptul că cauza apariției a astfel de complicații cum ar fi limfadenitele și abcesele reci constă în încălcarea tehnicii de administrare a vaccinului [9, 10]. În Republica Moldova, în perioada analizată a structurii RAP după administrarea vaccinului BCG sunt înregistrate 6 cazuri de osteite/osteomielite, inclusiv 5 după prima doză de vaccin, semnificativ mai mult, comparativ cu alte teritorii, unde această complicație este foarte rar întâlnită, mai frecvent la copiii imunocompromiși sau cu alte patologii grave [11].

În tabelul 3 sunt prezentate date privind analiza RAP, înregistrate după administrarea vaccinurilor DTP și Pentavalent în perioada 2007-2012.

Tabelul 3

Date privind RAP înregistrate după administrarea vaccinurilor DTP și Pentavalent în Republica Moldova în 2007-2012

Nr. dozei de vaccin	Numărul reacțiilor locale	Numărul reacțiilor sistemice	Total	
			Abs	% $\pm 2m$
1	2	46	48	$46,2 \pm 9,8$
2	2	21	23	$22,1 \pm 8,1$
3	0	17	17	$16,3 \pm 7,2$
4	3	13	16	$15,4 \pm 7,0$
Total	7	97	104	100,0

Reieșind din datele tabelului 3, constatăm că majoritatea covârșitoare a RAP înregistrate după administrarea vaccinurilor DTP și Pentavalent sunt reacții sistemice, $90,7 \pm 5,6\%$, comparativ cu cele locale, $9,3 \pm 5,6\%$, $p < 0,001$. Numărul total al reacțiilor, înregistrate în perioada analizată, se află în limitele de 10 (0,006% din numărul dozelor administrate) în 2009 și 21 (0,013% din numărul dozelor administrate) în 2011. Cele mai multe RAP apar după administrarea primei doze de vaccin, $46,2 \pm 9,8\%$, comparativ cu dozele 2-4, $p < 0,01$. Aceste date, la unele poziții diferă de datele altor autori, care au înregistrat un număr mai mare al RAP locale – până la 30-35% [1, 4]. Se poate conchide, că în Republica Moldova are loc hipodiagnosticarea RAP locale după administrarea vaccinurilor DTP și Pentavalent.

În supravegherea și prevenirea RAP este foarte important termenul de apariție a lor, așa numita fereastră de risc [12]. În figura 2 sunt prezentate datele respective privind RAP înregistrate după administrarea vaccinurilor DTP și Pentavalent.

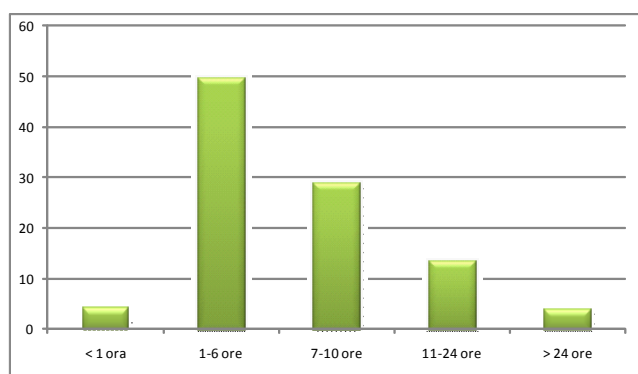


Fig. 2. Date privind termenele de apariție RAP înregistrate după administrarea vaccinurilor DTP și Pentavalent

Majoritatea RAP apar peste 1-10 ore după administrarea vaccinurilor, $78,5 \pm 8,1\%$, mai des în perioada de 1-6 ore, $49,6 \pm 9,8\%$. Așadar, monitorizarea mai activă a copiilor vaccinați cu DTP și Pentavaccin trebuie efectuată tocmai în această perioadă de timp.

Prin evaluarea a 83 de fișe medicale, a fost analizată structura simptomatică a RAP după administrarea vaccinurilor DTP și Pentavalent. În $41,1 \pm 5,4\%$ cazuri, a fost înregistrată

hiperpirexia, în $36,1 \pm 5,3\%$ – convulsii febrile și în șase cazuri – reacții alergice ($7,2 \pm 2,8\%$). Plus la aceasta, numai după prima doză de vaccin, au fost observate zece cazuri de plâns inconsolabil ($12,0 \pm 3,5\%$). Din reacțiile mai grave au fost înregistrate 3 cazuri de reacții encefalice ($3,6 \pm 2,0\%$). La compararea datelor obținute cu datele din alte surse, inclusiv și instrucțiunile la vaccinuri analizate [<http://an.medipedia.ro/>], putem constata că în Republica Moldova sunt înregistrate mai multe cazuri de convulsii febrile ($< 1/10000$ și $1/3000$ doze de vaccin), mai puține cazuri de plâns inconsolabil, febră și reacții locale.

Concluzii

1. Analiza RAP înregistrate în Republica Moldova a arătat că predomină reacțiile după administrarea vaccinului BCG, $76,6 \pm 3,7\%$, comparativ cu vaccinurile DTP, Penta – $19,5 \pm 3,4\%$ și ROR – $3,9 \pm 1,7\%$.

2. În structura RAP, după administrarea vaccinului BCG, cea mai mare pondere le revine limfadenitelor, $82,4 \pm 3,8\%$, care apar mai frecvent în primele două luni după vaccinare și numărul cărora este semnificativ mai înalt după prima doză de vaccin, comparativ cu a doua doză. Alte reacții: abcese reci – $8,3 \pm 2,7\%$, ulcere $6,1 \pm 2,4\%$, cicatrice – $1,7 \pm 1,2\%$ și osteite – $1,5 \pm 1,2\%$, care sunt mai frecvente după a doua doză de vaccin. După cum reiese din datele prezentate, are loc încălcarea tehnicii de administrare a vaccinului BCG.

3. Majoritatea covârșitoare a RAP, înregistrate după administrarea vaccinurilor DTP și Pentavalent, sunt reacții sistemice, $90,7 \pm 5,6\%$, comparativ cu cele locale, $9,3 \pm 5,6\%$, $p < 0,001$, și se poate conchide că are loc hipodiagnosticarea reacțiilor locale.

4. Cel mai mare număr al RAP după administrarea DTP și vaccinului pentavalent, apar peste 1-10 ore după administrarea vaccinurilor, $78,5 \pm 8,1\%$, mai frecvent în perioada de 1-6 ore, $49,6 \pm 9,8\%$. Așadar, monitorizarea mai activă a copiilor vaccinați trebuie efectuată în această perioadă de timp.

5. Sistemul de supraveghere a RAP în Republica Moldova necesită standardizare la compartimentul raportare și unificarea formularelor pentru înregistrarea RAP.

References

1. Cunha Mônica PL, Dórea José G, Marques Rejane C, et al. Vaccine Adverse Events Reported during the First Ten Years (1998–2008) after Introduction in the State of Rondonia. *Brazil Biomed Res Int.* 2013;2013;ID853083.
2. von Spiczak S, Helbig I, Drechsel-Bauerle U, et al. A retrospective population-based study on seizures related to childhood vaccination. *Epilepsia.* 2011;52(8):1506-12.
3. GIVS Global Immunization Vision and Strategy 2006-2015. www.who.int/vaccines-document/
4. Skibinski David AG, Baudner Barbara C, Singh Manmohan, et al. Combination Vaccines. *J Glob Infect Dis.* 2011;3(1):63-72.
5. Lim FS, Phua KB, Lee BW, et al. Safety and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib and DTPa-IPV/I-Hib vaccines in a post-marketing surveillance setting. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2011;42(1):138-47.
6. Goldman GS, Miller NZ. Relative trends in hospitalizations and mortality among infants by the number of vaccine doses and age, based on the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990–2010. *Hum Exp Toxicol.* 2012;31(10):1012-1021.
7. Țurcan Laura. Sistemul de raportare a reacțiilor adverse postvaccinale indezirabile (RAPI) în Republica Moldova. [Surveillance system for adverse events following immunization (AEFI)]. *Sănătate publică, economie și management în medicină.* 2006;14(3):40-45.
8. Mohammad Al Namshan, Omar Oda, Jameela Almaary, et al. *Bacillus Calmette-Guérin*-related cold thigh abscess as an unusual cause of thigh swelling in infants following BCG vaccine administration: a case series. *J Med Case Reports.* 2011;5:472.
9. Krishna Kumar Govindarajan, Feng Yih Chai. BCG Adenitis - Need for Increased Awareness. *Malays J Med Sci.* 2011;18(2):66-69.
10. Hyo Jin Kwon, Bo Hyun Chung, Byung Min Choi, et al. Severe Osteomyelitis as a Complication of Tokyo-172 BCG Vaccination. *J Korean Med Sci.* 2012;27(2):221-224.
11. Yamamoto S, Yamamoto T. Historical review of BCG vaccine in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2007;60(6):331-336.
12. Xu S, Zhang L, Nelson JC, et al. Identifying optimal risk windows for self-controlled case series studies of vaccine safety. *Stat Med.* 2011;30(7):742-52.



Preparation of the specialists with high medical education for the professional activity in the field of public health

V. Chicu

Department of Epidemiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: vchicu@usmf.md. Manuscript received October 01, 2013; accepted December 02, 2013

Abstract

The purpose of the article is to analyze the process of the training of specialists with higher medical education for professional activity in the organizations of public health services and the development of current requirements for human resources in this area. For the period of 1963-2012, 2695 students were enrolled in the first year course, and 1941 doctors graduated from the university having got the diplomas of this profile. Since 1991, after the declaration of independence, a number of changes and reforms of the entire health system, including the training of specialists have been conducted. The purpose of the reforms has been the maintenance of the functionality of the sanitary and epidemiological service in the conditions of a deep socio-economic crisis, the worsening of epidemiological situation due to the decrease of the of organizational measures to fight and prevent infectious diseases, emergence of the new diseases with high epidemiological potential of distribution and reemergence of some diseases, that used to be under control; the latter has presented a trend of the deterioration of many health indicators of the population. In the framework of the Tempus project Master Programmes in Public Health and Social Services, a new curriculum for postgraduate training through Master/Residency Program for the graduates on the specialty Public Health has been elaborated. The curriculum was implemented in 2012-2013 academic year. A questionnaire on the training quality evaluation has been filled in by residents at the end of the teaching modules. 129 questionnaires on the training at 9 of 12 modules have been filled in. The results of the performed study will be used to improve the curriculum of post graduate training, elaborate the requirements for the specialists in the field of public health of the Republic of Moldova.

Key words: human resources, specialists, curriculum, public health system.

Formarea specialiștilor cu studii superioare medicale pentru activitatea profesională în domeniul sănătății publice

Introducere

Serviciul de Sănătate publică este o parte componentă a Sistemului Sănătății din Republica Moldova de rând cu Asistența medicală primară și Asistența medicală spitalicească.

Fiind un produs al societății, sănătatea populației este determinată de o gamă largă de factori economici, sociali, ambientali, ereditari și caracteristici individuale. Pentru a menține pentru o durată cât mai mare de timp sănătatea, care este definită de Organizația Mondială a Sănătății drept o "stare de bine, completă din punct de vedere fizic, psihic și social, și nu doar absența bolii sau infirmității", sunt necesare anumite condiții, inclusiv securitate economică și socială, relații interpersonale și sociale armonioase, un mediu sigur și sănătos de muncă și trai, calitate adecvată a apei potabile, a aerului și a solului, alimentare suficientă și rațională, completate cu un stil de viață sănătos și acces la servicii de sănătate de calitate (Politica Națională de Sănătate a Republicii Moldova 2007-2021, aprobată prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr.886 din 6 august 2007) [1].

Unul din componentele-cheie, care asigură funcționalitatea eficientă a unui sistem în societate, îl constituie resursele umane disponibile.

Scopul articolului constă în analiza procesului de formare a specialiștilor cu studii medicale superioare pentru activitatea profesională în instituțiile serviciului de sănătate publică și elaborarea cerințelor actuale față de resursele umane din acest domeniu.

Material și metode

Pentru realizarea acestui studiu a fost analizată activitatea Facultății Sanitare și igienă/Medicină profilactică/Sănătate publică cu privire la formarea specialiștilor pentru activitatea în instituțiile Serviciului sanitaro-epidemiologic de stat/Medicină preventivă/Sănătate publică. A fost evaluat procesul de formare a specialiștilor la diferite etape de reformare a serviciului și cerințele față de competențele și deprinderile practice ale medicilor specializați în domeniul sănătății publice, în conformitate cu actele legislative și normative în vigoare.

În cadrul Proiectului Tempus "Programe de Masterat în Sănătatea publică și Serviciile sociale", finanțat de Comisia Europeană a fost elaborat în perioada 2011-2012, un program nou de instruire postuniversitară în anul 1 de rezidențiat pentru absolvenții Facultății Medicină, Specialitatea "Sănătate Publică" USMF "Nicolae Testemițanu". La elaborarea programului au fost folosite materialele atelierelor de lucru, organizate în țările partenerilor proiectului: Lancaster, (Marea Britanie), Stockholm (Suedia), Cluj Napoca (România); Conferinței intermediare "Public Health and Social Services – Education and Practice", June 27, 2012, Tbilisi (Georgia), precum și rezultatele studiului, bazat pe folosirea chestionarelor, completate de către specialiștii Centrelor municipale Chișinău și Național de Sănătate Publică, cadre didactice, studenți și rezidenți ai USMF "Nicolae Testemițanu".

Procesul de implementare a noului program de instruire postuniversitară în domeniul sănătății publice a fost mo-

nitorizat și evaluat în conformitate cu cerințele Sistemului instituțional de Management al calității ISO 9001/2008.

Pentru prelucrarea datelor și materialelor obținute în studiu, și în procesul de implementare a noului program au fost folosite metode epidemiologice descriptive și analitice.

Rezultate și discuții

Serviciul sanitaro-epidemiologic de stat, ca parte componentă a sistemului sănătății, a început să se formeze spre sfârșitul anilor 40 ai sec. XX. Personalul medical cu studii superioare, pentru activitatea în acest domeniu, inițial era pregătit la facultățile de sanitarie și igienă ale institutelor de medicină din alte republici ale fostei URSS, preponderent din Ucraina (Dnepropetrovsk, Harkov, Odesa etc). Facultatea respectivă în componența Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (în prezent USMF "Nicolae Testemițanu"), a fost fondată în 1963, iar prima promoție de medici igienisti, epidemiologi au absolvit-o în 1969.

La sfârșitul internaturii, absolvenții facultății obțineau specialități de profil epidemiologic – medic-epidemiolog, medic-parazitolog, medic-dezinfectant, medic-laborant în laboratorul bacteriologic și profil igienic – medic-igienist în domeniile igiena muncii, igiena comunală, igiena alimentației, igiena copiilor și adolescenților, igiena radiațiilor și medic-laborant în laboratorul sanitaro-igienic. Lista acestor specialități era elaborată în corespundere cu structura și cerințele de activitate în instituțiile practice. O parte dintre absolvenți erau repartizați la lucru în Institutul de cercetări științifice de Igienă, Epidemiologie și Microbiologie. Acest sistem de formare a specialiștilor, cu actualizări periodice a planurilor și programelor de studii, a funcționat aproape 30 de ani – 1963-1991. În această perioadă au fost admiși la studii 2025 de studenți și au absolvit facultatea 1410 sau 69,6% din numărul studenților înmatriculați.

Din 1991, după obținerea independenței, s-au efectuat un șir de modificări și reforme ale întreg sistemului de sănătate, inclusiv de formare a specialiștilor. Scopul reformelor era menținerea funcționalității serviciului sanitaro-epidemiologic în condiții de criză profundă social-economică, agravare a situației epidemiologice, determinată de reducerea posibilităților de organizare a măsurilor de combatere și profilaxie a bolilor infecțioase, emergența unor noi maladii cu un potențial epidemiologic înalt de răspândire și reemergența unor boli, care se aflau sub control, asociată cu manifestarea unei tendințe de înrăutățire a multor indicatori de sănătate a populației.

Primele reforme sensibile în această perioadă au constat în elaborarea unor noi planuri și programe de instruire universitară și postuniversitară în rezidențiat, diversificarea materialelor didactice, inclusiv editarea manualelor, compendiilor în limba română. Formarea specialiștilor în această perioadă a fost orientată spre elaborarea programelor complexe de combatere și profilaxie a maladiilor infecțioase cu un impact major asupra sănătății publice, bazate pe supravegherea și controlul acestor maladii. În 1992, a fost schimbată denumirea facultății de Sanitarie și igienă în Medicină profilactică. În 1995, în baza instituțiilor republicane de profil, care se aflau într-o stare deplorabilă, a fost organizată o instituție funcțională nouă –

Centrul Național științifico-practic de igienă și epidemiologie, iar denumirea stațiilor sanitaro-epidemiologice teritoriale a fost schimbată în Centre de igienă și epidemiologie. Aceste reforme au contribuit la mobilizarea resurselor umane limitate din sistem pentru elaborarea cadrului legislativ și normativ autohton de funcționare a serviciului.

În continuare, au fost efectuate reforme ale procesului de formare a specialiștilor la USMF "Nicolae Testemițanu" și, consecutiv, la un interval de 5-6 ani se realizau modificări în sistemul practic pentru o folosire mai rațională a tinerilor specialiști. Astfel, în 1998, serviciul sanitaro-epidemiologic de stat a fost transformat în serviciul de medicină preventivă, în 2004 în cadrul Facultății Medicină USMF "Nicolae Testemițanu" a fost inaugurată specialitatea "Sănătate Publică", iar în 2010, după adoptarea Legii cu privire la supravegherea de stat a sănătății publice, serviciul de Medicină preventivă a fost reorganizat în serviciul de Supraveghere de stat a sănătății publice. Procesul de formare a specialiștilor pentru activitatea în instituțiile de medicină preventivă ale Sistemului Sănătății a fost întrerupt în 1999 prin închiderea Facultății de Medicină profilactică. Argumentul principal pentru luarea acestei decizii a fost posibilitatea pregătirii unui număr mic de specialiști, de care avea nevoie serviciul de Medicină preventivă în perioada reducerilor multiple a numărului de funcții, din contul absolvenților Facultății de Medicină similar experienței din țările europene și SUA.

Închiderea facultății în anii 1999-2003 a fost o consecință a lipsei promoțiilor de specialiști tineri pentru serviciu în anii 2005-2009, deoarece absolvenții facultății Medicină nu au acceptat propunerea de a face studii postuniversitare în rezidențiat la specializările de sănătate publică. În condițiile exodului masiv al personalului din sistemul practic și lipsei totale a fluxului specialiștilor tineri cu studii medicale superioare, a scăzut considerabil capacitatea serviciului de a-și îndeplini funcțiile. Deschiderea facultății de Sănătate Publică în 2004 și pregătirea celor 4 promoții în anii 2010-2013 (177 de specialiști) a influențat favorabil condițiile de activitate a Centrelor de sănătate publică preponderent la nivel național și municipal.

În total, la facultatea de Sanitarie și igienă/Medicină profilactică/Sănătate publică au fost admiși, în perioada 1963-2012, 2695 de studenți și au absolvit studiile universitare 1941 de medici sau 72,0% din numărul studenților înmatriculați.

Conform datelor publicate în Raportul național "Supravegherea de stat a sănătății publice în Republica Moldova" (Chișinău, 2013), în ultimii 3 ani, numărul specialiștilor cu studii superioare este în descreștere (fig. 1). La sfârșitul anului 2012, numărul specialiștilor cu studii superioare, care activau în centrele de sănătate publică ale Sistemului Sănătății a scăzut cu 26,9% și cu 23,0%, respectiv, fiind mai mic numărul specialiștilor cu studii superioare medicale, comparativ cu anul 2010.

Rata specialiștilor cu studii medicale este de peste 80,0% din numărul total de specialiști cu studii superioare. Alt personal cu studii superioare (ingineri, contabili, economiști, juriști, biologi), constituie sub 20,0%. În raportul național, se menționează că anual circa 1,2% medici abandonează specialitatea, majoritatea având o anumită experiență și calificare

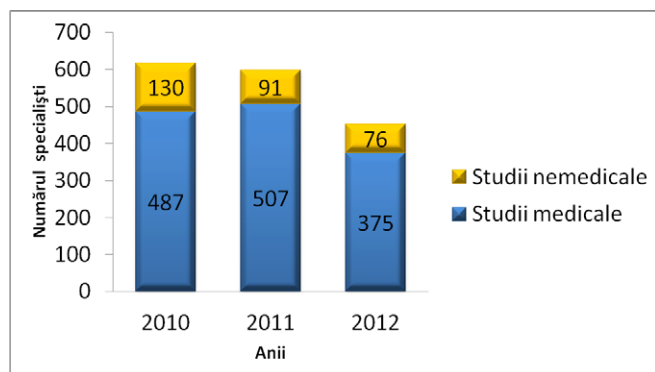


Fig. 1. Dinamica numărului de specialiști cu studii superioare în centrele de sănătate publică în anii 2010-2012.

profesională, cauzele principale fiind salarizarea insuficientă, migrația și restructurarea sistemului sănătății publice la nivel teritorial și național.

Instituirea specialității de ”Sănătate Publică” în cadrul facultății de Medicină a USMF ”Nicolae Testemițanu” în 2004, și reorganizarea serviciului de Medicină Preventivă în cel de Supraveghere a Sănătății Publice sunt reforme mai profunde, comparativ cu cele precedente atât în ceea ce privește formarea specialiștilor cât și activitatea practică a sistemului. Ele sunt orientate spre ajustarea curriculei la standardele europene, recomandările OMS și altor organizații internaționale, asigurarea funcționării unui sistem complex și eficient de sănătate publică.

O bună oportunitate pentru elaborarea unei noi curricule în domeniul pregătirii postuniversitare a absolvenților facultății Medicină, specialitatea ”Sănătatea Publică” a fost proiectul Tempus ”Programe de Masterat în Sănătate Publică și Servicii Sociale”. Pentru a afla unele opinii cu privire la instruirea postuniversitară a specialiștilor în domeniul sănătății publice, în 2011 a fost efectuat un studiu, bazat pe folosirea chestionarelor, în care au participat 46 de cadre didactice de la 6 catedre de profil ale USMF ”Nicolae Testemițanu”, 152 de specialiști din centrele de Sănătate Publică a mun. Chișinău și Centrul Național de Sănătate Publică, 30 de rezidenți și 35 de studenți anul VI, specialitatea ”Sănătate Publică”. Referitor la opinia cadrelor didactice despre instruirea postuniversitară în conformitate cu Legea privind supravegherea de stat a sănătății publice, 28,7% consideră că sunt necesare reforme radicale, 22,2% consideră că absolvenții studiilor universitare au o pregătire teoretică insuficientă, 44,4% dintre respondenți cadre didactice și 52,3% studenți și rezidenți au menționat o participare insuficientă în procesul de instruire a specialiștilor din centrele de sănătate publică. Majoritatea respondenților, 76,8% specialiști din CSP, 83,6% cadre didactice consideră optimală durata de 2 ani a studiilor postuniversitare. S-au pronunțat pentru includerea unor noi discipline (cursuri) în curriculum 51,1% cadre didactice, 57,2% specialiști din sectorul practic; 38,5% din numărul studenților și rezidenților interviuați au considerat imperfectă curricula existentă de pregătire a specialiștilor în sănătate publică, iar 57,0% au menționat, că durata studiilor universitare de 6 ani este prea lungă. Mai mult de jumătate (50,8%) din respondenții studenți și rezidenți

lucrează prin cumul în CSP în calitate de asistenți ai medicului igienist-epidemiolog pentru a obține mai multe deprinderi practice și un suport financiar.

Cadrele didactice, specialiștii din CSP, rezidenții și studenții au indicat o serie de discipline și teme noi pentru completarea curriculei studiilor postuniversitare la specializările de sănătate publică, inclusiv:

- Baza legislației și dreptul medical.
- Promovarea sănătății.
- Epidemiologia bolilor non-transmisibile.
- Managementul în Sănătate publică.
- Biostatistica.
- Managementul proiectelor.
- Comunicarea în sănătate publică.

În conformitate cu prevederile Legii cu privire la supravegherea de stat a sănătății publice [2], rezultatele studiului, experiența partenerilor în cadrul proiectului Tempus, recomandările OMS și altor organisme internaționale, a fost elaborat și aprobat de Ministerul Sănătății programul de instruire postuniversitară pentru Masterat în Sănătate Publică (specializările Epidemiologie, Igienă, Microbiologie) cu durata de 2 ani [3]. Programul este destinat absolvenților specialității ”Sănătate publică” și are ca scop formarea specialiștilor cu studii superioare medicale în domeniul epidemiologiei, igienei, microbiologiei pentru activitatea profesională în centrele de sănătate publică.

Programul include 12 module generale, care sunt studiate pe parcursul anului întâi de toți absolvenții, indiferent de specializarea aleasă:

- Bazele legislației în domeniul supravegherii de stat a sănătății publice.
- Biostatistica.
- Bazele microbiologiei medicale.
- Boli infecțioase.
- Management și economie în Sistemul de sănătate.
- Managementul riscurilor, urgențelor de sănătate publică și a situațiilor excepționale.
- Sănătatea publică și mediul social de activitate.
- Bazele supravegherii epidemiologice a maladiilor transmisibile și non-transmisibile.
- Supravegherea sănătății publice în relație cu factorii de mediu.
- Promovarea sănătății și educația pentru sănătate.
- Tehnologii informaționale în sănătatea publică.
- Elaborarea și managementul proiectelor de cercetare și dezvoltare.

La anul doi vor fi studiate module speciale în dependență de specializarea aleasă.

- Specializarea ”Epidemiologie” – Supravegherea și controlul maladiilor transmisibile.
- Specializarea ”Microbiologie” – Microbiologia medicală specială.
- Specializarea ”Igienă”:
 - Sănătatea ocupațională.
 - Sănătatea mediului.
 - Sănătatea copiilor și tinerilor.

- Nutriția și siguranța alimentelor.
- Radioprotecția și securitatea nucleară.

Implementarea programului nou a început în anul universitar 2012-2013. Procesul de formare a specialiștilor pentru activitatea în centrele de sănătate publică ale Sistemului Sănătății a fost organizat la catedrele USMF "Nicolae Testemițanu", inclusiv Centrul tehnologii informaționale deschis cu suportul Proiectului Tempus, Centrul Național de Sănătate Publică și Centrul Republican Medicina Calamităților. În baza concursului de admitere în rezidențiat, au fost formate 4 grupuri: 2 la specializarea Epidemiologie, 1 – la Igienă și 1 – la Microbiologia medicală. Procesul de instruire postuniversitară este dirijat de USMF "Nicolae Testemițanu" și la realizarea lui au participat cadrele didactice de la catedrele universitare, specialiștii din CSP și Centrul Republican Medicina Calamităților. Menționăm, că colaborarea catedrelor universitare cu centrele de sănătate publică în diferite activități profesionale, inclusiv de formare a specialiștilor este satisfăcătoare. Astfel, în studiul efectuat, 81 (53,3%) specialiști din centrele Municipality Chișinău și Național au menționat participarea la instruirea studenților și rezidenților, iar colaborarea satisfăcătoare cu catedrele universității a fost apreciată de 108 specialiști (71,1%).

În conformitate cu Sistemul instituțional de Management al calității, care funcționează în USMF "Nicolae Testemițanu", la sfârșitul modulelor, rezidenților le-au fost propuse chestionare pentru evaluarea calității instruirii. Au fost completate 129 de chestionare despre instruirea la 9 din 12 module, anul întâi, studii postuniversitare.

Rezultatele răspunsurilor pozitive la întrebările incluse în compartimentul "Caracteristica generală a modulului" (rata de satisfacție cu privire la activitatea didactică a lectorului) sunt incluse în tabelul 1.

La prima întrebare "Cât de mult a fost repetat materialul predat în timpul studiilor universitare?" majoritatea respondenților au menționat, că materialul a fost repetat în volumul necesar pentru a asigura continuitatea procesului de instruire

în cadrul modulului respectiv, sau că materialul a fost nou și nu a fost repetat nimic. După cum se vede din tabelul 1, rata răspunsurilor pozitive la întrebarea 1 pentru modulele "Tehnologii informaționale în Sănătate publică" și "Sănătatea publică și mediul social de activitate" este maximală – 100,0%. Pentru alte 6 module, acest indice variază de la 75,0% până la 91,7%, iar cel mai redus grad de satisfacție, respondenții l-au indicat pentru modulul "Supravegherea sănătății publice în relație cu factorii de mediu", menționând faptul că în procesul de predare a acestui modul mai mult de 1/3 din materialul predat (36,4%) a fost repetat neargumentat.

La întrebarea 2 "Cât de clară a fost explicația lectorului despre folosirea în activitatea profesională a cunoștințelor și deprinderilor practice, formate în rezultatul predării modulului?", majoritatea respondenților au menționat că lectorul, în procesul de predare a modulului, a orientat sistematic rezidenții la aplicarea cunoștințelor în domenii concrete ale sănătății publice. Comparativ cu rata răspunsurilor pozitive la întrebarea 1, acest indicator pentru întrebarea 2 a fost mai mic doar la un modul "Tehnologii informaționale în Sănătatea Publică", indicatorul dat fiind de ~ 100,0% (94,1%). La alte 7 module, rata răspunsurilor pozitive a variat de la 50,0% până la 77,8%, iar la modulul "Management și economie în sistemul de sănătate", respondenții n-au selectat răspunsuri pozitive.

La ultima întrebare din compartimentul "Caracteristica generală a modulului" – "Care este opinia despre repartizarea timpului pentru ținerea cursurilor, efectuarea lucrului practic la catedră și în Centrul de Sănătate Publică", doar 1/3 din respondenți a menționat, că timpul pentru activitățile didactice a fost repartizat optimal în cadrul modulului "Promovarea sănătății și educația pentru sănătate". La celelalte 8 module, rata obiecțiilor menționate de rezidenți a variat de la 11,0% până la 50,0%.

Următoarele 3 compartimente din chestionar au inclus caracteristica cursurilor, lucrului practic la catedră și în cadrul Centrului de Sănătate Publică. În fiecare compartiment,

Tabelul 1

Rata răspunsurilor pozitive (%) la întrebările din compartimentul "Caracteristica generală a modulului"

Nr. modului	Denumirea modulului	Rata răspunsurilor pozitive (%)		
		Întrebarea 1	Întrebarea 2	Întrebarea 3
1	Tehnologii informaționale în SP	100,0	94,1	82,3
2	Elaborarea și managementul proiectelor de cercetare și dezvoltare	83,4	66,8	83,4
3	Supravegherea sănătății publice în relație cu factorii de mediu	63,6	63,6	54,5
4	Sănătatea publică și mediul social de activitate	100,0	77,8	89,0
5	Boli infecțioase	77,8	66,7	50,0
6	Management și economie în sistemul de sănătate	87,5	-	62,5
7	Promovarea sănătății și educația pentru sănătate	75,00	50,0	33,3
8	Bazele legislative ale supravegherii de stat a sănătății publice	85,0	75,0	80,0
9	Biostatistica	91,7	58,0	58,3

Tabelul 2

Scorurile medii cu privire la caracteristica cursurilor, lucrului practic la catedră și Centrul de Sănătate Publică

Nr d/r	Indicele și activitatea didactică	Numărul modulului								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Scorul mediu general cu privire la caracteristica cursurilor	5,5	5,1	4,4	4,8	4,2	4,7	4,3	5,2	4,3
2	Scorul mediu general atribuit lucrului practic la catedră	5,5	4,9	4,5	4,7	4,4	4,8	4,4	5,1	4,2
3	Scorul mediu general atribuit lucrului practic în Centrul de Sănătate Publică	5,5	-	4,2	-	-	4,7	3,8	-	-

Notă: 1. Numărul și denumirea modulului coincide cu tabelul 1.
2. Lucrul practic la Centrul de Sănătate publică în cadrul modulelor 2, 4, 5, 8 și 9 nu a fost planificat.

au fost incluse câte 6 întrebări, care erau evaluate cu diferite scoruri de la 1 (foarte nesatisfăcător) până la 6 (excellent). Rezultatele evaluării acestor compartimente sunt incluse în tabelul 2. Cele mai înalte scoruri (5,5) au fost atribuite modulului "Tehnologii informaționale în Sănătatea Publică".

Scoruri foarte bune au fost atribuite încă la 2 module: "Elaborarea și managementul proiectelor de cercetare și dezvoltare" și "Bazele legislative ale supravegherii de stat a sănătății publice". Celelalte 6 module au fost evaluate cu scoruri bune (4,0 și mai mult); în 5 din 9 module lucrul practic în Centrele de Sănătate Publică n-a fost organizat, ceea ce poate fi considerat ca un element negativ în planificarea activităților didactice.

În chestionar au fost introduse și două întrebări generale deschise, la care respondenții au fost încurajați să propună activități de ameliorare a calității instruirii în cadrul modului concret și să-și expună părerea cu privire la structura zilei de lucru.

La întrebarea generală "Cum ar putea fi îmbunătățită instruirea în cadrul acestui modul?" în 7 din 9 module, respondenții au propus să fie mai mult lucru practic, inclusiv lucru individual la computer, activitate practică în calitate de asistent al medicului, participarea în proiecte, excluderea dublării lucrului practic la catedră și în CSP etc. Mai puține propuneri au fost la a doua întrebare generală "Ce părere aveți despre structura zilei de lucru și timpul planificat pentru diferite activități?" Din 37 de rezidenți, care au evaluat modulele 3, 6 și 7-9, 24,3% au menționat necesitatea revizuirii structurii zilelor de lucru, planificării mai eficiente a activităților; zilele foarte încărcate și materialul complicat.

O parte componentă a procesului de formare a resurselor umane pentru activitatea profesională în domeniul sănătății publice este instruirea continuă a specialiștilor.

Dacă studiile universitare și postuniversitare în rezidențiat/masterat au menirea de a pregăti specialiști cu studii superioare medicale pentru activitatea profesională în domeniul sănătății publice, în conformitate cu Nomenclatorul specialităților, procesul de formare continuă a specialiștilor, care activează în instituțiile de sănătate publică, are drept scop menținerea și perfecționarea calificării profesionale în conformitate cu cerințele impuse de reformele serviciului de sănătate publică, realizările actuale în domeniul științei și practicii, cadrul legal și recomandările internaționale cu privire la formarea

specialiștilor pentru serviciul de sănătate publică. În acest context, procesul de formare continuă a specialiștilor trebuie să fie sensibil la toate modificările și cerințele noi dictate de reformele sistemului de sănătate prin actualizarea operativă a programelor de instruire, diversificarea temelor și conținutului modulelor propuse pentru instruirea continuă, ajustate la cerințele actuale și de perspectivă față de resursele umane ale serviciului de sănătate publică. Analiza programelor de formare profesională continuă la epidemiologie și igienă din ultimii ani, inclusiv celor propuse pentru anul 2014, denotă că ele practic au rămas neschimbate. Tematica modulelor propuse nu corespunde prevederilor Legii privind supravegherea de stat a sănătății publice nr.10 din 03.02.2009, în baza căreia în 2010 a fost reorganizat serviciul de medicină preventivă în serviciul de supraveghere de stat a sănătății publice.

În baza rezultatelor studiilor efectuate, rapoartelor anuale despre activitatea CSP, documentelor legislative și normative în vigoare, experienței partenerilor din cadrul proiectului Tempus, pot fi formulate unele cerințe față de resursele umane ale sistemului de sănătate publică din Republica Moldova la etapa actuală.

Resursele umane principale, din diferite domenii ale sănătății publice, în prezent sunt specialiști cu studii superioare medicale – absolvenți ai USMF „Nicolae Testemițanu”, care din primii ani de studii universitare sunt orientați la activitatea profesională în centrele de Sănătate publică ale sistemului de sănătate.

Lista specializărilor, care pot fi obținute după absolvirea studiilor postuniversitare în rezidențiat/masterat include: supravegherea și controlul bolilor infecțioase și non-transmisibile, microbiologia medicală, supravegherea sănătății populației sau a unor grupuri ale populației în relație cu factorii de mediu, ocupaționali, alimentari, comportamentali, promovarea sănătății și educația pentru sănătate, detectarea factorilor cu risc potențial, inclusiv urgențelor de sănătate publică. Devin actuale și alte specializări, de exemplu în domeniul medicinei comunitare, igienei dentare, evaluării determinantelor sănătății publice [4].

În același timp, practica internațională a sănătății publice, în condiții actuale, se bazează pe echipe multidisciplinare de specialiști cu studii superioare medicale și nemedicale: sociologi, juriști, economiști, psihologi, experți în comunicare, biologi etc. În aceste condiții este important de elaborat și

implementat programe speciale de formare a specialiștilor cu studii superioare nemedicale în diferite domenii ale Sănătății Publice (managementul financiar, economia sistemului de sănătate, psihologia, baza legislativă etc.).

Crearea unui serviciu funcțional de sănătate publică, ajustat la standardele europene și cerințele societății, este un proces complex și necesită, în primul rând, resurse umane pregătite. Atât specialiștii care activează în instituțiile de sănătate publică, cât și viitorii specialiști în cadrul studiilor universitare și postuniversitare trebuie să fie instruiți în conformitate cu cerințele noului sistem, instituit în 2010.

Sistemul existent de formare a specialiștilor în domeniul sănătății publice include componente necesare, însă conținutul programelor, tehnologia instruirii, colaborarea intrasectorială și intersectorială în acest domeniu, în mare măsură, nu corespunde cerințelor actuale.

Specialiștii cu studii superioare medicale din serviciul de sănătate publică nu au capacități suficiente pentru a elabora și implementa planuri intrasectoriale cu participarea specialiștilor din instituțiile de asistență medicală primară și spitalicească pentru realizarea eficientă a unor programe naționale, activități de screening și examinări medicale profilactice a unor grupuri ale populației pentru detectarea stărilor premorbide și impactul unor maladii cronice non-transmisibile asupra sănătății publice (oncologice, cardiovasculare, metabolice) în conformitate cu actele legislative și normative aprobate în ultimii ani.

În prezent, specialiștii din CSP folosesc într-o măsură redusă cunoștințele și deprinderile practice medicale în activitățile de sănătate publică și, din această cauză, specializările în domeniul sănătății publice sunt mai puțin atractive, comparativ cu cele din domeniul asistenței medicale.

Nu mai puțin importantă este capacitatea specialistului în sănătatea publică de a elabora și organiza implementarea programelor intersectoriale de sănătate publică la nivel de comunitate, întreprindere, în mediul anumitor grupuri ale populației. Succesul implementării programelor intersectoriale de sănătate publică, în mare măsură, depinde de capacitățile profesionale în domeniul comunicării, cercetării și folosirii rezultatelor pentru argumentarea programelor de sănătate publică.

În linii mari, actualmente nu există o viziune unică cu privire la rolul și funcțiile specialiștilor din domeniul sănătății publice atât în interiorul sistemului de sănătate, cât și în alte structuri ale societății.

Una din căile posibile de fortificare a serviciului de sănătate publică, inclusiv pregătirii specialiștilor poate fi elaborarea și aprobarea Legii cu privire la sănătatea publică, ajustată la recomandările OMS și în conformitate cu cerințele societății, în care vor fi determinate rolul, locul și funcțiile serviciului de sănătate publică ca parte componentă a Sistemului de sănătate și responsabilitatea tuturor structurilor societății pentru sănătatea populației [5].

Concluzii

1. Reorganizarea serviciului de medicină preventivă în serviciul de sănătate publică este o reformă radicală, care necesită implementarea unor măsuri eficiente de formare a resurselor umane și reorganizare a funcționării acestui serviciu de stat.

2. Sistemul existent de formare a resurselor umane, în primul rând, a specialiștilor cu studii superioare medicale în domeniul sănătății publice necesită o actualizare în conformitate cu cerințele actuale, stipulate în Politica națională de Sănătate, actele legislative și normative naționale și internaționale.

3. Serviciul de sănătate publică este o parte indispensabilă a sistemului sănătății și rolul lui în menținerea și fortificarea sănătății populației trebuie să fie clar determinat.

4. Pentru crearea unui serviciu funcțional și eficient de sănătate publică este necesar de fortificat baza legislativă și elaborarea unor mecanisme noi de activitate a tuturor componentelor lui.

References

1. National Policy of Health of the Republic of Moldova approved by the Decision of the Government No.886 of 06.08.2007.
2. Law of the Republic of Moldova No.10 of 03.02.2009 Regarding State Surveillance of Public Health.
3. Postgraduate Master Program in Public Health (Specializations on Epidemiology, Hygiene, Microbiology). Chisinau, 2012.
4. Oxford Textbook of Public Health, Fourth edition. Edited by Roger Detels, James Mc Ewen, Robert Beaglehole and Heizo. Tanaka, 2002;53-56.
5. Mamaka Djibuti, George Gotsadze, George Menabde. Human resources for health challenges of public health system reform in Georgia, 2008. <http://www.human-resources-health.com/content/6/1/8>.

Particularities of the tuberculosis epidemic process in Chisinau for the period of 2008-2012

*N. Furtuna¹, M. Cetulean², N. Tinta¹, L. Ribac¹, T. Minascurta¹, Z. Ceban¹

¹Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

²Hospital of Phthisiopneumology of Chisinau

*Corresponding author: nicolae.furtuna@cspchisinau.md. Manuscript received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

In Chisinau, in the period of transition to the market economy the unfavorable situation concerning the morbidity of tuberculosis has developed. The morbidity and mortality rates have increased; there is a rejuvenation of tuberculosis. More than 60% of cases are presented by unemployed people who have no means for existence. The number of women and children is increasing among the tuberculosis patients. Often men and the persons of working age from 20 to 60 years old suffer from tuberculosis. The prevailing way of TB contracting is through communication (55%). Alarming is the fact of growing forms of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) among newly reported cases in children and adults. The appearance of MDR-TB cases is the cause of high level of TB morbidity, mortality and treatment failure. The data on the evolution of the incidence of tuberculosis in the city of Chisinau have been collected for many years from statistical sources, including questionnaires with health reporting results, the epidemiological survey of TB cases, observation of hospitalized patients and those treated in outpatient conditions. When processing these data the methods of retrospective and current epidemiological analysis as well as statistical ones were used.

Key words: tuberculosis, morbidity, mortality.

Particularități ale procesului epidemic de tuberculoză în Chișinău, perioada 2008-2012

Introducere

Faptul că tuberculoza este una dintre cele mai vechi boli ce au afectat umanitatea, este demonstrat prin identificarea tuberculozei vertebrale la mumiile egiptene. Tuberculoza (TB) evolutivă la etapa actuală este una din infecțiile prioritare și continuă să rămână o maladie răspândită care reprezintă o problemă a sănătății publice [1].

Tuberculoza afectează, de obicei, plămânii, deși la mai puțin de o treime din cazuri pot fi implicate și alte organe. Dacă este tratată adecvat, tuberculoza cauzată de tulpini chimiosensibile este curabilă în toate cazurile. Dacă nu este tratată, boala poate fi fatală în decurs de 5 ani, în mai mult de jumătate din cazuri. Conform datelor prezentate de Organizația Mondială a Sănătății, aproximativ 3,9 milioane de cazuri noi de tuberculoză se raportează anual, 90% dintre ele provenind din țări în curs de dezvoltare [1, 2].

Timp de 15 ani, Moldova se află în stare de urgență din cauza tuberculozei. Mai mult decât atât, ne aflăm pe locul doi în Europa după numărul bolnavilor diagnosticați cu tuberculoză [3, 4].

În Moldova, morbiditatea din cauza tuberculozei, este aproape de trei ori mai mare decât media în țările europene. Datele statistice arată că în 2011, la 100 000 de locuitori, au fost înregistrați 113 bolnavi de tuberculoză, deși numărul admisibil este de doar 4 bolnavi la 100 000 de locuitori. Țara noastră se regăsește în rândul celor 18 țări, unde statul pierde anual sume enorme pentru efectuarea măsurilor antiepidemice și tratamentul bolnavilor de tuberculoză [4].

Din perspectiva sănătății publice, tratamentul incomplet sau inadecvat este deosebit de periculos, bolnavii fiind expuși riscului de a rămâne contagioși. Prin întreruperea tratamentului înainte de termen, bacilii de tuberculoză dezvoltă rezistență

la medicamentele antituberculoase, iar persoanele ce se pot infecta, vor dezvolta, la rândul lor, o formă de tuberculoză multidrogrezistentă [5, 6]. În municipiul Chișinău, situația privind tuberculoza rămâne încordată cu tendință spre stabilizare [2]. Factorii esențiali ai agravării situației epidemiologice în tuberculoză sunt:

- criza social – economică (migrația masivă a populației, șomajul, stresul social cronic);
- prezența unui rezervor masiv de infecție în rândul populației adulte;
- alimentația insuficientă a majorității bolnavilor de tuberculoză la etapa de ambulator;
- patologii concomitente la bolnavii de tuberculoză, care reduc imunitatea;
- tuberculoza și co-infecția HIV/SIDA care formează o combinație fatală;
- dezvoltarea continuă a formelor multidrogrezistente de tuberculoză.

Material și metode

Datele morbidității prin tuberculoză evolutivă în mun. Chișinău, pe parcursul anilor, au fost colectate din surse statistice, inclusiv formulare medicale de raportare, datele fișelor de anchetare epidemiologică a cazurilor de tuberculoză, ale fișelor de observație ale pacienților spitalizați, tratați în condiții de ambulator.

La prelucrarea acestor date au fost folosite metode de analiză epidemiologică retrospectivă și operativă, precum și metode statistice.

Rezultate și discuții

În ultimii ani, morbiditatea prin tuberculoză, în municipiul Chișinău, se menține la un nivel ridicat dar, totodată,

se constată o diminuare treptată a nivelului morbidității generale, precum și a formelor bacilifere și cu distrucție a țesutului pulmonar.

Astfel, rata incidenței cazurilor noi prin tuberculoză, în mun. Chișinău, în 2012, a constituit 70,2 la 100 000 populație, în comparație cu rata de 119,29 la 100 000 populație în 2006, înregistrându-se o reducere de 1,7 ori. Prin urmare, se observă și o reducere nesemnificativă a incidenței formelor bacilifere de la 30,2 la 100 000 populație în 2008, până la 18,9 la 100 000 populație, în 2012 (fig. 1).

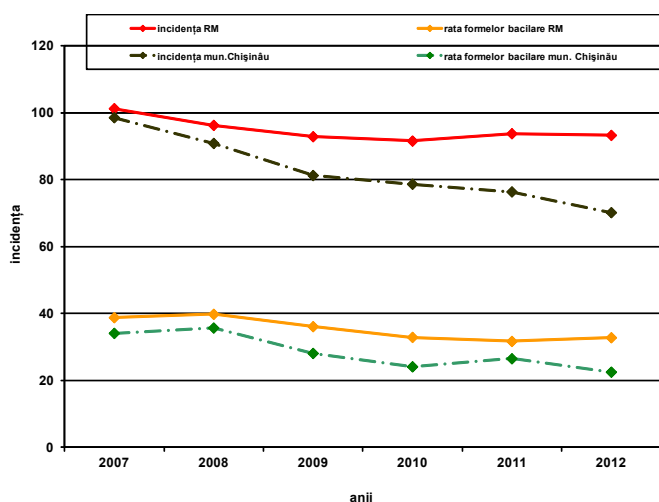


Fig. 1. Incidența prin tuberculoză și rata formelor bacilifere în mun. Chișinău și RM, 2007-2012 la 100 mii populație.

Îngrijorător este faptul că din numărul total de cazuri noi de tuberculoză pulmonară, circa 32% sunt depistați bolnavii cu distrucția țesutului pulmonar și cu spută pozitivă la BAAR (26,9%), acestea considerându-se cele mai contagioase forme ale tuberculozei și ar putea presupune o diagnosticare tardivă a cazurilor de tuberculoză (fig. 2).

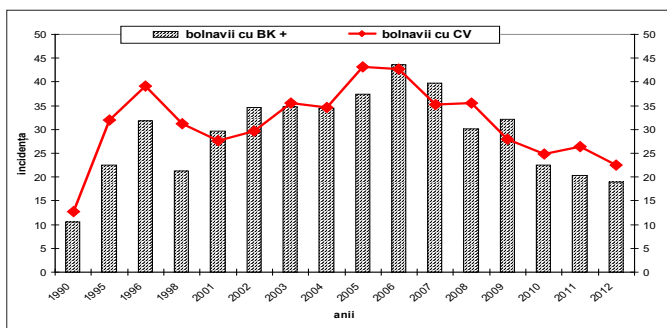


Fig. 2. Dinamica morbidității formelor bacilifere și distructive în mun. Chișinău, 1990-2012 la 100 mii populație.

O problemă majoră prezintă înregistrarea cazurilor de tuberculoză la copii. Deși analiza multianuală a datelor remarcă o descreștere a incidenței de la 59,0 la 100 000 de copii în 2007 până la 32,3 în 2012, totuși incidența este încă înaltă. În ultimii ani, cele mai multe cazuri au fost raportate la copiii în grupul de vârstă cuprinsă între 7-17 ani. În creștere este ponderea cazurilor de îmbolnăvire prin tuberculoză a copiilor din focare. Rata depistării cazurilor de tuberculoză la copii, după examinarea lor ca persoane aflate în contact cu

bolnavii de tuberculoză, adică în focare, în 2008 a fost de 40%, cu majorarea în 2012 până la 50%.

Una din particularitățile procesului epidemic la tuberculoză este creșterea numărului cazurilor noi de tuberculoză rezistentă la preparatele antimicrobiene. În 2008, ponderea cazurilor de tuberculoză rezistentă a constituit 30% din numărul cazurilor primar depistate, iar în anii 2011-2012 a crescut până la peste 40% (fig. 3).

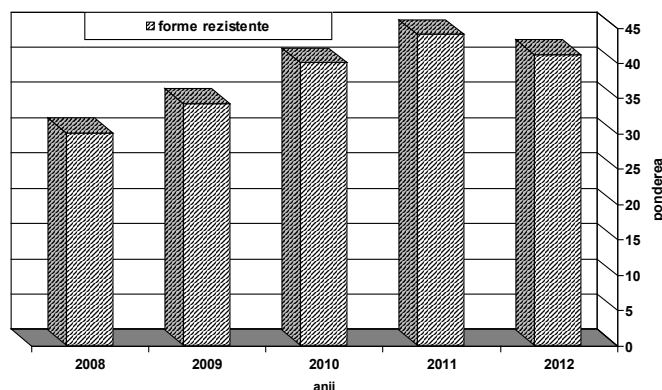


Fig. 3. Ponderea formelor rezistente de tuberculoză, din numărul cazurilor primar depistate în mun. Chișinău, 2008-2012 (%).

Prevalența prin tuberculoză s-a menținut în perioada 2008-2011 la un nivel constant, constituind 137,0-142,0 la 100 000 populație. În 2012 se determină o reducere nesemnificativă a acesteia, ajungând până la indicii de 128,4 la 100 000 populație.

Prevalența prin tuberculoză în municipiu, inclusiv în 2012, la nivel de AMT, nu depășește indicii municipali (128,4 la 100 000 populație), cu excepția AMT Botanica, cu indicii mai mari de 120,0 la 100 000 populație.

În schimb, prevalența la nivelul orașelelor și comunelor municipiului este cu mult mai sporită (la majoritatea), dar cea mai mare este în următoarele comune: CS Budești – 370,6 la 100 000 populație; CS Bubuieci – 338,2 la 100 000 populație; CS Vatra – 332,9,5 la 100 000 populație; CS Ciorescu – 326,2 la 100 000 populație; CS Ghidighici – 290,6 la 100 000 populație; CS Sângera – 287,8 la 100 000 populație; CS Băcioi – 272,2 la 100 000 populație; CS Grătiești – 268,3 la 100 000 populație.

În ultimii cinci ani, rata mortalității prin tuberculoză, în mun. Chișinău, se menține la un nivel înalt, cu indicele de 15,3 la 100 000 populație în 2012, comparativ cu 17,8 la 100 000 populație în 2008, inclusiv diagnosticarea postmortem cu rata de 18,0 la 100 000 populație în 2008, comparativ cu 15,3 la 100 000 populație în 2012.

Începând cu 2012, evoluția acestui indicator denotă o tendință de reducere a mortalității prin tuberculoză, inclusiv diagnosticată postmortem, cu indicii mortalității de 15,3 la 100 000 populație (fig. 4).

În rezultatul studiului epidemiologic al populației, s-a constatat că mai frecvent se îmbolnăvesc bărbații, ponderea cărora constituie 66,3% din numărul total de bolnavi. Cea mai înaltă pondere a morbidității revine persoanelor cu vârsta cuprinsă între 20-50 de ani (64%). Persoanele apte de muncă

(20-60 de ani) constituie 63,6% din numărul total de bolnavi. În fiecare an, din incidența cazurilor noi prin tuberculoză, până la 2,4% îi revine îmbolnăvirii studenților și 3,2% elevilor. Astfel, se constată o altă particularitate legată de întinerirea tuberculozei.

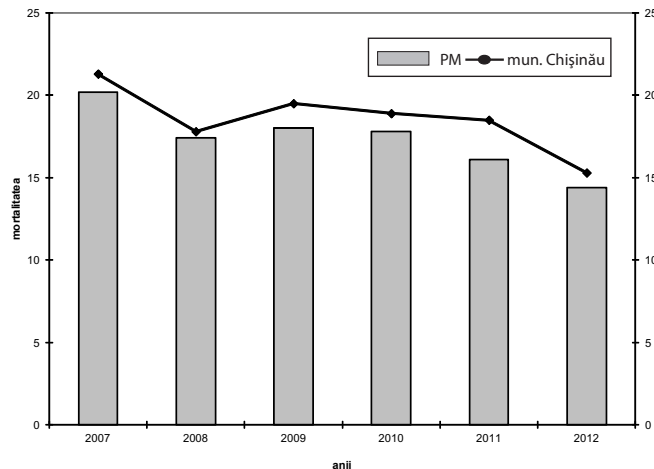


Fig. 4. Mortalitatea multianuală comparativă prin tuberculoză (RM/ mun. Chișinău), 2007-2012 la 100 mii populație.

La distribuția bolnavilor după contingente s-a constatat că predomină persoanele neîncadrate în câmpul muncii, ponderea cărora constituie 55,8%. Din cei încadrați în câmpul muncii au suportat tuberculoza 21,6%, dintre care: invalizi – 3,6%, pensionari – 7,7% și persoane fără loc de trai – 1,9%.

În ultimii 5 ani, în municipiul Chișinău, la finele anului se aflau la evidență până la 2000 de bolnavi de tuberculoză. În 2012, au rămas la evidență 1747 de pacienți în 1669 de focare, dintre care în 49% – focare cu bolnavi, care elimină micobacterii de tuberculoză (fig. 5).

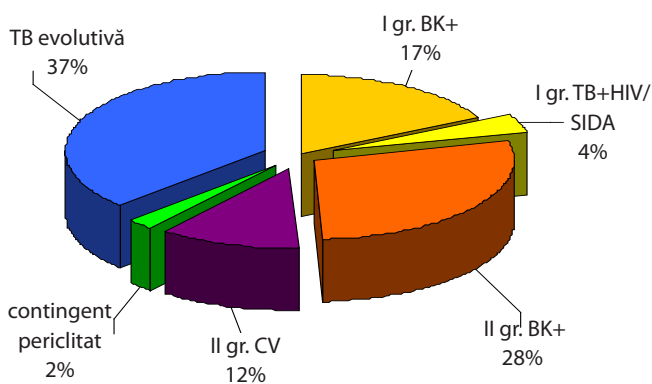


Fig. 5. Distribuția focarelor de tuberculoză, conform grupurilor de risc epidemic în mun. Chișinău, 2012 (%).

Acest fapt reflectă fenomenul acumulării bolnavilor de tuberculoză, care pot servi ca sursă de infecție pentru persoanele cu risc sporit de îmbolnăvire, inclusiv copiii aflați în focarele de tuberculoză.

Concluzii

1. Situația epidemiologică la tuberculoză în municipiul Chișinău continuă a fi nefavorabilă, ceea ce rezultă din starea social-economică deplorabilă, cu tendințe de stabilizare.

2. Mai frecvent se îmbolnăvesc de tuberculoză bărbații și persoanele apte de muncă cu vârste cuprinse între 20-60 de ani. Predomină depistarea bolnavilor cu tuberculoză preponderent prin adresare (55%).

3. Este alarmant faptul de creșterea numărului de îmbolnăviri prin tuberculoză cu forme multidrogrezistente între cazurile noi înregistrate, inclusiv și la copii. Apariția cazurilor de tuberculoză multidrogrezistentă este și cauza morbidității înalte, mortalității sporite și a ineficienței tratamentului.

References

- Ustian A, Zbanț AI, Cetulean M, ș. a. Caracteristica deceselor prin tuberculoză pulmonară în primii ani după depistare în mun. Chișinău. Analize științifice [The characteristic of mortality, caused by tuberculosis in the first years after screening in Chisinau. Scientific analysis]. Chișinău, 2005;200-203.
- Alexandru S, Ustian A, Zbanț AI, ș. a. Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice [News in etiology, pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis and nonspecific lung diseases]. Chișinău, 2008;55-59.
- Cetulean M, Ustian A, Alexandru S, ș. a. Situația epidemiologică a tuberculozei în municipiul Chișinău în anii 1955-2008. Materialele Congresului al IV^{lea} Național de Ftiziopneumologie din Republica Moldova (cu participare internațională), consacrat jubileului de 50 de ani ai Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”. Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Rezumate [The epidemiological situation of tuberculosis in Chisinau in the years 1955-2008. Materials of the IVth National Congress of Phthysiopulmonology in the Republic of Moldova (with international participation), dedicated to the 50th anniversary of the Institute of Phthysiopulmonology “Chiril Draganiuc”. News in etiology, pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis and nonspecific lung diseases. Summaries], 1-2 octombrie 2009. Chișinău, 2009;23.
- Zbanț A, Ustian A, Cetulean M, ș. a. Tendințele endemiei tuberculozei în municipiul Chișinău în ultimii 25 ani (1981-2005). Materialele conferinței științifice cu participare internațională „Actualități în ftiziopneumologie. Metode de limfologie clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, fiziologie și terapie generală” [The trends of TB endemic in Chisinau municipality for the last 25 years (1981-2005). Materials of scientific conference with international participation “Current events in phthysiopulmonology. Methods of clinical lymphology and endoecological rehabilitation in respiratory medicine, phthysiology and general therapy”]. 19-20 septembrie 2006. Chișinău, 2006;16-18.
- Zueva LP, Iafaev PH. Epidemiology. SPb, 2005;313-325.
- Medvedev Slu, Perelman MI. Tuberculosis in Russia. *Tuberculosis and vaccination*. 2002;19.

Comparative evaluation of the antibiotic sensitivity of microorganisms isolated from pathological biosubstrates

*A. Oglinda, Iu. Sinitsina

Department of Epidemiology, the Republican Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: arhanghel_mihail@yahoo.com. Manuscript received July 17, 2013, accepted September 15, 2013

Abstract

Our study aims to assess the antibiotic susceptibility of microorganisms isolated from pathological biological substrates (discharge of postoperative wounds) of the surgical patients and the microbiological monitoring of the resistance to antimicrobial preparations at the medical institutions level (Republican Clinical Hospital). As a result of the comparative analysis of the data, a causative polymorphism characteristic of suppurative – septic diseases has been revealed as well as resistant and multi-resistant strains to antimicrobial agents and the spectrum of sensitivity to antibiotics of isolated gram-positive and gram-negative microorganisms. The total share of the identified strains resistant to antibiotics has constituted 48%. The analysis of the data of quantitative estimation of the resistance prevalence and its temporary dynamics is aimed at promoting the rational use of antibiotics, control of the occurrence and spread of microbial resistance at the local level, receiving information required for the development and implementation of more effective approaches to the treatment of infections, the choice of adequate effective drugs.

Key words: microbiological monitoring, multi-resistant microorganisms, suppurative-septic diseases.

Studiul evaluării sensibilității la antibiotice a microorganismelor izolate din biosubstrate patologice

Introducere

Rezistența bacteriană la antibiotice este una din marile provocări la etapa actuală [1]. Extinderea alarmantă a rezistenței microbiene la antibiotice este determinată de diverse mecanisme de achiziționare a rezistenței la nivel molecular [2, 3]. Utilizarea necontrolată a preparatelor antimicrobiene, duce la sporirea antibioticorezistenței microbiene și diminuarea eficienței lor [4]. În cazul tratamentului infecțiilor nedocumentate microbiologic („empiric”), este importantă cunoașterea sensibilității microorganismelor izolate în cadrul IMSP în scopul alegerii preparatelor potențial active față de agenții implicați [5].

Material și metode

Studiul se bazează pe analiza retrospectivă a 4223 de tulpini de microorganisme, izolate din 3317 probe, recoltate de la pacienții cu infecții septico-purulente (ISP) din secțiile Spitalului Clinic Republican, examinate pe parcursul anilor 2010-2012; evaluarea rezultatelor microbiologice obținute și monitorizarea tendințelor de rezistență la preparatele antimicrobiene la nivel instituțional [6].

Determinarea sensibilității microorganismelor la antibiotice s-a efectuat prin metoda difuzimetrică Kirby-Bauer, folosind mediul nutritiv Muller-Hinton și rondele de antibiotice standard [6, 7, 8].

Rezultate obținute

Pe parcursul a. 2010-2012, au fost investigate bacteriologic 3317 probe de secret din plăgă cu izolarea a 4223 de tulpini de microorganisme.

În cadrul analizei rezultatelor investigațiilor bacteriologice, în funcție de biosubstratul patologic, s-a constatat că din secretul plăgii mai frecvent au fost izolate tulpini de microorga-

nisme gramnegative (55%), inclusiv familia *Enterobacteriaceae* (39,6%) și bacterii nefermentative gram negative (BNGN) – 15,4%: *P. aeruginosa* (9,8%), *Acinetobacter spp.* (5,5%).

Din familia *Enterobacteriaceae* s-au izolat frecvent *E. coli* (14,9%), *Klebsiella spp.* (8,2%), *Proteus spp.* (7,9%), *Enterobacter spp.* (4,7%), *Citrobacter spp.* (3,3%).

Din tulpinile de microorganisme grampozitive decelate (44,9%), pe primul loc se situează familia *Micrococaceae*, care constituie 24,7% (*S. aureus* – 11,7%; *S. epidermidis* – 9,1%; *S. saprophyticus* – 3,9%), după care urmează genul *Enterococcus spp.* – 16,6% și familia *Streptococcaceae* 3,6% (*Str. viridans* – 2,6%; *Str. hemolytic* gr. A, gr. B – 1,0%) (fig. 1).

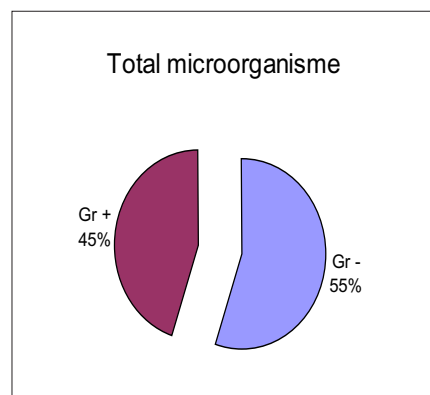


Fig. 1. Structura agenților microbieni izolați de la pacienții cu ISP.

În varietatea florei microbiene predomină *Enterococcus spp.* – 16,6% și *E. coli* – 14,9% din totalul de specii de microorganisme grampozitive și gramnegative, urmată de *S. aureus* – 11,7%, *P. aeruginosa* – 9,8%, *Klebsiella spp.* – 8,2%, *Proteus spp.* – 7,9% (fig. 2).

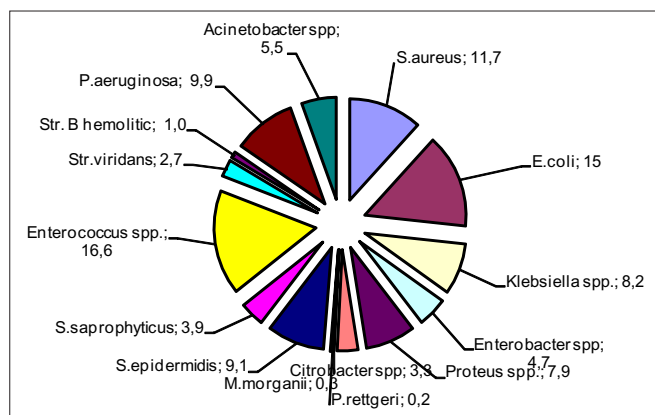


Fig. 2. Ponderea agenților microbieni izolați de la pacienții cu ISP.

O importanță deosebită prezintă cunoașterea spectrului de sensibilitate a agenților cauzali izolați [9].

Astfel, toate tulpinile izolate au fost testate în scopul determinării sensibilității la preparatele antibacteriene [10, 11, 12, 13,14].

S-a constatat faptul că ponderea generală a rezistenței tulpinilor izolate față de antibiotice a constituit 48% (fig. 3).

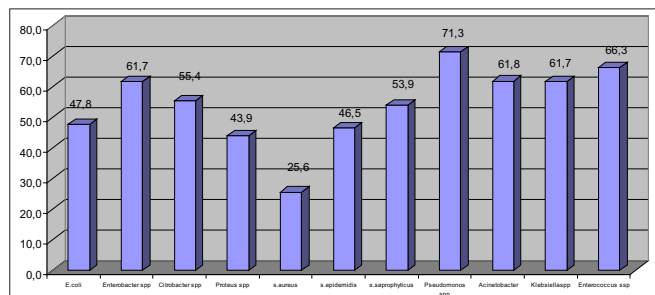


Fig. 3. Rezistența generală a microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP.

Din diagrama prezentată (fig. 3), concludem că cei mai rezistenți agenți sunt *P. aeruginosa* (71,3%), *Enterococcus spp.* (66,3%), *Acinetobacter* (61,8%), *Klebsiella spp.* (61,7%), *Enterobacter spp.* (61,7%), *Citrobacter spp.* (55,4%).

În funcție de specia agenților microbieni, cei mai sensibili față de antibiotice s-au dovedit a fi microorganismele gram- pozitive din genul *Staphylococcus*. Tulpinile de *S. aureus* au fost sensibile în 74,4% și rezistente doar în 25,6% din probe; *S. epidermidis* – sensibile în 53,5% și rezistente în 46,5%; *S. saprophyticus* – sensibile în 46,1% și 53,9% rezistente.

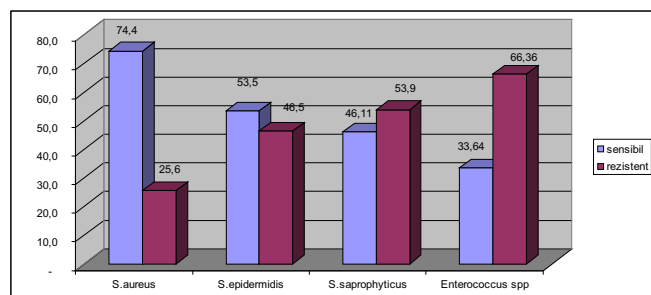


Fig. 4. Sensibilitatea/Rezistența la antibiotice a tulpinilor gram- pozitive.

Din microorganismele gram- pozitive o rezistență sporită s-a manifestat la genul *Enterococcus spp.* – 66,36% din probe (fig. 4).

Tulpinile gram- negative, decelate de la pacienții cu ISP, au prezentat o rezistență sporită – 59,4%, comparativ cu tulpinile gram- pozitive – 48,09% (din probele investigate).

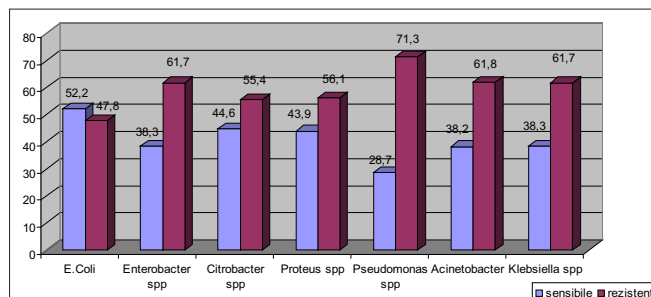


Fig. 5. Sensibilitatea/Rezistența la antibiotice a tulpinilor gram- negative.

Cele mai rezistente tulpini izolate s-au dovedit a fi: *Pseudo- monas spp.* (71,3%); *Acinetobacter* (61,8%); *Klebsiella* (61,7%); *Enterobacter spp.* (61,7%); *Citrobacter* (55,4%). Aceste tulpini au manifestat o polirezistență înaltă la 9 și mai multe antibi- otice (fig. 5).

În rezultatul studiului sensibilității tulpinilor în funcție de grupul de antibiotice, s-a constatat o rezistență mai înaltă față de peniciline (93,05%), cefalosporine (84,9%), inclusiv față de cefalosporinele de generația I – 93,9%; generația II – 84,8%; generația III – 80,4%. Totodată, trebuie de menționat faptul că sensibilitatea față de aceste grupuri de antibiotice s-a dovedit a fi doar în: 6,95%; 15,1%; 6,1%; 15,2%; 19,6%, respectiv.

Microorganismele gram- negative izolate de la pacienții cu ISP au prezentat, în majoritatea cazurilor, rezistență înaltă față de grupurile de antibiotice testate; și anume față de penici- line (92,09%), cefalosporinele de toate generațiile: generația I – 84,8%; generația II – 77,9%; generația III – 72,2%, pe când sensibilitatea față de aceste grupuri de antibiotice a fost stabilită doar în: 7,91%; 15,2%; 22,1% și 27,8%. În același context, tulpinile gram- negative studiate au manifestat sensi- bilitate mărită față de carbapeneme (96,5%) și aminoglicozide (netilmicin, amikacin – 74,6%).

În rezultatul investigațiilor microbiologice ale biosub- straturilor patologice recoltate de la pacienții cu ISP s-a constatat, că în infecțiile provocate de *Staphylococcus aureus*, preparatele de selecție sunt: doxicilina, cefazolina, cefuroxim, amikacin, imipenem, meropenem; de asemenea moxifloxacin, gentamicin, tobramicin, netilmicin, gatifloxacin, levofloxacin – preparate la care tulpinile de *S. aureus* au fost sensibile în 100% din probe (fig. 6).

În infecțiile provocate de genul *Enterococcus spp.* prepara- tele de selecție sunt glicopeptidele – vancomicina (sensi- bilitatea 95,8%).

În infecțiile provocate de *E. coli* și genul *Enterobacter spp.* preparatele de selecție sunt: netilmicin, amikacin, imipenem, meropenem (fig. 7, 8).

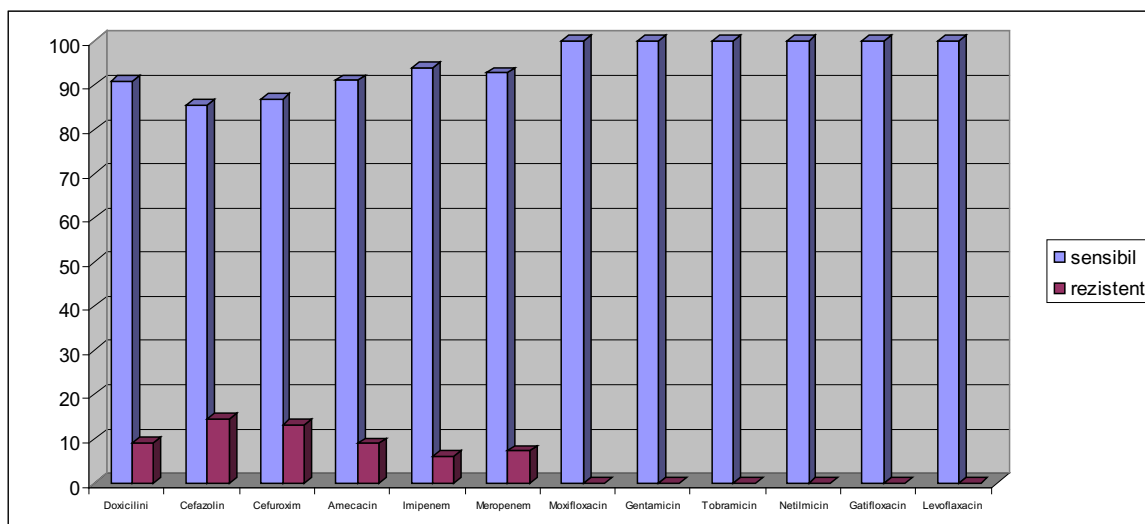


Fig. 6. Sensibilitatea tulpinilor *S. aureus* % la preparatele antimicrobiene (PAM).

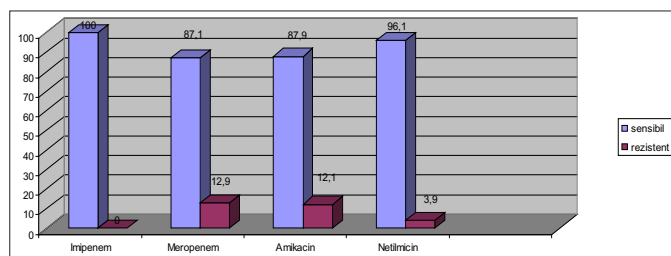


Fig. 7. Sensibilitatea tulpinilor *E. coli* la PAM.

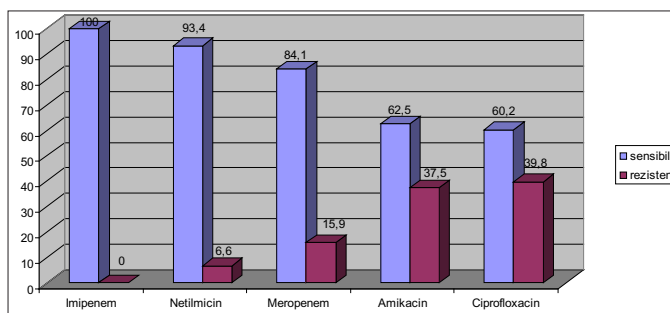


Fig. 10. Sensibilitatea tulpinilor *Citrobacter spp.* la PAM.

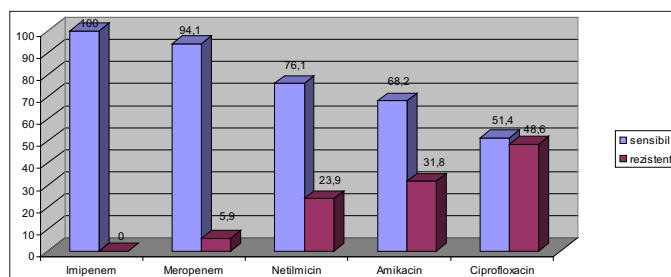


Fig. 8. Sensibilitatea tulpinilor *Enterobacter spp.* la PAM.

În infecțiile provocate de *Klebsiella spp.* preparatele de selecție sunt PAM carbapeneme: imipenem, meropenem (fig. 9).

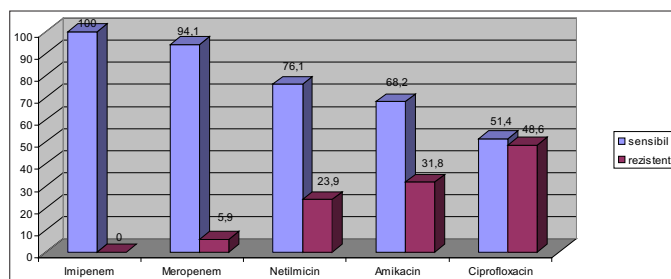


Fig. 9. Sensibilitatea tulpinilor *Klebsiella spp.* la PAM.

În cazul tulpinilor de *Citrobacter spp.* preparatele de selecție sunt: imipenem, netilmicina, meropenem, iar în cazul tulpinilor *Proteus spp.* preparatele de selecție sunt: ciprofloxacin, netilmicin, amikacin, imipenem (fig. 10, 11).

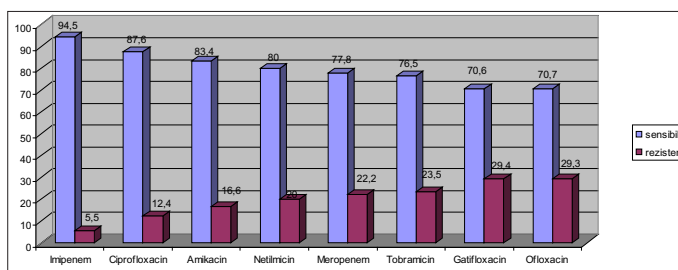


Fig. 11. Sensibilitatea tulpinilor *Proteus spp.* la PAM.

În infecțiile provocate de *P. aeruginosa* preparatul de selecție este imipenemul, iar în cazul tulpinilor de *Acinetobacter spp.* preparatele de selecție sunt: meropenem, imipenem, netilmicin, levofloxacin.

Concluzii

1. În cadrul monitoringului microflorei izolate din bio-substraturi patologice (secret de plagă) s-a constatat un poliformism etiologic specific pentru ISP.
2. În secretele din plagă predomină tulpini de microorga-

nisme gramnegative (55%), inclusiv familia *Enterobacteriaceae* (39,6%) și BNGN – 15,4%. S-au izolat frecvent *E. coli* (14,9%); *Klebsiella spp.* (8,2%); *Proteus spp.* (7,9%); *Enterobacter spp.* (4,7%); *Citrobacter spp.* (3,3%).

3. Din tulpinile de microorganisme grampozitive decelate (44,9%), pe primul loc se situează stafilococii, care constituie 24,7%, inclusiv *S. aureus* (11,7%), stafilococii coagulazonegativi (*S. epidermidis* – 9,1%; *S. saprophyticus* – 3,9%), după care urmează genul *Enterococcus spp.* – 16,6% și familia *Streptococcaceae* – 3,6% (*Str. viridans* – 2,6%; *Str. hemolitic* gr. A, gr. B – 1,0%).

4. În varietatea florei microbiene predomină *Enterococcus spp.* – 16,6% și *E. coli* – 14,9% din totalul de specii de microorganisme grampozitive și gramnegative, urmată de *S. aureus* – 11,7%; *P. aeruginosa* – 9,8%; *Klebsiella spp.* – 8,2%; *Proteus spp.* – 7,9%.

5. Ponderea generală a rezistenței tulpinilor izolate față de antibiotice a constituit 48%.

6. Cei mai rezistenți agenți sunt *P. aeruginosa* (71,3%), *Enterococcus spp.* (66,3%), *Acinetobacter* (61,8%), *Klebsiella spp.* (61,7%), *Enterobacter spp.* (61,7%), *Citrobacter spp.* (55,4%).

7. Mai sensibile față de antibiotice s-au dovedit a fi tulpinile de *S. aureus* (74,4%), comparativ cu stafilococii coagulazonegativi (*S. epidermidis* – 53,5% și *S. saprophyticus* – 46,1% din probe).

References

1. Rugină S. Infecții nosocomiale, de la concepte la practică. Strategii de monitorizare în antibioticoterapie. [Nosocomial infections, from concepts to practice. Strategies of antibiotic therapy monitoring]. Constanța: Muntenia, 2004;141.

- Cupșa A. Boli infecțioase transmisibile [Communicable infectious diseases]. Craiova: Ed. Medicală Universitară, 2007;75-76.
- Buiu Dumitru, Neagu Marian. Tratat de microbiologie clinică [A treatise on clinical microbiology]. București, 2008;409-513.
- Prisacari V. Problema infecțiilor nosocomiale [The problem of nosocomial infections]. *Curierul medical*. 2005;3:47-52.
- Rugină S. Diagnosticul microbiologic al infecțiilor nosocomiale. Infecții nosocomiale, de la concepte la practică [Microbiologic diagnosis of nosocomial infections. Nosocomial infections, from concepts to practice]. Constanța: Muntenia, 2004;117-120.
- Determination of the sensitivity of microorganisms to antibiotics (Guidelines, MUK 4.2.1890-04).
- Methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *Clin Microbiol Infect*. 2011;4:291-296.
- Ghid Național pentru aplicarea procedurilor de testare a sensibilității la antibiotice conform standardului CLSI/NCCLS. Sub coordonarea Irina Codița. [National Guide for the application of procedures of antibiotic susceptibility testing according to CLSI / NCCLS standard. Under the coordination of Irina Codița]. Bucharest, 2006.
- Ivanov DV, Krapivina IV. The etiology of nosocomial surgical infections caused by gram-negative bacteria and profile of their antibiotic resistance. *ZHMEI*. 2007;5:90-93.
- Basics of infection control. Practical guide. Second Edition: American International Health Alliance, 2003.
- Surveillance standards for antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS. 2001.
- NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Approved Standard. Seventh edition. 2000;20(1).
- NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; the twelfth informational supplement. *M100*. 2011;21(1):S11.
- Interstate program of monitoring of antibiologic resistance of microorganisms and resistance to disinfectants for 2006-2010, 02.06.2005.

Antibiotic resistance/sensitivity of the purulent septic nosocomial infections in hospitals of orthopedic and traumatological profile

*V. Prisacari, D. Spataru

Department of Epidemiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: usmfvprisacari@mail.md. Manuscript received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The study describes the antibiotic resistance of causative agents of purulent septic infections in patients of hospitals of orthopedic and traumatological profile. It includes 1269 patients from whom 2013 strains of microorganisms have been isolated. As a result of the analysis of antibiograms, a high resistance of strains to antibiotics have been detected (50.16%), including gram-negative microorganisms – 57.72% and gram-positive ones – 46.09%. A high level of antibiotic resistance has been identified in such microorganisms as *Acinetobacter* (85.72%), *E. cloacae* (71.43%), *C. diversus* (64.78%), *K. pneumoniae* (64.54%) and *P. aeruginosa* (62.78%). Depending on the antibiotic group, a higher resistance of these strains to penicillins (63.95%), cephalosporins (66.15%) and, especially, to the third generation of cephalosporins (69.35%) has been detected. Purulent septic pathology in hospitals of orthopedic and traumatological profile is of poly-etiological nature and characterized by a high resistance of the pathogen agents to antibiotics. At the same time, the sensitivity/resistance of the causative agents is very diverse, the values of which, depending on the group of antibiotics, are from 29.0 to 97.0% – sensitive, and vice versa, from 26.0 up to 98.0% – resistant. A high resistance to antibiotics has been established in gram-negative microorganisms (57.72%), including *Acinetobacter* (85.72%), *E. cloacae* (free 71.43%), *C. diversus* (64.78%), *K. pneumoniae* (64.54%), *P. aeruginosa* (62.78%), in particular, to penicillins and cephalosporins, the antibiotics widely used in medical practice. The results of the study demonstrate the need for the development and implementation of the programme on surveillance and control of microbial antibiotic resistance suitable to a medical hospital.

Key words: purulent septic infections, antibiotic resistance, microorganisms.

Antibioticorezistența/sensibilitatea în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil ortopedo-traumatologic

Actualitatea

Un interes științific și practic în controlul infecțiilor nosocomiale septico-purulente (ISPN) îl prezintă rezistența microorganismelor la preparatele chimeoterapice, fapt care tot mai frecvent impune clinicii să utilizeze antibiotice de rezervă în tratamentul infecțiilor, care sunt mult mai costisitoare și, în consecință, cresc cheltuielile pentru tratamentul pacienților [1, 2, 3, 4].

Din aceste considerente, o sarcină importantă în eficientizarea controlului infecțiilor septico-purulente nosocomiale (ISPN) constă în monitoringul microbiologic, inclusiv al antibioticorezistenței microbiene, care ar asigura medicul curant cu informație validă și completă pentru un tratament antibacterian adecvat și eficient [2, 4, 5, 6].

Material și metode

Studiul este unul transversal, bazat pe analiza retrospectivă a 2013 tulpini de microorganisme izolate de la 1269 de pacienți cu infecții septico-purulente (ISP), internați în Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie pe parcursul a 2 ani (2009-2010). Evaluarea antibioticorezistenței/sensibilității microbiene față de antibiotice a fost efectuată cu ajutorul metodei difuzimetrice cu discuri.

Rezultate și discuții

Structura etiologică a infecțiilor septico-purulente nosocomiale de profil ortopedo-traumatologic este variată. Predomină microorganismele grampozitive, care constituie 63,2% din totalul de tulpini izolate. În structura microorganismelor grampozitive, ca agenți cauzali în ISP ortopedo-traumatologice, evident, predomină microorganismele din genul *Staphylococcus* (78,14%), inclusiv *S. aureus* – 62,02%, *S. epidermidis* – 15,02% și *S. saprophyticus* – 1,10%. Din genul *Streptococcus*, care constituie 21,84% din numărul total de microorganisme grampozitive, predomină *S. faecalis* – 20,20%, urmat de *S. faecium* – 1,57% și *S. pyogenes* – 0,07%. Din grupul microorganismelor gramnegative, care constituie 35,56% din totalul de tulpini decelate de la pacienții cu ISP ortopedo-traumatologice, predomină *P. aeruginosa* – 30,02% din totalul de microorganisme gramnegative și *E. aerogenes* – 24,3%; urmate de *E. coli* – 12,30%, *Citrobacter* – 17,59%, *Proteus* – 10,06% și *Klebsiella* – 5,30%. De la 25 de pacienți cu ISP, din focarele de plagă au fost decelați fungi *C. albicans*, care constituie 1,24% din totalul de microorganisme [7].

O particularitate a agenților cauzali în ISPN o constituie rezistența înaltă față de antibiotice. Numărul total de probe de testare la antibiotice, la care au fost supuse tulpinile decelate, a constituit 28232, din care în 14072 de probe (49,84%) tulpinile decelate au manifestat sensibilitate, iar în 14160 probe (50,16%) au manifestat rezistență față de antibiotice. Un grad de rezistență mai înalt față de antibiotice s-a constatat la microorganismele gramnegative, în 57,72% din probe, iar sensibilitate – doar în 42,28% din probe. Microorganismele

grampozitive, invers, au manifestat sensibilitate în 53,91% din probe și rezistență – în 46,09% probe. O situație mai gravă se atestă în cazul fungilor, care au manifestat rezistență față de antibiotice în 93,33% din probe, și numai în 6,67% – sensibilitate (fig. 1).

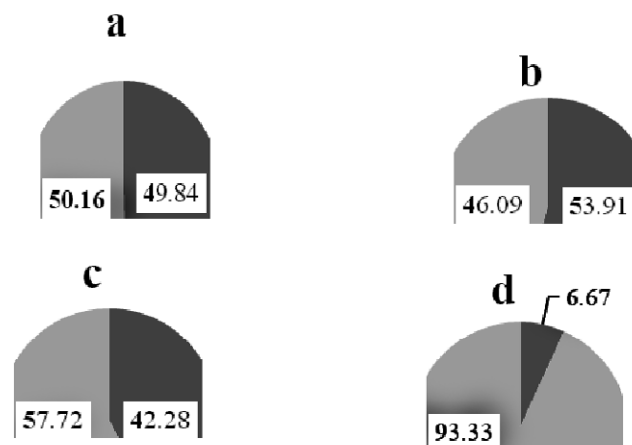


Fig.1. Sensibilitatea/rezistența tulpinilor decelate de la pacienții cu ISP în staționările de profil ortopedo-traumatologic: a) generală; b) microorganisme grampozitive; c) microorganisme gramnegative; d) fungi.

Un element important pentru practica medicală este cunoașterea spectrului de sensibilitate/rezistență în funcție de specia microorganismelor. Conform datelor obținute (tab. 1), s-a constatat că din grupul microorganismelor grampozitive sensibilitate mai înaltă față de antibiotice se observă la tulpinile din genul *Staphylococcus*, inclusiv, tulpinile de *S. aureus*, care în 58,50% probe au manifestat sensibilitate la diferite antibiotice, cele de *S. saprophyticus* – în 49,12% și cele de *S. epidermidis* – în 48,82% probe. Și viceversa, rezistență față de antibiotice tulpinile date au manifestat în 41,50%, 50,88% și 51,18% probe, respectiv. Așadar, din acest grup de microorganisme o rezistență sporită față de antibiotice manifestă *S. epidermidis*. Din microorganismele de gen *Streptococcus*, o rezistență ridicată față de antibiotice au manifestat tulpinile de *E. faecalis* (54,7%) și tulpinile de *E. faecium* – 76,20% probe.

Referitor la microorganismele gramnegative s-a observat, că practic toate speciile de microorganisme din acest grup prezintă rezistență sporită față de majoritatea antibioticelor, și invers, sensibilitate redusă. De exemplu, tulpinile de *C. diversus* au manifestat rezistență față de antibiotice în 64,78% din probe, cele de *K. pneumoniae* – în 64,54%, *P. aeruginosa* – 62,78%, *E. aerogenes* – 56,76%, *P. mirabilis* – 54,78%, *P. vulgaris* – 52,25%, *E. coli* – 46,98%. În rezultatul analizei antibioticogramelor microorganismelor decelate s-a constatat un grad diferit de sensibilitate/rezistență a acestora, astfel 40,7% din tulpini au manifestat sensibilitate numai la 1-5 antibiotice, 32,8% - la 6-10 antibiotice și numai 21,3% din tulpini au fost sensibile la un spectru mai larg de antibiotice

Tabelul 1

Sensibilitatea/rezistența la antibiotice a microorganismelor decelate de la pacienți cu ISP în staționarul de profil ortopedo-traumatologic

Grupul	Specia	Nr. de tulpini decelate	Nr. de testări* la antibiotice	Inclusiv nr. probe			
				Sensibile		Rezistente	
				abs.	%	abs.	%
Grampozitive	<i>S. aureus</i>	789	11660	6820	58,50	4840	41,50
	<i>S. epidermidis</i>	191	2775	1355	48,82	1420	51,18
	<i>S. saprophyticus</i>	14	171	84	49,12	87	50,88
	<i>E. faecalis</i>	257	3682	1668	45,30	2014	54,70
	<i>E. faecium</i>	20	374	89	23,80	285	76,20
	<i>S. pyogenes</i>	1	13	4	30,76	9	69,24
Total m-o grampozitive		587	18586	10020	53,91	8566	46,09
Gramnegative	<i>E. coli</i>	88	1192	632	53,02	560	46,98
	<i>E. aerogenes</i>	174	2329	1007	43,24	1322	56,76
	<i>E. cloacae</i>	1	14	4	28,57	10	71,43
	<i>Kl. pneumoniae</i>	31	423	150	35,46	273	64,54
	<i>P. aeruginosa</i>	215	2823	1051	37,22	1772	62,78
	<i>P. vulgaris</i>	52	668	319	47,75	349	52,25
	<i>P. mirabilis</i>	20	261	118	45,22	143	54,78
	<i>C. freundii</i>	39	518	280	54,05	238	45,95
	<i>C. diversus</i>	87	1221	430	35,22	791	64,78
	<i>Kl. oxytoca</i>	7	94	52	55,32	42	44,68
	<i>Acinetobacter</i>	2	28	4	14,28	24	85,72
Total m-o gramnegative		337	9571	4047	42,28	5524	57,72
Fungi	<i>C. albicans</i>	25	75	5	6,67	70	93,33
Total		936	28232	14072	49,84	14160	50,16

* Un test corespunde unui disc cu antibiotic.

Tabelul 2

Sensibilitatea/rezistența și polirezistența microorganismelor decelate de la pacienți cu ISPN în staționarul de profil ortopedo-traumatologic

Grupul de micro-organisme	Indicii	Nr. tulpini decelate	Inclusiv										Inclusiv poli-rezistente	
			Sensibile la					Rezistente la						
			1-5 antibiotice	6-10 antibiotice	11-15 antibiotice	16-20 antibiotice	Toate antib. testate	1-5 antibiotice	6-10 antibiotice	11-15 antibiotice	16-20 antibiotice	Toate antib. testate	Abs	%
			Grampozitive	Abs	1272	424	428	331	28	40	528	418	250	15
%	100,0	33,3		33,6	26,0	2,20	3,14	41,50	32,8	19,7	1,2	1,7		
Gramnegative	Abs	716	392	234	70	-	15	216	272	207	1	5	485	67,73
	%	100,0	54,7	32,7	9,8	-	2,2	30,4	38,1	28,9	0,1	0,5		
Fungi		25	3	-	-	-	-	3	-	-	-	22	22	88,0
Total	Abs	2013	819	662	401	28	56	747	690	457	16	47	1211	60,15
	%	100,0	40,7	32,8	19,9	1,4	2,8	37,2	34,3	22,7	0,8	2,3		

Tabelul 3

Clasificarea tulpinilor de microorganisme decelate de la pacienții cu ISP în staționarul de profil ortopedo-traumatologic

Indicii	Tulpini sensibile la toate antibioticele	Tulpini ce au manifestat rezistență față de antibiotice			Total
		1-5 Antibiotice	6-10 Antibiotice	11-32 Antibiotice	
Abs	56	747	690	520	2013
%	2,80	37,10	34,27	25,83	100,0
Clasificarea tulpinilor	habituale	habituale	potențial spitalicești	spitalicești	

(de la 11 până la 20). Totodată, menționăm faptul că 2,8% din tulpini s-au dovedit a fi sensibile față de toate antibioticele testate (tab. 2). Și invers, din toate tulpinile cuprinse în studiu, 37,2% s-au dovedit a fi rezistente la 1-5 antibiotice, 34,3% – la 6-10 antibiotice, 23,5% – de la 11 până la 20 de antibiotice, iar 2,3% din tulpini au manifestat rezistență față de toate antibioticele cuprinse în studiu. Luând în considerație gradul de sensibilitate/polirezistență a tulpinilor, conform clasificării propuse de V. Prisacari ș. a. (2009) [8], 39,9% din ele pot fi clasificate ca fiind habituale, 34,27% – potențial spitalicești și 25,83% – ca tulpini spitalicești (tab. 3).

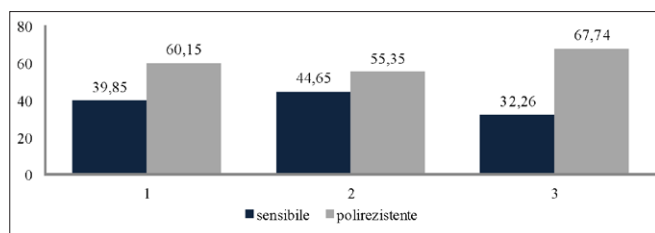


Fig. 2. Sensibilitatea/polirezistența tulpinilor decelate de la pacienții cu ISP față de antibiotice: 1 – generală; 2 – grampozitive; 3 – gramnegative.

Așadar, polirezistente la antibiotice sunt definite microorganismele rezistente la 6 și mai multe antibiotice, iar din studiul nostru reiese că 60,15% din totalul de tulpini decelate de la pacienții cu ISP pot fi considerate polirezistente la antibiotice și numai 39,8% – sensibile (tab. 2, fig. 2). O polirezistență mai semnificativă este caracteristică pentru microorganismele gramnegative – 67,73%, în timp ce din grupul de microorganisme grampozitive numai 55,34% s-au dovedit a fi polirezistente (fig. 3). Din microorganismele grampozitive polirezistență sporită se observă la tulpinile de *E. faecium* (80,0%), *E. faecalis* (73,34%), și *S. epidermidis* (62,82%), iar din cele gramnegative polirezistență ridicată este caracteristică, practic, pentru toate tulpinile de microorganisme, în special pentru *C. diversus* (75,86%), *P. aeruginosa* (74,88%), *K. pneumoniae* (74,19%) și *P. mirabilis* (70,0%) (tab. 2, fig. 3).

Analiza sensibilității/rezistenței tulpinilor de microorganisme decelate de la pacienții ortopedo-traumatologici cu ISP, în funcție de grupul de antibiotice, a constatat că, la general, ea este foarte variată și constituie de la 29,0 până la 97,0% – sensibile, și invers, de la 26,0 până la 98,0% – rezistente. Rezistență înaltă au manifestat față de sulfamide (70,77%),

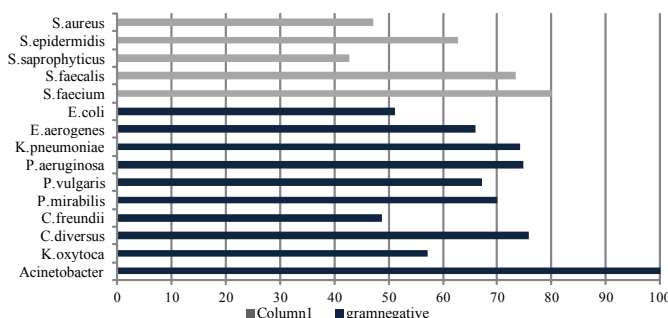


Fig. 3. Polirezistența față de antibiotice la diferite specii de microorganisme – principali agenți cauzali în ISP de profil ortopedo-traumatologic.

cefalosporine (66,15%), inclusiv cefalosporine de generația I (57,25%), cefalosporine de generația II (65,89%), cefalosporine de generația III (69,35%), cefalosporine de generația IV (66,55%), peniciline (63,95%), macrolide (63,33%). Sensibile față de aceste antibiotice au fost, respectiv, 29,23%, 33,85%, 42,75%, 34,11%, 30,65%, 33,45%, 36,05%, 36,67%. O sensibilitate mai înaltă tulpinile decelate au prezentat față de următoarele grupuri de antibiotice: carbapeneme 97,0%, glicopeptide 74,12%, tetraciline 69,35%, aminoglicozide 66,58%, chinolone 65,92%, fluorochinolone 52,44%, fencoli 51,76% (fig. 4).

Microorganismele gramnegative au manifestat rezistență înaltă față de cefalosporine de generația I și II (84,90% și 82,95%, respectiv), peniciline (82,53%), cefalosporine generația III (77,65%), macrolide (76,20%) și tetraciline (66,67%). Sensibile s-au dovedit a fi față de carbapeneme (97,20%), aminoglicozide (67,18%), glicopeptide (58,82%), chinolone (55,20%) și fluorochinolone (54,0%) (tab. 4).

Microorganismele grampozitive au manifestat rezistență înaltă față de sulfamide (71,05%), macrolide (63,20%), cefalosporine generația II, III și IV (53,97%, 60,32 și 54,54%, respectiv), peniciline (54,95%), fluorochinolone (52,66%), și invers, sensibilitate înaltă aceste tulpini au manifestat față de carbapeneme (94,73%), glicopeptide (74,40%), chinolone (72,45%), tetraciline (69,82%), aminoglicozide (65,18%), cefalosporine I generație (53,77%), fencoli (51,93%) (tab. 4).

Rezultatele studiului asupra sensibilității/rezistenței tulpinilor decelate de la pacienții ortopedo-traumatologici cu ISP, în funcție de specia microorganismului și tipul antibioticului, prezintă un interes sporit. Spre exemplu, *S. aureus* manifestă

Tabelul 4

Sensibilitatea/rezistența tulpinilor de microorganisme decelate de la pacienții cu ISP, în funcție de grupul antibioticilor

Grupul antibioticilor	Microorganisme grampozitive				Microorganisme gramnegative				Total	
	S		R		S		R		S	R
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	%	%
Peniciline	973	45,05	1187	54,95	183	17,47	864	82,53	36,05	63,95
Cefalosporine gen I	670	53,77	576	46,23	75	15,10	422	84,90	42,75	57,25
Cefalosporine gen II	313	46,03	367	53,97	81	17,05	394	82,95	34,11	65,89
Cefalosporine gen III	920	39,68	1398	60,32	565	22,35	1962	77,65	30,65	69,35
Cefalosporine gen IV	40	45,46	48	54,54	150	31,25	330	68,75	33,45	66,55
Total cefalosporine	1943	44,85	2389	55,15	871	21,88	3108	78,12	33,85	66,15
Carbapeneme	54	94,73	3	5,27	625	97,20	18	2,80	97,0	3,0
Macrolide	772	36,80	1326	63,20	5	23,80	16	76,20	36,67	63,33
Aminoglicozide	1498	65,18	769	34,82	1306	67,18	638	32,82	66,58	33,42
Glicopeptide	732	74,40	252	25,60	10	58,82	7	41,18	74,12	25,88
Chinolone	1778	72,45	676	27,55	824	55,20	669	44,80	65,92	34,08
Fluorochinolone	9	47,36	10	52,66	34	54,0	29	46,0	52,44	47,56
Tetraciline	1129	69,82	488	30,18	7	33,33	14	66,67	69,35	30,65
Fenicoli	442	51,93	409	48,07	0	0	3	100,0	51,76	48,24
Sulfamide	146	28,50	366	71,50	6	75,0	2	25,0	29,23	70,77
Rifampicine	453	50,67	441	49,33	2	40,0	3	60,0	50,61	49,39
Total antibiotice	9930	54,42	8318	45,58	3873	41,66	5422	58,34	50,11	49,89

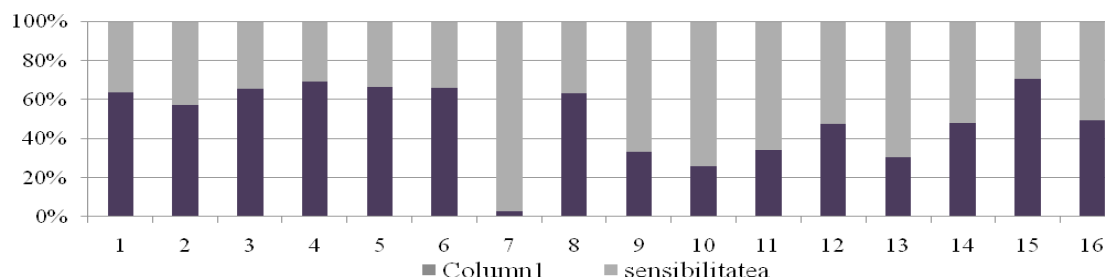


Fig. 4. Sensibilitatea/rezistența tulpinilor de microorganisme decelate de la pacienții ortopedo-traumatologici cu ISP față de diverse grupuri de antibiotice.

1. peniciline; 2. cefalosporine I generație; 3. cefalosporine II generație; 4. cefalosporine III generație; 5. cefalosporine IV generație; 6. total cefalosporine; 7. carbapeneme; 8. macrolide; 9. aminoglicozide; 10. glicopeptide; 11. chinolone; 12. fluorochinolone; 13. tetraciline; 14. fenicoli; 15. sulfamide; 16. rifampicine.

rezistență mai înaltă față de peniciline – 52,40%, cefalosporine generația III (54,53%), macrolide (54,92%), fluorochinolone (100,0%), sulfamide (71,50%), iar sensibilitate mai înaltă față de cefalosporine de I generație (74,75%), cefalosporine de generația II (57,15%), cefalosporine generația IV (55,0%), carbapeneme (96,66%), aminoglicozide (71,52%), glicopeptide (73,13%), chinolone (76,76%), tetraciline (72,82%), rifampicine (60,14%). Din grupul cefalosporinelor, tulpinile de *S. aureus* s-au dovedit a fi mai sensibile față de cefazolină (74,75%), cefuroxim (66,66%), din grupul aminoglicozidelor –

față de tobramicină (81,34%), ampicilină (93,93%), netilmicină (100,0%), din chinolone – față de ofloxacină (84,58%), din tetraciline – față de doxacilină (90,27%) (fig. 5A).

Tulpinile de *S. epidermidis* (fig. 5B) au manifestat sensibilitate sporită față de antibioticele din clasa carbapenemelor (71,43%); aminoglicozide (60,82%), inclusiv față de tobramicină (78,58%), ampicilină (84,2%), netilmicină (87,5%); glicopeptide (69,53%); chinolone (65,86%), inclusiv față de ofloxacină (74,22%); fluorochinolone (55,56%), inclusiv față de gatifloxacină (100,0%); tetraciline (67,2%). Și invers, o re-

zistență sporită tulpinile de *S. epidermidis* au prezentat-o față de peniciline (61,95%), grupul cefalosporinelor (61,20%), macrolide (74,24%), fenicoli (64,84%) și rifampicine (54,14%).

Tulpinile de *E. faecalis* (fig. 5C) s-au evidențiat printr-o sensibilitate înaltă față de aminoglicozide (57,45%), glicopeptide (80,88%), chinolone (57,28%), tetraciline (64,86%) și fenicoli (61,5%). Față de restul grupurilor de antibiotice (11 la număr) au prezentat rezistență sporită.

Tulpinile de *E. faecium* au prezentat rezistență înaltă față de majoritatea grupurilor de antibiotice, cu excepția glicopeptidelor față de care 90,0% din tulpinile izolate s-au dovedit a fi sensibile (fig. 5D).

Privitor la microorganismele gramnegative din studiul nostru (fig. 6) reiese că tulpinile de *E. aerogenes*, *Kl. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, genul *Proteus* și *Citrobacter* manifestă rezistență înaltă față de majoritatea antibioticelor luate în studiu. Cel mai înalt grad de rezistență față de antibioticele

cercetate a fost depistat la tulpinile de *P. aeruginosa*. Din 40 de tipuri de antibiotice, la care au fost cercetate la sensibilitate/rezistență, față de 29, ele au manifestat rezistență sporită. Față de 10 tipuri de antibiotice (cefalotină, cefamandol, cefixim, eritromicină, canamicină, pefloxacină, tetracilină, doxacilină, levomicetină, rifampicină), rezistența s-a dovedit a fi de 100%. Tulpinile de *P. aeruginosa* s-au dovedit a fi sensibile față de carbapeneme (imipinem), aminoglicozide (tobramicină, netilmecină), glicopeptide (vancomicină), chinolone (ofloxacină), fluorochinolone (gatifloxacină), sulfamide (cotrimoxazol) față de care probele sensibile au constituit mai bine de 50% (fig. 6 D).

La fel, un nivel înalt de rezistență față de antibiotice prezintă și tulpinile de *K. pneumoniae* (fig. 6C), care s-au dovedit a fi foarte rezistente față de peniciline (93,18%), cefalosporine de I și a II generație (100,0%), cefalosporine de a III generație (85,22%), cefalosporine de a IV generație (88,30%) și sulfa-

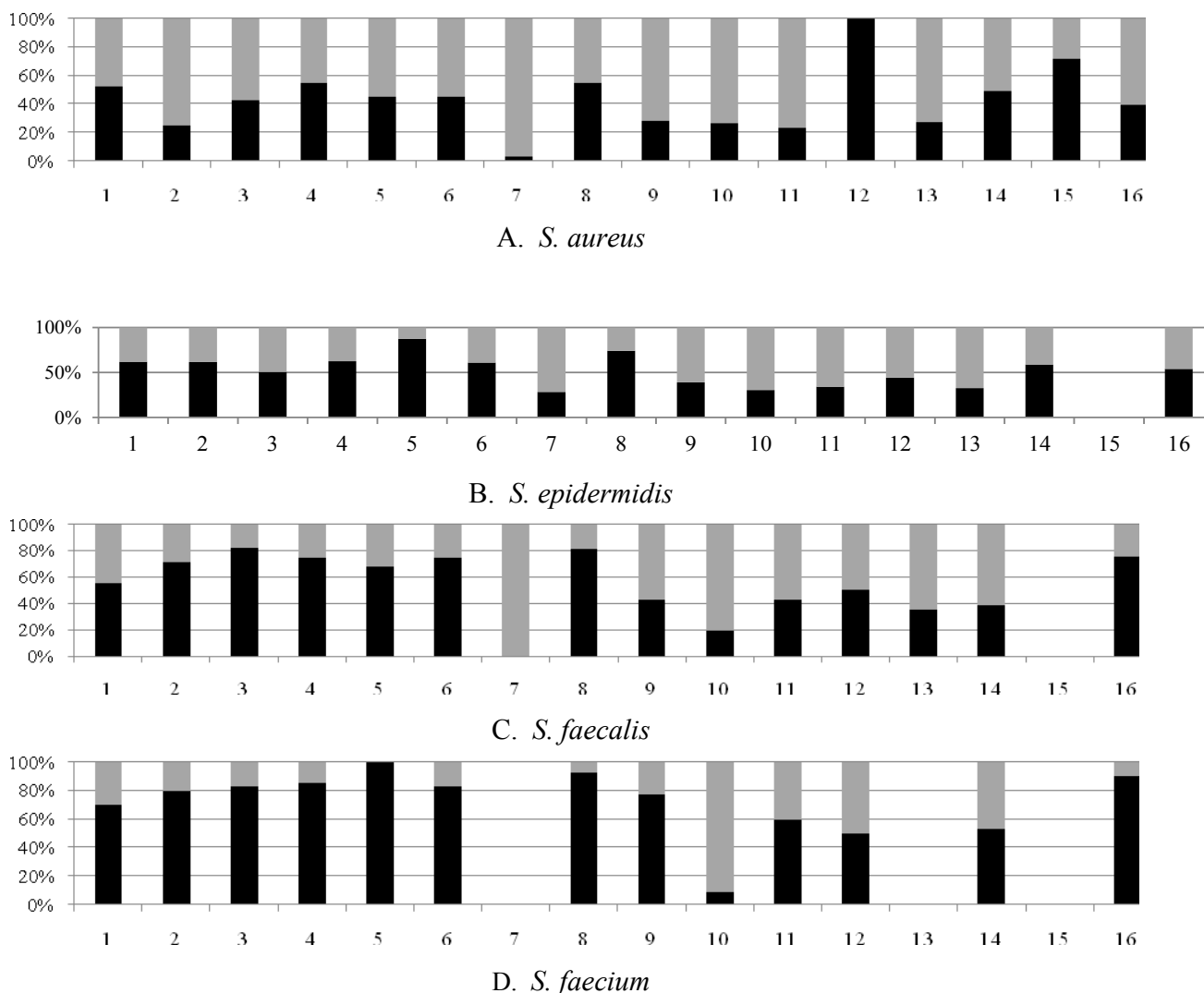


Fig.5. Sensibilitatea/rezistența microorganismelor grampozitive în funcție de tipul microorganismelor.

A. *S. aureus*; B. *S. epidermidis*; C. *S. faecalis*; D. *S. faecium* și grupul antibioticului: 1. peniciline; 2. cefalosporine I generație; 3. cefalosporine II generație; 4. cefalosporine III generație; 5. cefalosporine IV generație; 6. total cefalosporine; 7. carbapeneme; 8. macrolide; 9. aminoglicozide; 10. glicopeptide; 11. chinolone; 12. fluorochinolone; 13. tetraciline; 14. fenicoli; 15. sulfamide; 16. rifampicine.

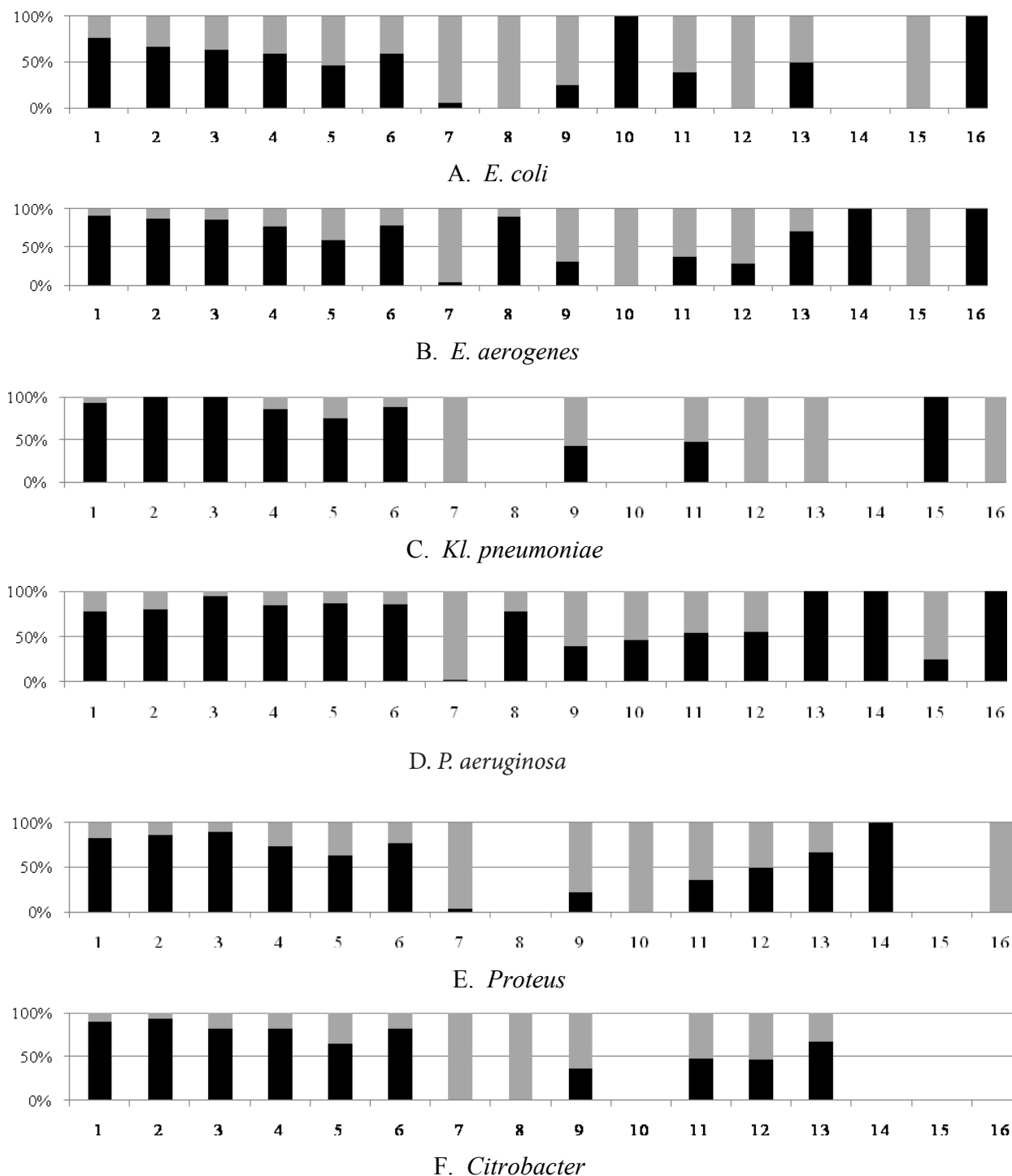


Fig. 6. Sensibilitatea/rezistența microorganismelor gram pozitive în funcție de tipul microorganismelor.

A. *E. coli*; B. *E. aerogenes*; C. *Kl. pneumoniae*; D. *P. aeruginosa*; E. *Proteus*; F. *Citrobacter* și grupul antibioticului: 1. peniciline; 2. cefalosporine I generație; 3. cefalosporine II generație; 4. cefalosporine III generație; 5. cefalosporine IV generație; 6. total cefalosporine; 7. carbapeneme; 8. macrolide; 9. aminoglicozide; 10. glicopeptide; 11. chinolone; 12. fluorochinolone; 13. tetraciline; 14. fenicoli; 15. sulfamide; 16. rifampicină.

mide (100,0%). Și, invers, sensibile față de aminoglicozide (58,33%), chinolone (53,45%), fluorochinolone (100,0%), tetraciline (100,0%) și rifampicine (100,0%). Variația de sensibilitate/rezistență a acestor tulpini fiind foarte înaltă.

Prezintă interes tulpinile de *E. aerogenes* (fig. 6B), care manifestă rezistență înaltă față de peniciline (90,45%), grupul

cefalosporinelor (78,05%), macrolide (90,0%), tetraciline (70,0%), fenicoli (100,0%) și rifampicine (100,0%). Sensibile tulpinile de *E. aerogenes* au fost față de următoarele grupuri de antibiotice: carbapeneme (96,25%), aminoglicozide (69,28%), glicopeptide (100,0%), chinolone (62,26%), fluorochinolone (71,42%) și sulfamide (100,0%).

Tulpinile de genul *Proteus* și *Citrobacter* (fig. 6E, F) prezintă particularități asemănătoare, rezistență înaltă aceste tulpini au manifestat față de peniciline (82,44 și 89,26%, respectiv), grupul cefalosporinelor (76,90 și 81,50%), fluorochinolone (50,0 și 53,85%), tetracicline (75,0 și 66,67%). Sensibile tulpinile de *Proteus* și *Citrobacter* s-au dovedit a fi față de carbapeneme (96,82% și 99,13%, respectiv), aminoglicozide (78,40 și 63,42%) și chinolone (64,62 și 52,50%).

Din microorganismele gramnegative *E. coli* (fig. 6A) a manifestat un nivel mai scăzut de rezistență față de antibiotice. Tulpinile de *E. coli* au manifestat sensibilitate înaltă față de 14 tipuri de antibiotice (impinim – 95,0%, tobramicină – 85,71%, ampicilină – 85,54%, netilmecină – 77,94%, lincomicină, gatifloxacină, levofloxacină, cotrimoxazol - câte 100,0% ș.a.). Totodată, ele s-au dovedit a fi rezistente față de ampicilină – 94,74%, amoxicilină – 72,06%, azlocilină – 87,50%, ticarcilină 76,93%, cefalexină, cefamandol, vancomicină și rifampicină – câte 100,0% ș.a.

Concluzii

Patologia septico-purulentă în staționarul ortopedo-traumatologic poartă un caracter poli etiologic și rezistență înaltă a agenților cauzali față de antibiotice. Totodată, sensibilitatea/rezistența agenților cauzali este foarte variată, valorile cărora în funcție de grupul antibioticului constituie de la 29,0 până la 97,0% – sensibile, și invers, de la 26,0 până la 98,0% – rezistente. Rezistență sporită față de antibiotice s-a constatat la microorganismele gramnegative (57,72%), inclusiv *Acinetobacter* (85,72%), *E. cloacae* (71,43%), *C. diversus* (64,78%), *K. pneumoniae* (64,54%), *P. aeruginosa* (62,78%), în special față de peniciline și cefalosporine, antibiotice frecvent utilizate în practica medicală. Rezultatele studiului demonstrează

necesitatea elaborării și implementării unui program de supraveghere și control a antibioticorezistenței microbiene adecvat staționarului medical.

References

- Ivan A. Antibioticorezistența antibacteriană – problemă majoră de sănătate populațională, mereu actuală [Bacterial antibiotic resistance, a major problem of public health, is always in the spotlight]. *Revista medico-chirurgicală*. 2002;1:31-32.
- Prisacari V. Problema infecțiilor nosocomiale [The problem of nosocomial infections]. *Curierul medical*. 2005;3:47-52.
- Prisacari V, Leu E. Antibioticorezistența microorganismelor în infecțiile septico-purulente de profil neurochirurgical [Microorganisms' antibiotic resistance in the septic-purulent infections of neurosurgical profile]. *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”* [Scientific annals of the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy]. Vol 2. Chisinau, 2008;23-29.
- Titov LP, Gorbunov VA, Ermakova TS, et al. Natsionalnaya sistema monitoringa antibiotikorezistentnosti vozbuditeley gnoino-septicheskikh infektsii i potrebleniya antibiotikov v LPO [National system for monitoring antimicrobial resistance of septic infections and the consumption of antibiotics in health care facilities]. *M.*, 2006;78.
- Prisacari V, Stoleicov S. Particularități epidemiologice și etiologice în osteita posttraumatică [Epidemiological and etiological peculiarities of post traumatic osteitis]. *Buletinul AȘM. Științe medicale* [Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences]. 2006;3(7):261-270.
- Prisacari V, Leu E. Structura etiologică în infecțiile septico-purulente neurochirurgicale [Etiological structure of purulent septic neurosurgical infections]. *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”* [Scientific annals of the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy]. Vol. 2. Chisinau, 2008;17-23.
- Prisacari V, Spătaru D. Structura agenților cauzali în infecțiile septico-purulente de profil traumatologic [Structure of causative agents in septic-purulent infections of traumatology profile]. *Anale științifice ale USMF Nicolae Testemițanu* [Scientific annals of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy]. Vol. 2. Chisinau, 2012;19-25.
- Prisacari VI, Zapukhlykh GV, Leu EL. Epidemiologicheskie osobennosti vntribolinichinykh neirokhirurgicheskikh infektsii [Epidemiological features of intrahospital neurosurgical infections]. *Meditinskii almanakh* [Medical almanac]. 2009;2(7):63-68.

Method of treatment of viral hepatitis C in children with contraindications to standard antiviral therapy

C. Spinu, *I. Spinu, S. Bologa

National Centre of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: ispinu@cnspl.md. Manuscript received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The purpose of the work consists in obtaining the methods of treatment of chronic viral hepatitis C even in a situation when the patients have contraindications to the administration of standard antiviral therapy, and in improving the biochemical parameters and reducing the duration of hospitalization of the children with chronic viral hepatitis C. The presented materials demonstrate the effectiveness of an original method of treatment of viral hepatitis C in the case of high cytolysis associated with unbalanced diabetes, renal decompensation, non-viral autoimmune diseases, epilepsy and other diseases, which have contraindications to the administration of antiviral therapy. The basic therapy has been supplemented by the national phytopreparation Pacovirin in capsules with antiviral, immunomodulatory, antioxidant and interferonogenic activity. The efficacy of Pacovirin has been assessed on the basis of clinical, virological, immunological and biochemical indices. At the same time the analysis and evaluation of the results in the context of modern literature sources concerning the treatment of chronic hepatitis C in children with contraindications to standard antiviral therapy has been performed. The obtained results demonstrate an increased effectiveness of the treatment that is manifested by more rapid normalization of clinical and laboratory indices.

Key words: viral hepatitis, Pacovirina, immunomodulators.

Metodă de tratament al hepatitei virale C la copiii cu contraindicații la tratamentul standard antiviral

Introducere

Este cunoscută metoda completă de tratament al hepatitei virale C cronice (HCVC) la copii, care presupune spitalizarea pacientului cu respectarea regimului igienico-dietetic (regim de salon, dieta nr. 5 după Pevzner), tratamentul hepatoprotector (silimarină, fosfolipide esențiale, legalon, acid ursodezoxiholic), terapia de dezintoxicare la indicații clinice (administrarea i/v a soluțiilor fiziologice, a glucozei, hepasolului etc.) și de corecție a proceselor metabolice (vitamine C, B₁, B₆, B₁₂) [1, 2, 3].

În faza de replicare a VHC se recomandă un tratament antiviral cu administrarea interferoanelor [4, 5, 6] inclusiv Interferon alfa 2α și β standard sau pegilate cu acțiune imunomodulatoare și antivirală în combinație cu ribavirină, pe o durată de 12 luni. Însă aceste remedii sunt foarte costisitoare și provoacă dezvoltarea reacțiilor adverse, ceea ce limitează aplicarea lor în practică pentru majoritatea pacienților, mai ales a celor de vârstă mică. Concomitent cu interferoanele în practica medicală precedentă, la copii au fost utilizate remedii cum ar fi nucleinatul de sodiu, lamivudina, care s-au dovedit a fi puțin eficiente și actualmente nu mai sunt aplicate.

Dezavantajele acestei metode constau în eficacitatea joasă a preparatelor antivirale, fiind contraindicate în cazul nivelului înalt de citoliză, totodată, acest tratament nu rezolvă problemele terapeutice ce stau în fața medicului, și anume, stoparea sau diminuarea activității procesului hepatic și prevenirea evoluției hepatitei spre ciroză. Pe de altă parte, copiii cu HVC cronică și maladii asociate cum ar fi diabetul zahărat dezechilibrat, patologiile decompensate renale, maladiile autoimune non-virale, epilepsia etc., care sunt contraindicate la administrarea terapiei antivirale cu remedii din clasa interferoanelor, recomandată de protocoalele internaționale, sunt lipsiți de posibilitatea efectuării unui tratament etio-patogenetic antiviral. Nu întotdeauna este obținută normalizarea indicilor biochimici și regresarea viremiei HVC.

Esența studiului efectuat constă în suplimentarea terapiei de bază cu remedii autohton Pacovirina în capsule cu efect antiviral, imunomodulator, antioxidant, interferonogen [7, 8, 9]. Scopul lucrării constă în obținerea unei metode de tratament al hepatitei virale C cronice chiar și într-o situație de citoliză înaltă, și maladii asociate, cum ar fi diabetul zahărat dezechilibrat, patologiile renale decompensate, maladiile autoimune non-virale, epilepsia etc., care au contraindicații la administrarea terapiei antivirale cu ameliorarea indicilor biochimici și micșorarea duratei de spitalizare a copiilor cu HVC cronică.

Material și metode

Pentru aprobarea metodei propuse de tratament al HVC cronice la copii în baza Clinicii de Hepatologie pediatrică a IMSP SCRC „Em. Coșaga” au fost efectuate investigații clinice, paraclinice, imunologice, virusologice cu determinarea genotipului VHC, ARN VHC cantitativ prin PCR, gradului de

fibroză prin metoda de elastografie la copii cu HCVC. Studiul a fost realizat randomizat prin metoda simplu-orb [7, 8, 9].

Astfel, au fost selectați 17 bolnavi cu HVC cronică activă, grad mediu și înalt de activitate, cu vârstele cuprinse între 3-17 ani, care sufereau de boli metabolice cronice (diabet zahărat), și aveau contraindicații la tratamentul standard antiviral. Acestui grup de bolnavi li s-a inițiat tratamentul tradițional, care include respectarea regimului igienico-dietetic (regim de salon, dieta nr. 5 după Pevzner), tratament hepatoprotector (silimarină, fosfolipide esențiale, legalon, acid ursodezoxiholic), terapie de dezintoxicare la indicații clinice (administrarea i/v a soluțiilor fiziologice, a glucozei, hepasolului etc.) și de corecție a proceselor metabolice (vitamine C, B₁, B₆, B₁₂), suplimentat cu Pacovirina (capsule), care a fost administrată timp de 3 luni în doze de 50 mg de 2 ori/zi *per os* și Ribavirina în doză 10 mg/kg/corp în 24 de ore în același interval de timp.

În lotul martor (n = 17), bolnavii au fost selectați conform acelorași criterii, în așa fel ca grupurile să fie comparabile. În cadrul acestui grup, Pacovirina a fost substituită cu Placebo, aplicată conform aceleiași scheme. În rest, tratamentul a fost identic celui aplicat pacienților din lotul experimental.

Rezultatele comparării metodei de tratament a HVC cronice la copii cu diabet zahărat, propuse de noi cu cea mai apropiată soluție (metoda tradițională) au fost analizate la finele tratamentului, după 3 luni.

Rezultate obținute

Evaluarea comparativă a semnelor clinice de bază la copiii bolnavi cu HVC cronică tratați cu Pacovirină este prezentată în tabelele 1 și 2.

Analiza și evaluarea prealabilă a datelor prezentate în tabelele 1, 2 demonstrează că administrarea preparatului Pacovirină a avut o acțiune benefică asupra evoluției principalelor semne clinice după tratament. În special, merită atenție evoluția slăbiciunii generale, care a dispărut la 5 bolnavi din 11, sindromul dolo în hipocondrul drept, care a dispărut la 6 copii bolnavi din 9 și inapetența care a dispărut la 8 bolnavi din 10. O evoluție favorabilă a fost înregistrată și în cazul următoarelor semne clinice cum ar fi: senzația de greață, inapetența, cefaleea, concomitent s-au micșorat și dimensiunile ficatului. În lotul martor, evoluția favorabilă a semnelor clinice s-a înregistrat la un număr mai mic de pacienți. Evoluția comparativă a indicilor de laborator (biochimici) la copiii bolnavi cu HVC cronică cu diabet zahărat, tratați cu Pacovirină, după tratament este prezentată în tabelele 3 și 4.

Conform rezultatelor înregistrate, în lotul experimental, s-a depistat o evoluție pozitivă a indicilor biochimici ALAT, ASAT, γGTP, care după tratament a fost în limitele normei la toți pacienții din lotul experimental, incluși în studiu. ALAT s-a normalizat la 9 din 9 pacienți, ASAT la 9 din 9 pacienți, γGTP la 7 pacienți din 7. În lotul martor, evoluția favorabilă a indicilor biochimici s-a înregistrat la un număr mai mic de pacienți. Deși, diferența la sfârșitul tratamentului cu Pacovirină

Tabelul 1

Evoluția comparativă a principalelor sindroame clinice la bolnavii cu HVC cronică tratați cu Pacovirină (grupul I)

Nr.	Parametri clinici/numărul de pacienți	Lotul I (experimental) (n = 17)				p
		Până la tratament		După tratament		
		Abs.	M ± m (%)	Abs	M ± m (%)	
1	Slăbiciuni generale	11	64,7 ± 11,6	6	35,3 ± 11,6	p < 0,001
2	Sindrom dolo în hipocondrul drept	9	53,0 ± 12,1	3	17,6 ± 9,2	p < 0,001
3	Inapetență	10	58,8 ± 12,0	2	11,8 ± 7,8	p < 0,001
4	Semne de hipertensiune portală	2	11,8 ± 7,8	1	5,9 ± 5,7	p > 0,05
5	Icter muco-cutanat	1	5,9 ± 5,7	0	0	

Tabelul 2

Evoluția comparativă a principalelor sindroame clinice la bolnavii cu HVC cronică netratați cu Pacovirină (grupul II)

Nr	Parametri clinici/Numărul de pacienți	Lotul II (martor) (n = 17)				p
		Până la tratament		După tratament		
		Abs.	M ± m (%)	Abs	M ± m (%)	
1	Slăbiciuni generale	8	47,1 ± 12,1	7	41,2 ± 11,9	p > 0,05
2	Sindrom dolo în hipocondrul drept	8	47,1 ± 12,1	6	35,3 ± 11,6	p > 0,05
3	Inapetență	8	47,1 ± 12,1	7	41,2 ± 11,9	p > 0,05
4	Semne de hipertensiune portală	3	17,6 ± 9,2	3	17,6 ± 9,2	p > 0,05
5	Icter muco-cutanat	0	0	0	0	

Tabelul 3

Caracteristica indicilor biochimici la pacienții cu HVC cronică până și după tratament (lotul experimental)

Indicatori biochimici		Lotul I experimental (n = 17)				p
		Valori normale		> Norma		
		Abs.	M ± m (%)	Abs	M ± m (%)	
ALAT (norma < 41 mmol/l)	*	8	47,1 ± 12,1	9	52,9 ± 12,1	p < 0,001
	**	17	100	0	0	
ASAT (norma 0-37 mmol/l)	*	8	47,1 ± 12,1	9	52,9 ± 12,1	p < 0,001
	**	17	100	0	0	
γGTP (norma < 35 mmol/l)	*	10	58,8 ± 12,0	7	41,2 ± 12,0	p < 0,001
	**	17	100	0	0	

Notă: * Până la tratament; ** După tratament.

este statistic veridică, se observă clar tendința de normalizare a indicilor biochimici de bază ALAT, ASAT, γGTP, caracteristici pentru contingentul de bolnavi cu hepatită virală C cronică.

Ponderea copiilor cu HVC cronică, asociată cu diabet zaharat, care au răspuns la tratamentul cu Pacovirină este prezentată în tabelul 5.

Analiza și evaluarea prezumtivă a datelor prezentate în

tabelul 5, demonstrează că administrarea preparatului Pacovirină a avut o acțiune benefică asupra dinamicii de diminuare a nivelului de viremie la 16 pacienți din 17. Se observă clar tendința de diminuare a nivelului de viremie la copiii cu HVC cronică asociată cu diabetul zaharat. Ponderea reducerii încărcăturii virale la pacienții cu HVC cronică în rezultatul tratamentului cu Pacovirină este prezentată în tabelul 6.

Tabelul 4

Caracteristica indicilor biochimici la pacienții cu HCVC până și după tratament (lotul martor)

Indicatori biochimici		Lotul II martor (n = 17)				p
		Valori normale		> Norma		
		Abs.	M ± m (%)	Abs	M ± m (%)	
ALAT (norma <41 mmol/l)	*	7	41,2 ± 8,4	10	58,8 ± 12,0	p > 0,05
	**	10	58,8 ± 12,0	7	41,2 ± 12,0	
ASAT (norma 0-37 mmol/l)	*	7	41,2 ± 12,0	10	58,8 ± 12,0	p > 0,05
	**	10	58,8 ± 12,0	7	41,2 ± 12,0	
γGTP (norma < 35 mmol/l)	*	12	70,5 ± 11,06	5	29,5 ± 11,06	p > 0,05
	**	13	76,5 ± 10,3	4	23,5 ± 10,3	

Notă: * Până la tratament; ** După tratament.

Tabelul 5

Ponderea pacienților cu HVC cronică care au răspuns la tratamentul cu Pacovirină

Pacienții Ponderea %	ARN VHC	
	Abs.	M ± m (%)
Pacienți total	17	100
Pacienți cu diminuarea nivelului de viremie	16	94,1 ± 5,7
Pacienți fără diminuarea nivelului de viremie	1	5,9 ± 5,7

Tabelul 6

Reducerea încărcăturii virale la pacienții cu HCV cronică în rezultatul tratamentului cu Pacovirină (copii ARN/ml)

Nivelul mediu de viremie înainte de tratament	7891452,7
Nivelul mediu de viremie după tratament	4181705
Ponderea diminuării nivelului de viremie	47%

Analiza și evaluarea datelor prezentate în tabelul 6 demonstrează că administrarea preparatului Pacovirină a avut o acțiune benefică asupra indicelui de încărcătură virală, manifestat prin reducerea nivelului de copii ARN/ml. Astfel, nivelul mediu de viremie înainte de tratament a constituit 7891452,7, iar după tratament 4181705 sau o diminuare până la 47%. Rezultatele prezentate denotă o acțiune benefică a preparatului asupra evoluției principalelor semne clinice la copiii bolnavi cu HVC cronică, asociată cu diabetul zaharat, confirmată prin rezultatele investigațiilor de laborator.

Toți bolnavii au suportat bine preparatul Pacovirină, nesemnalandu-se reacții adverse. Nici într-un caz nu a fost necesară sistarea tratamentului, astfel demonstrându-se că Pacovirina poate fi administrată copiilor cu HCV cronică, inclusiv în cazurile unei citolize înalte, asociate cu diabet zaharat. În calitate de exemple prezentăm următoarele cazuri clinice.

Exemplul 1. Pacienta Z.A., 16 ani (fișa nr. 5228) a fost internată în Spitalul Clinic Republican pentru Copii „Em.

Coțaga”, secția hepatologie pediatrică la 16.08.2010 cu acuze la dureri și senzație de greutate în hipocondrul drept, grețuri, slăbiciuni generale, fatigabilitate, xerostomie.

Din anamneză: se consideră bolnavă din 2009, când a fost diagnosticată primar cu HCV cronică, genotip 1b. Copilul se află la evidența endocrinologului din 2004 cu diabet zaharat tip I dezechilibrat, insulinodependent. S-a tratat în staționar și ambulatoriu, ultima dată în 2009. Starea copilului s-a înrăutățit în 02.2010, când a suportat un episod de chetoacidoză care a fost cupat. Examenul clinic constată hiperpigmentare la nivelul plicilor cutanate cubitale, palmare, în regiunea ombilicală, țesut adipos subcutanat slab dezvoltat, greutatea ponderală 43 kg, talia 151 cm. Abdomenul moderat mărit în volum, sensibil la palpare. Ficatul proemină sub rebordul costal drept +6,0+6,0+7,0 cm, dur la palpare. Splina + 4,0 cm de consistență dură la palpare. Ascită și edeme ale membrilor inferioare absente.

A fost examinat paraclinic: 17.08.2010: Hb – 128 g/l; eritrocite – 4,2 x 10¹²/l; trombocite 256 x 10⁹/l; leucocite – 7,0 x 10⁹/l; nesegmentate – 1%; segmentate – 48%; limfocite – 37%; monocite 11%; VSH – 25 mm/h; 17.08.2010: Bilirubină – 8,4 mcmmol/l; ALAT – 180 u/l; ASAT – 62 u/l; uree 7,0 mmol/l; Anti-HCV – pozitiv; HBsAg – negativ; anti-HBcor(sum) negativ. Profilul glicemic: glicemia 23,1-8,5-7,4-6,7-10,1-12,7 mmol/l. Glucozurie pozitivă: ARN VHC (din 16.08.2010) cantitativ 12 824 841 copii/ml (3 206 210 ui/ml); a fost determinat genotipul 1b. Ecografia abdomenului: hepatomegalie moderată cu modificări difuze în parenchim; semne de colelitită cronică calculoasă, colesteroză a vezicii biliare.

S-a stabilit diagnosticul clinic de hepatită cronică virală „C”, genotip 1b, gr. III activitate biochimică, fază de viremie înaltă. Colesteroză a vezicii biliare cu sludj biliar și dischinezie hipomotorie. Diabet zaharat tip I dezechilibrat, formă gravă. S-a instituit tratamentul simptomatic, inclusiv regimul igienodietetic nr. 9 după Pevzner, insulinoterapie – Insulină (8⁰⁰-13⁰⁰-18³⁰-21³⁰); hepatoprotectori Ursolfal, Heptral. La tratamentul de bază a fost adăugată Pacovirina *per os* 50 mg de 2 ori pe zi, pentru o perioadă de 3 luni. În urma tratamentului efectuat, starea generală a pacientei s-a ameliorat, valorile glicemiei în descreștere: 3,6 - 9,1 - 8,4 - 3,5 - 9,9 - 9,4. Ulterior copilul a

fost externat, urmând să continue tratamentul cu Pacovirina ambulator, 50 mg de 2 ori pe zi, timp de 3 luni, sub supravegherea hepatologului și endocrinologului pediatru. Pe parcursul tratamentului, reacții adverse la Pacovirina nu au fost constatate. Peste 3 luni de tratament, dimensiunile ficatului s-au diminuat cu 2 cm la palpate, depășind rebordul costal cu 4,0 + 4,0 cm; dimensiunile splinei s-au diminuat până la 2,5 cm. Valorile aminotransferazelor s-au normalizat: ALAT 32,6 u/l; ASAT 38,2 u/l; bilirubina se menținea la valori normale 18 mcmmoli/l; glicemia – 6,9 mmoli/l.

Nivelul viremiei ARN VHC s-a diminuat cu 63% de la 12 824 841 copii/ml (3 206 210 ui/ml) până la 4 726 911 copii/ml (1 181 727 ui/ml).

Exemplul 2. Pacientul C.A., 5 ani (fișa 3639) a fost internat în Spitalul Clinic Republican pentru Copii „Em. Coțaga” secția hepatologie pediatrică la 08.06.2009 cu acuze la dureri periodice în hipocondrul drept și stâng, oboseală la efort fizic, inapetență, sindrom astenic pronunțat, nervozitate, labilitate emoțională.

Conform anamnezei, copilul a fost născut din I sarcină, cu semne clinice de iminență de avort în a II jumătate a sarcinii, greutatea ponderală la naștere 2 560 g, icter fiziologic al nou-născutului. La vârsta de 4 săptămâni a fost determinată sonografic MCC – defect septal ventricular, cordaj fals, insuficiență mitrală gr. I-II, insuficiență tricuspidală, insuficiență pulmonară. A fost operat la vârsta de 6 luni cu instalarea cardiostimulatorului. Este depistat primar cu ASAT sporit și anti CMV la vârsta de 4 luni, tratat ambulator de hepatită toxică până în iunie 2009.

La internare starea generală a copilului este de gravitate medie, greutatea ponderală la internare - 19 kg, cu semne de astenie pronunțată, cardiostimulator. Examenul clinic constată hepatomegalie 3,0+3,0+3,5 cm, splenomegalie + 2,5 cm de consistență dură la palpate, fără semne de ascită.

A fost examinat paraclinic: 09.06.09: Hb – 136 g/l; eritrocite – 4,31 x 10¹²/l; trombocite 361 x 10⁹/l; leucocite – 9,0 x 10⁹/l; nesegmentate – 1%; segmentate – 56%; limfocite – 38%; monocite 4%; VSH – 20 mm/h; 09.06.09: bilirubină – 19,2-6,1-13,2 mcmmoli/l; ALAT – 18 u/l; ASAT – 21 u/l; GTT – 22 mmoli/l; fosfatază alcalină – 483 mmoli/l; anti HCV – pozitiv; HbsAg – negativ; anti-HBs negativ. ARN VHC (din 15.06.09) cantitativ 312 619 copii/ml (78 154 ui/ml). Ecografia abdomenului a determinat hepatosplenomegalie moderată cu modificări difuze în parenchim; vezica biliară hipotonică. ECG – pe fon de cardiostimulator – fără dereglări de ritm.

S-a stabilit diagnosticul clinic de hepatită cronică virală C în fază de viremie, fără activitate biochimică. Stare după intervenție chirurgicală pe cord. Cardiostimulator. S-a instituit un tratament simptomatic, inclusiv regimul igienic-dietetic, terapia de susținere cu captopril, verospirom, riboxin. A fost administrată Pacovirina *per os*, 50 mg de 2 ori pe zi. Ulterior, copilul a fost externat pentru continuarea tratamentului în condiții de ambulator cu Pacovirină *per os*, 50 mg de 2 ori pe zi, timp de 3 luni, sub supravegherea hepatologului pediatru.

Peste o lună de la inițierea tratamentului cu Pacovirină (12.07.09): valorile aminotransferazelor se mențin la valori

normale: ALAT 15 u/l; ASAT 19 u/l; nivelul viremiei ARN VHC s-a diminuat cu 74% de la 312 619 (78 154 ui/ml) până la 81 772 copii/ml (20 443 ui/ml). Pe parcursul tratamentului, reacții adverse la administrarea preparatului nu au fost semnalate. Peste 3 luni de tratament, dimensiunile ficatului s-au diminuat cu 1 cm la palpate, depășind rebordul costal cu 2,0 + 2,5 cm; dimensiunile splinei s-au diminuat până la 1,0 cm. Nivelul viremiei ARN VHC s-a diminuat cu 83% de la 312 619 copii/ml (78 154 ui/ml) până la 53 385 copii/ml (13 346 ui/ml).

Exemplul 3. Pacientul R. D., 9 ani (fișa nr. 1347) a fost internat în Spitalul Clinic Republican pentru Copii „Em. Coțaga”, secția Hepatologie pediatrică la 14.02.2010 cu acuze la dureri în hipocondrul drept, inapetență, oboseală la efort fizic, astenie moderată, nervozitate, irascibilitate, cefalee periodică.

Din anamneză: se consideră bolnav din 2009, când a fost diagnosticat primar cu HCV cronică, genotip 1b. Copilul se află la evidența neurologului de la vârsta de 2 ani cu stare după comoție cerebrală și sindrom convulsiv, administrând periodic un tratament neurologic. Conform anamnezei din 2008, mama copilului suferă de HCV cronică, genotip 1b.

La internare, starea generală a copilului este de gravitate medie, greutatea ponderală de 24 kg. Examenul clinic constată tegumente palide, curate, cianoză periorbitală. Abdomenul moale, ușor sensibil la palpate în hipocondrul drept. Ficatul proemină cu 2,0-2,5 cm sub rebordul costal drept, de consistență semidură. Splina sub rebordul costal stâng.

A fost examinat paraclinic: 14.02.10: Hb – 116 g/l; eritrocite – 3,93 x 10¹²/l; trombocite 345 x 10⁹/l; leucocite – 4,0 x 10⁹/l; nesegmentate – 3%; segmentate – 51%; limfocite – 39%; monocite 6%; VSH – 12 mm/h; 14.02.10: bilirubină – 14 mcmmoli/l; ALAT – 56 u/l; ASAT – 51 u/l; GTT – 36 mmoli/l; fosfatază alcalină – 478 mmoli/l; Anti-HCV – pozitiv; HBsAg – negativ. ARN VHC (din 17.02.2010) cantitativ 75 769 copii/ml (18 942 ui/ml); a fost determinat genotipul 1b. Ecografia abdomenului a determinat o hepatomegalie moderată, cu modificări difuze în parenchim; anomalie de dezvoltare a formei vezicii biliare (forma „S”) cu semne de colecistită acalculoasă și dischinezie hipomotorie.

S-a stabilit diagnosticul clinic de hepatită cronică virală C, genotip 1b, gr. minimal de activitate biochimică, fază de viremie înaltă. Stare după comoție cerebrală cu sindrom convulsiv. S-a instituit un tratament simptomatic, inclusiv regimul igienic-dietetic nr. 5 după Pevzner, hepatoprotectori: silimarina, acid lipoic. La tratamentul de bază a fost adăugată Pacovirina *per os*, 50 mg de 2 ori pe zi, pentru o perioadă de 3 luni. Ulterior, copilul a fost externat pentru tratament ambulator cu Pacovirină *per os*, 50 mg de 2 ori pe zi, timp de 3 luni, sub supravegherea hepatologului pediatru. Pe parcursul tratamentului, reacții adverse la Pacovirină nu au fost constatate. Peste 3 luni de tratament, dimensiunile ficatului s-au diminuat cu 1 cm, la palpate depășind rebordul costal cu + 1,0 + 1,5 cm; splina sub rebordul costal. Valorile aminotransferazelor s-au normalizat: ALAT 34 u/l; ASAT 24 u/l. Nivelul viremiei ARN VHC s-a diminuat cu 30% de la 75 769 copii/ml (18 942 ui/ml) până la 53 068 copii/ml (13 267 ui/ml).

Concluzii

Astfel, aprecierea eficacității clinice a preparatului Pacovirină (forma medicamentoasă capsule), pe un lot de 17 bolnavi, ne face să afirmăm, ca administrarea Pacovirinei a avut o acțiune pozitivă asupra manifestărilor principalelor semne clinice, ale sindroamelor asteno-vegetativ și dispeptic, care au dispărut la un număr semnificativ de bolnavi. La majoritatea absolută a pacienților aflați în studiu s-a observat micșorarea dimensiunilor ficatului, apreciate palpator, concomitent la pacienții, care au administrat tratament cu Pacovirină, în lotul experimental dinamica pozitivă a indicilor paraclinici (activității ALAT, ASAT și γ GTP) a fost semnificativ mai pronunțată.

Administrarea preparatului Pacovirină în calitate de remediu medicamentos suplimentar la tratamentul tradițional, în conformitate cu metoda propusă de noi, a dus la o normalizare mai rapidă și mai intensivă a indicilor clinici și paraclinici, comparativ cu cea mai apropiată soluție – metodă de tratament tradițională, datorită faptului că Pacovirina poate fi administrată și în cazul unei citolize înalte, asociate cu diabet zaharat, ceea ce a condiționat o evoluție mai favorabilă a procesului patologic și o recuperare mai rapidă a bolnavului, o normalizare mai intensivă a indicilor biochimici, reducerea semnificativă a duratei de manifestare a principalelor semne clinice în lotul experimental, comparativ cu lotul martor.

Astfel, algoritmul propus de noi în tratamentul copiilor cu HCV cronică, asociată cu diabet zaharat, contraindicați tratamentul standard antiviral include suplimentarea terapiei

de bază cu Pacovirină, care se administrează *per os* în capsule, în doză de 100 mg, 2 ori/zi, timp de 3 luni.

References

1. Wu TC, Chang WL, Dai CY, et al. Hepatitis C virus infection among children in aboriginal areas in Taiwan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:359-60.
2. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado M, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *EASL, Journal of hepatology.* 2010;52:501-7.
3. Jara P, Hierro L, De la Vega A, et al. Efficacy and safety of PEG-IFN-a-2b and children and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008;27:142-8.
4. Slowik MK. Hepatitis B and C viruses in infants and young children. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 2005;16:296-305.
5. Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology.* 2010;51:1531-7.
6. Gonzalez-Perla P-P, Kelly D-A, Haber B, et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety and pharmacokinetics. *Hepatology.* 2005;42:1010-8.
7. Spînu C, Holban T, Magdei M, et al. Metodă de tratament a hepatitei virale C [A method of treatment of hepatitis C virus]. Brevet de invenție: 2549 G2, 2003.
8. Pântea V, Spînu C, Cojuhari L, et al. Hepatita virală C acută. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice și de tratament la persoanele de vârstă tânără și medie [Acute Hepatitis C virus. Clinical, epidemiological, immunological and treatment properties in young and middle-aged people]. Chișinău: Sirius, 2009.
9. Spînu Ig. Studiarea și evaluarea activității antivirale, imunomodulatoare și interferonogene a pacovirinei [Study and evaluation of antiviral, immunomodulatory and interferonogenic activity of pacovirin]. Autoreferență de doctor în medicină. Chișinău, 2011.



CLINICAL CASES

Clinical case of *de novo* anaplastic ganglioglioma and current status of the problem

*Ya. P. Zinkevich, V. I. Tsybalyuk, A. Ya. Glavatskiy, K. R. Kostyuk, T. A. Malysheva, A. A. Popov, M. N. Shevelev

Department of Functional Neurosurgery, A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery, Kiev, Ukraine

*Corresponding author: fidelioz@ukr.net. Manuscript received September 24, 2013; accepted December 02, 2013

Abstract

The authors report a rare case of *de novo* malignant ganglioglioma (WHO grade III) in a 26-year old female. The patient has complained of periodic feeling fear, anxiety, episodes of impaired consciousness with extremity muscle cramps sometimes followed by urination, as well as flashes before eyes. Computed tomography perfusion and magnetic resonance spectroscopy were carried out for differential diagnosis between different types of tumors. Stereotactic biopsy was performed for histological examination. High surgical risk became a contraindication to gross total resection of the tumor. The patient has received radiation therapy (Trilogy linear accelerator) in a total dose of 60 Gy. The tumor shrank significantly. In 7 months, monitoring MRT did not detect further growth of the tumor. The authors have analyzed the case and reviewed the existing literature data regarding gangliogliomas. Taking into account low prevalence of these tumors (0.4-1% of all brain tumors), especially of their malignant forms (3-10% of gangliogliomas), lack of sufficient data regarding prognostic factors, life expectancy, time of recurrence, lack of accurate indications for different methods of treatment (surgery, radiation, chemotherapy), these tumors still need further research that should also involve supplementary neuroimaging techniques and stereotactic biopsy.

Key words: anaplastic ganglioglioma, stereotactic biopsy, computed tomography perfusion, magnetic resonance spectroscopy.

Клинический случай анапластической ганглиоглиомы *de novo* и современное состояние проблемы

Введение

Ганглиоглиомы как особый тип интракраниальных новообразований впервые описаны в 1926 году. Средние показатели распространенности составляют 0,4-1% всех опухолей головного мозга [1, 2]. Ганглиоглиомы – это опухоли, которые диагностируются преимущественно у детей, но могут встречаться и у взрослых в возрасте до 30 лет, с незначительным преобладанием у мужчин [1, 13]. Частыми клиническими проявлениями ганглиоглиом являются резистентные к лечению эпилептические припадки, поскольку наиболее типичной локализацией этих опухолей является височная доля [12, 13]. Дифференцированная ганглиоглиома типической структуры, согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), является доброкачественной опухолью (I степень злокачественности) с медленным темпом роста. В пяти процентах случаев ганглиоглиомы более агрессивны (III степень злокачественности) и развиваются обычно после лучевой терапии доброкачественных ганглиоглиом [9]. Гистологически эти опухоли представлены комбинированным пролифератом ганглиозных и глиальных клеток [3, 4]. Соотношение и сочетание этих клеточных элементов варьируемы и индивидуальны в каждом отдельном случае. Анапластическая трансформация свойственна глиальной составляющей, хотя по данным некоторых авторов эти

изменения описаны и в ганглиозном компоненте [3-8, 10]. Гистологически эти опухоли характеризуются как зона с повышенной клеточной плотностью, количество митозов варьирует, иногда отмечаются признаки сосудистой пролиферации и микроанекрозы [11].

Нами исследован клинический случай пациентки 26 лет с анапластической ганглиоглиомой (*de novo*), которая не была связана с предварительным диагнозом типической ганглиоглиомы и лучевой терапией.

Клиническое наблюдение. Пациентка В., 26 лет, обратилась в отделение с жалобами на приступы ощущения страха, тревоги, нарушения сознания с судорогами в конечностях, иногда сопровождающиеся мочеиспусканием, вспышками перед глазами. Впервые симптомы возникли за 2 месяца до обращения. Лечилась у психиатра по месту проживания. Получала гидазепам, соннапакс, атаракс, респерон, миразеп. На момент госпитализации принимала миразеп по 15 мг 2 раза в день и депакин-хроно по 500 мг 2 раза в день. Неврологический статус – без особенностей. При поступлении по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) диагностировано очаговое поражение правой височно-медианно-затылочной области, гипоинтенсивное на T1, гиперинтенсивное в режиме T2 и FLAIR, неправильной формы, без четких контуров, размерами 3,3 x 2,6 x 1,7 см, объемом 8 см³, без

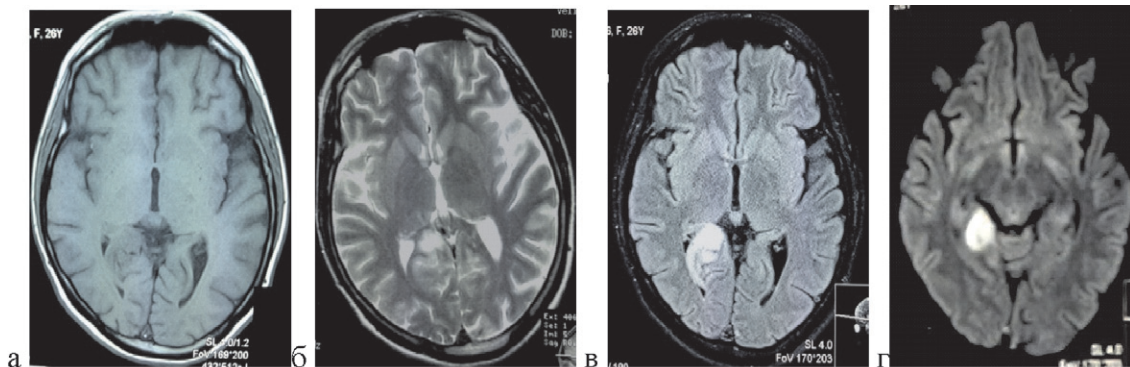


Рис. 1. МРТ до операции, T1 (а), T2 (б), FLAIR (в, г).

накопления контрастного вещества, с перифокальным отеком и компрессией нижнего рога правого бокового желудочка (рис. 1).

Дифференциальный диагноз проводился между первичными глиальными опухолями с разной степенью злокачественности при помощи дополнительных методов нейровизуализации. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии в режиме перфузии выявлен гиподенсивный очаг плотности 17-32 од. Н, не накапливающий контрастное вещество (рис. 2).

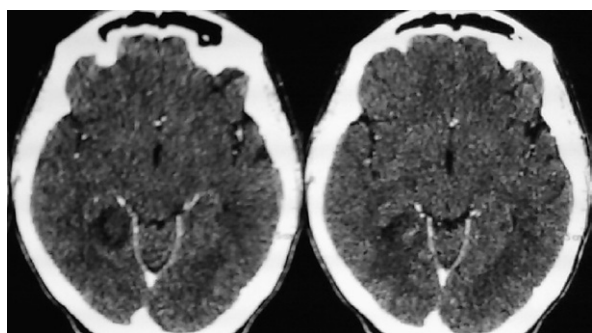


Рис. 2. Компьютерная томография с внутривенным усилением.

Перфузионные карты демонстрируют гипоперфузию, где скорость кровотока (CBF) в очаге составляет 21 мл/100г/мин, контрлатерально – 42 мл/100г/мин, объем кровотока (CBV) равняется 3 мл/100г/мин, контрлатерально – 7 мл/100 г/мин. Медиально и кзади от очагового поражения выявлена зона гиперперфузии, где CBF составляет 69 мл/100 г/мин и 34 мл/100 г/мин – контрлатерально, а CBV равняется 11 мл/100 г/мин и 5 мл/100 г/мин – на противоположной стороне (рис. 3).

Полученные данные позволили предположить анапластическую глиальную опухоль. С целью получения дополнительных диагностических данных проведена МРТ- спектроскопия головного мозга (рис. 4).

При многовоксельной МРТ-спектроскопии (TE 30 мс и TE 135 мс) в очаге определяется повышение концентрации холина и значительное повышение концентрации креатина. При коротком TE (30 мс) определяется обычная концентрация миоинозитола. Совместные пики лактата и липидов в некоторых вокселях являются значительными. Соотношения концентрации основных метаболитов в очаге: (TE 135) Cho/Naa-2.8, Cho/Cr-0,7, Naa/Cr-3.5, Cho/Cho(n)-3.2; (TE 30) Myo/Cr- 0,1. Резуль-

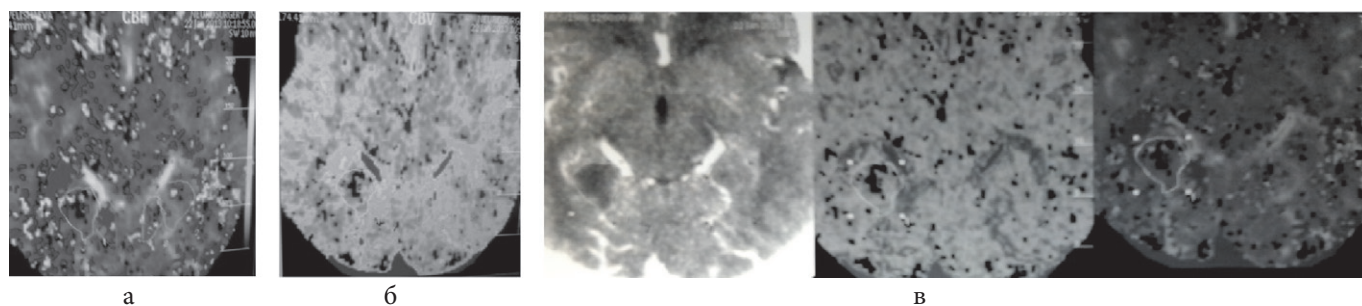


Рис. 3. Перфузионные карты: скорость кровотока CBF (а), объем кровотока CBV (б), CBV и CBF (в).

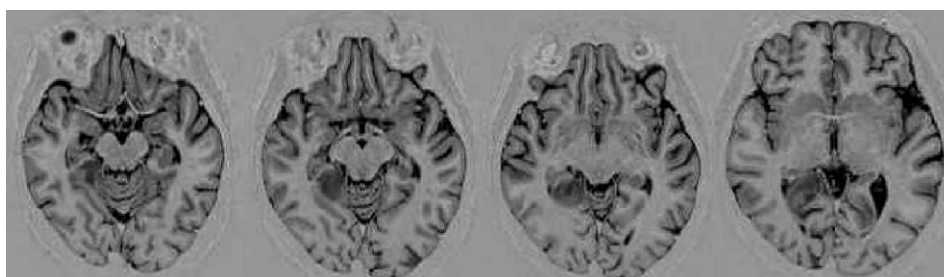
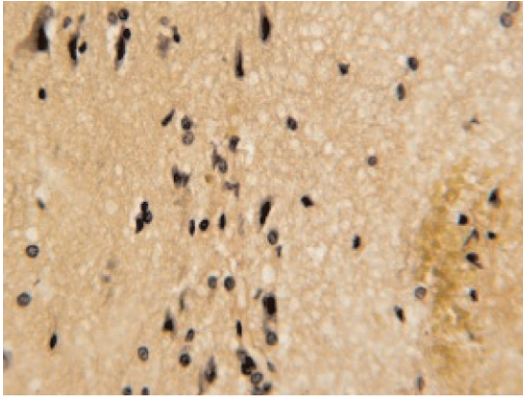
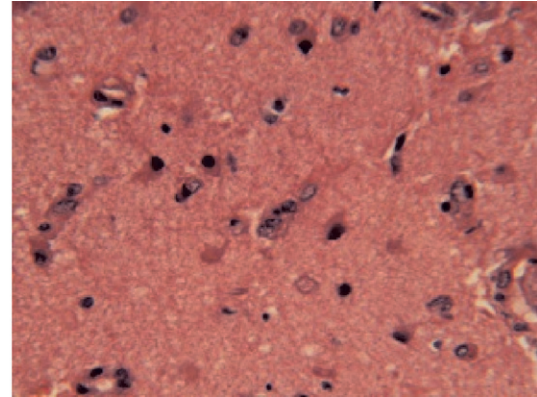


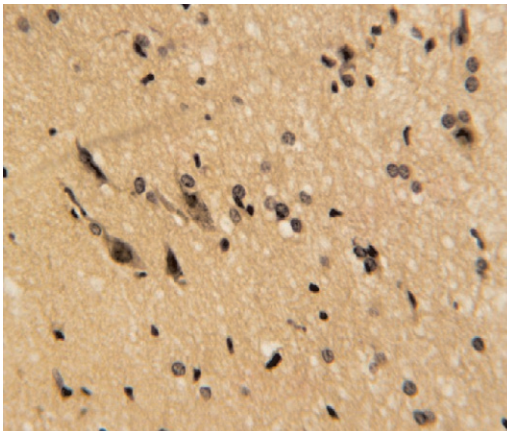
Рис. 4. МРТ – спектроскопия головного мозга.



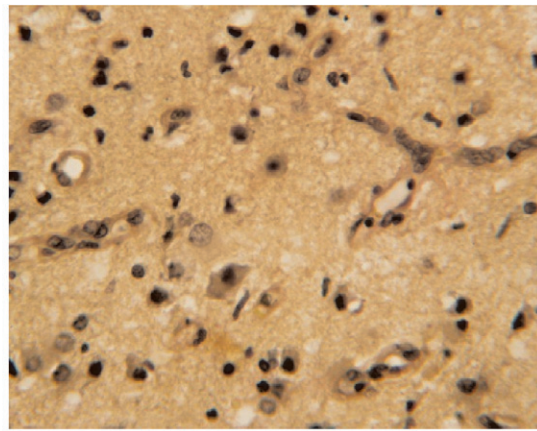
АГГ. Общая гистоархитектоника: бифракционность опухоли: кластерная пролиферация глии (олиго- и астро-) и фокальная пролиферация нейроцитов. Гематоксилин – пикрофуксин. x 250.



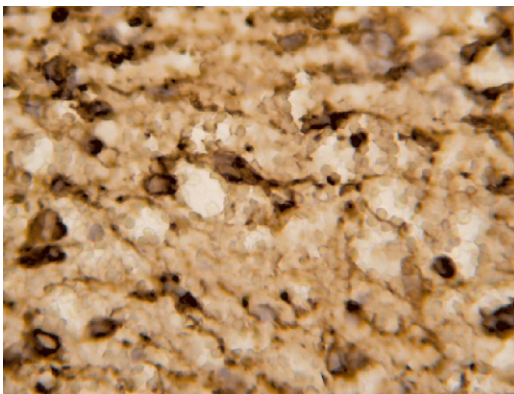
АГГ. Клеточный и ядерный полиморфизм. Ангиопролиферация. Признаки нарушений проницаемости сосудистой стенки. Гематоксилин – эозин. x 400.



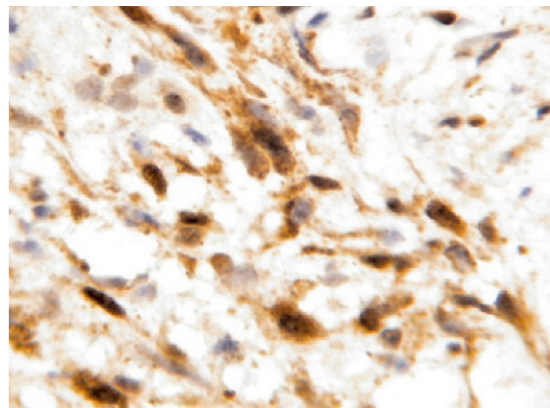
АГГ. Общая гистоархитектоника: бифракционность опухоли: кластерная пролиферация глии (олиго- и астро-) и фокальная пролиферация ганглиоцитов. Гематоксилин – пикрофуксин. x 250.



АГГ. Клеточный и ядерный полиморфизм. Признаки активации эндотелия сосудов. Гематоксилин – пикрофуксин. x 400.



АГГ. Характер распределения ГФКБ в цитоплазме астроцитов. x 800.



АГГ. Характер распределения нейроспецифичной энлазы в ганглиозных клетках. x 800.

Рис. 6. Морфологическая характеристика ганглиogliомы с признаками анаплазии.

таты МРТ-спектроскопии подтвердили предположение об анапластической ганглиоглиоме.

Учитывая данные инструментальных методов обследования, медианную, глубинную локализацию очага, с целью гистологической верификации, для уточнения последующей лечебной тактики была выполнена стереотаксическая биопсия имеющегося очагового поражения (рис. 5).

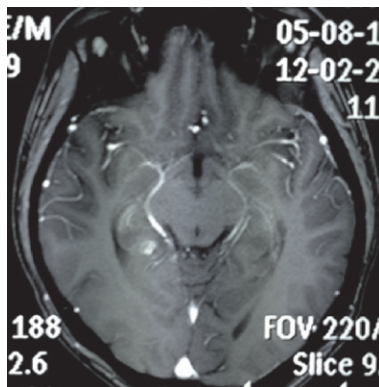


Рис. 5. МРТ с внутривенным усилением после проведения стереотаксической биопсии.

По данным патоморфологического исследования с применением стандартных методик и иммунофенотипирования специфическими маркерами глиальных (ГФКБ) и нейрональных (НСЕ) клеток диагностирована ганглиоглиома с признаками анаплазии (код МКБ – 9503/3) (III степень злокачественности) (рис. 6).

Послеоперационный период протекал без особенностей. Больной назначен курс лучевой терапии на линейном ускорителе Trilogy, с суммарной дозой облучения 60 Гр, на фоне противоотечной терапии. На рисунке 7 представлена МРТ с внутривенным усилением после проведенной лучевой терапии. На контрольных снимках опухоль значительно уменьшилась в размерах, отсутствует перифокальный отек. Проведено контрольное обследование через 7 месяцев. По данным МРТ продолжения роста опухоли не выявлено – стабилизация процесса (рис 7), общее состояние пациентки по шкале Карновского – 80 баллов.

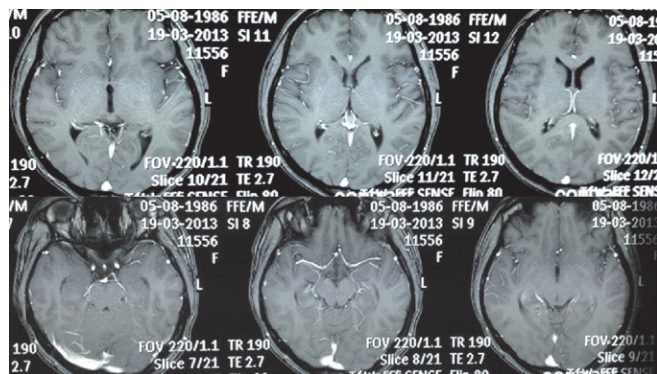


Рис. 7. МРТ с внутривенным усилением после проведения лучевой терапии.

Обсуждение

Нами проведен анализ доступных источников литературы (Medline, Journal of Neurosurgery, Journal of Neurooncology, Acta Neurochirurgica и т.д.). Обращает на себя внимание то, что анапластическая ганглиоглиома диагностируется достаточно редко [1, 14]. Большая часть публикаций представлена в виде клинических наблюдений [6, 10, 12, 15], сообщения об анализе больших серий являются единичными. [16, 17]. Типическая ганглиоглиома – редкая доброкачественная опухоль, которая состоит из глиального и нейронального компонентов, имеет благоприятный прогноз (по данным разных авторов, выживаемость в течение 5 лет наблюдается более чем в 93% случаев [16], в течение 7,5 лет – в 98% [1]). По данным Russell и Rubinstein, анапластическая трансформация выявляется в среднем в 10% случаев, по данным Wolf и Muller, – в 3-5% всех случаев ганглиоглиом. Средний период выживания больных анапластической ганглиоглиомой по данным серии из 58 больных составил 28,5 месяцев (по Kaplan-Meier) [17]. По данным Demarchi, в группе из 31 больного с анапластической ганглиоглиомой, которая не была связана с трансформацией из типической ганглиоглиомы и предварительной лучевой терапией, выживаемость составила от 2 до 61 месяца [15]. Лечебной тактикой для ганглиоглиом любой степени злокачественности является, по возможности, тотальное удаление [1].

При наличии противопоказаний к тотальному удалению проводится частичное удаление или стереотаксическая биопсия [1].

После тотального или субтотального удаления ганглиоглиом I-II степени злокачественности адъювантная лучевая и/или химиотерапия не рекомендованы [18]. Показания и время проведения лучевой терапии при анапластической ганглиоглиоме окончательно не определены и остаются дискуссионными; тем не менее, имеются сообщения об ее назначении при гистологически подтвержденном диагнозе [1, 16, 19]. В нашей работе мы использовали перфузионную компьютерную томографию и магнитно-резонансную спектроскопию с целью дифференциальной диагностики, а данные их сопоставления были учтены при определении зоны забора тканей в ходе выполнения стереотаксической биопсии. Подобные сообщения или отсутствуют в литературе, или представлены одиночно [4].

Выводы

Учитывая невысокую частоту распространенности ганглиоглиом, особенно их злокачественных форм, и, как следствие, отсутствие достаточных данных для определения прогностических факторов относительно продолжительности жизни и времени рецидивов заболевания, отсутствие четких показаний к назначению дополнительных методов лечения, остается актуальной необходимостью дальнейшего исследования данной патологии, в том числе с использованием дополнительных нейровизуализационных методик и стереотаксической биопсии.

References

1. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, et al. Supratentorial gangliogliomas: histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. *Cancer*. 2004;101(1):146-155.
2. Kalyan-Raman UP, Olivero WC. Ganglioglioma: a correlative clinicopathological and radiological study of ten surgically treated cases with follow-up. *Neurosurgery*. 1987;20(3):428-433.
3. Suzuki H, Otsuki T, Iwasaki Y, et al. Anaplastic ganglioglioma with sarcomatous component: an immunohistochemical study and molecular analysis of p53 tumor suppressor gene. *Neuropathology*. 2002;22(1):40-47.
4. Kawataki T, Sato E, Sato T, et al. Anaplastic ganglioglioma with malignant features in both neuronal and glial components-case report. *Neurol Med Chir. (Tokyo)*. 2010;50(3):228-231.
5. Bevilacqua G, Sarnelli R. Ganglioglioma of the spinal cord. A case with a long survival. *Acta Neuropathol*. 1979;48(3):239-242.
6. Nakajima M, Kidooka M, Nakasu S. Anaplastic ganglioglioma with dissemination to the spinal cord: a case report. *Surg Neurol*. 1998;49(4):445-448.
7. Tarnaris A, O'Brien C, Redfern RM. Ganglioglioma with anaplastic recurrence of the neuronal element following radiotherapy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(8):761-767
8. Mittelbronn M, Schittenhelm J, Lemke D, et al. Low grade ganglioglioma rapidly progressing to a WHO grade IV tumor showing malignant transformation in both astroglial and neuronal cell components. *Neuropathology*. 2007;27(5):463-467.
9. Rumana CS, Valadka AB. Radiation therapy and malignant degeneration of benign supratentorial gangliogliomas. *Neurosurgery*. 1998;42:1038-1043.
10. Sasaki A, Hirato J, Nakazato Y, et al. Recurrent anaplastic ganglioglioma: pathological characterization of tumor cells. Case report. *J Neurosurg*. 1996;84(6):1055-1059.
11. Karabekir HS, Balci C, Tokyol C. Primary spinal anaplastic ganglioglioma. *Pediatr. Neurosurg*. 2006;42(6):374-378.
12. Takei H, Dauser R, Su J, et al. Anaplastic ganglioglioma arising from a Lhermitte-Duclos-like lesion. Case report. *J Neurosurg*. 2007;107(2 Suppl):137-142.
13. Russel DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumors of the nervous system. 5th Ed, Baltimore : Williams & Wilkins, 1989;289-307.
14. Mclendon RE, Enterline DS, Tien RD, et al. Tumors of central neuroepithelial origin. In: Bigner DD, Mclendon RE, Bruner JM (eds) Russell and Rubinstein's pathology of tumors of the nervous system. London: Arnold Publishing, 1998;308-309.
15. DeMarchi Ryan, Abu-Abed Suzy, Munoz David, et al. Malignant ganglioglioma: case report and review of literature. *Journal of Neuro-Oncology*. 2011;101(2):311-318.
16. Lang FF, Epstein FJ, Ransohoff J, et al. Central nervous system gangliogliomas. Part 2. Clinical outcome. *J Neurosurg*. 1993;79:867-873.
17. Selvanathan SK, Hammouche S, Salminen HJ, et al. Outcome and prognostic features in anaplastic ganglioglioma: analysis of cases from the SEER database. *J Neurooncol*. 2011;105(3):539-45. doi: 10.1007/s11060-011-0615-4. Epub 2011 May 29.
18. Selch MT, Goy BW, Lee SP, et al. Gangliogliomas: experience with 34 patients and review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 1998;21:557-564.
19. Liauw SL, Byer JE, Yachnis AT, et al. Radiotherapy after subtotally resected or recurrent ganglioglioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:244-247.





**Grigore
Bivol**

70 de ani

Toate câte i-au reușit profesorului universitar, doctor în medicină, șeful catedrei Medicină de familie a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, septuagenarului Grigore Bivol, se datorează trudei neostenite, nu rareori extenuante, inepuzabilele sale energii izvorâte din interior. Domnia Sa și-a rezervat locul cuvenit în istoria medicinei autohtone, manifestându-se plenar în procesul de reformare a sistemului de sănătate.

Temelia formării personalității Dlui Grigore Bivol își are originea la baștină, în educația aleasă primită de la scumpulii săi părinți. S-a născut în 1943, în comuna Răzeni de prin părțile Ialovenilor. Tatăl Clemente, înzestrat cu înțelepciune țărănească, a căutat să în-sămânțeze în pământul Răzenilor și al familiei sămânță de bun augur, cultivând modestie, cumsecădenie și bunătate sufletească. A moștenit cele mai frumoase calități, călăuzindu-se de chemarea biblică – grăbește-te să faci bine, fii atent și respectuos față de oameni.

Aceste postulate i-au marcat drumul vieții. Sensibil, compătimitor era Grigore în copilărie. Îndesebi, era afectat de starea șubredă a sănătății mamei sale. Atunci, moș Clemente, cu intuiția lui ageră a zis: „Ar fi bine ca băiatul meu să devină doctor, deoarece cred că ar ajuta multă lume”. Și n-a greșit. Ce-i drept, după absolvirea școlii de cultură generală din sat (1960), a făcut studii comerciale, ulterior a lucrat în sistemul de comerț din Chișinău, apoi și-a satisfăcut serviciul militar, însă gândul și dorința de a deveni medic nu l-a părăsit.

Se întoarce acasă și prezintă documentele la Medicină, susținând cu brio toate examenele. Este eminent și în 1972 absolvă cu mențiune Institutul de Stat de Medicină. Comisia de Stat în frunte cu rectorul, academicianul Vasile Anestiadi, îl trimite la aspirantură în Moscova (1974), unde conducător științific îi este M. Samsonov, personalitate cunoscută în lumea medicală. Înzestrat cu spirit creator, perseverent, era solicitat de M. Samsonov să rămână la serviciu în Moscova dar, totuși, revine pe meleagurile natale. În cadrul *Alma Mater*, Gr. Bivol este susținut de colegi cu o cultură medicală aleasă, cum ar fi: academicienii Vasile Anestiadi, Gheorghe Ghidirim, Ion Corcimaru; regretații profesori L. Cobăleanski, E. Popușoi, V. Bețșor; profesorii Gh. Mușet, Z. Anestiadi, M. Bârsan, A. Grosu, Gh. Ciobanu; conferențiarul M. Cojocar, A. Sofroni ș. a. Cunoștințele acumulate la școala moscovită le aplică mai întâi în secția Terapie internă a Spitalului Municipal nr. 1 din Chișinău. Între timp, i se încredințează funcția de prodecan al facultății Medicină generală, iar în 1982 devine șef catedră Boli interne pentru facultățile Sanitare și Stomatologie.

Domnul Grigore Bivol fondează catedra Medicină de familie și departamentul de practică generală și asistență medicală primară, care inițial înglobau disciplinele: internistică, pediatrie, chirurgie, obstetrică – ginecologie și, propriu-zis, medicină de familie.

În 2000, a fondat Centrul Model de Medicină de Familie „Pro-San” în cadrul Asociației Medicale Teritoriale Botanica – prima bază clinică de formare a medicilor de familie prin rezidențiat și

specializare primară. Un aport substanțial îi revine și în organizarea Clinicii Universitare de Asistență Medicală Primară a IP USMF „N. Testemițanu”, care include și Centrul de instruire și testare a manoprelor practice.

Teza de doctor în medicină, realizată în Clinica Alimentației din cadrul Institutului de Nutrițologie al Academiei Medicale din Rusia, a vizat particularitățile patogenice de dezvoltare ale ulcerului gastric sau duodenal la cadeți și tineri și stabilirea dietei curative. Studiul s-a soldat cu elaborarea unei lucrări metodice de nivel unional, recomandată pentru aplicarea practică a medicilor interniști și gastroenterologi.

Sub conducerea științifică a dlui Grigore Bivol, au fost susținute 4 teze de doctor în medicină. A publicat peste 140 de lucrări științifice, este autor a 7 brevete de invenție și 4 inovații. A elaborat un șir de materiale didactice, regulamentul medicului de familie, programe de instruire pentru rezidenți, studenți și specializare primară.

Și-a adus concursul și la formarea bazelor de instruire prin rezidențiat în Bălți, Orhei, Cahul. Mii de studenți și medici din diferite generații au fost inițiați în profesie fie în domeniul fiziologiei normale (1972), fie în medicina internă (șef catedră Medicină internă 1982-1987) și Medicină de Familie (1998 până în prezent).

A contribuit la realizarea cu succes a parteneriatului dintre Universitatea noastră și Universitatea de Medicină din Virginia de Est, Norfolk, SUA și fundația Soros Moldova. Este vorba de Centrul „Pro-San”, care a devenit baza clinică a catedrei, ulterior, Clinică de Asistență Medicală Primară și Centru de Testare a deprinderilor practice.

Impunătoare este activitatea clinică a dlui profesor. Munca insistentă la patul bolnavului, în serviciile nocturne, în cabinetele consultative, intuiția profesională, simțul ales al tactului, corectitudinea în relațiile cu subalternii, tineretul studios și pacienții, i-au asigurat respectul tuturor.

A făcut cursuri de instruire medicală continuă la Iași, Cluj-Napoca, Craiova (România), Moscova, Sankt-Petersburg (Rusia), Kiev, Odesa, Harkov (Ucraina), Mineapolis, Norfolk (SUA), Helsinki (Finlanda), Budapesta (Ungaria), Cairo (Egipt).

Dl profesor Grigore Bivol desfășoară cu responsabilitate activități publice cum ar fi: internist de frunte al Ministerului Sănătății (1991-1998); membru al Comisiei de profil în medicina de familie; membru al Colegiului Ministerului Sănătății; vicepreședinte al Comisiei de Specialitate în medicina internă a Consiliului Național de Acreditare și Atestare; membru al Seminarului de profil – Boli interne.

În activitatea cotidiană, e stăpânit mereu de căldură și omenie față de colegi, studenți și pacienți. „Unde-i dragoste de om, afirmă părintele medicinei Hipocrates, este și mare dragoste de medicină. Unii pacienți își recapătă sănătatea prin bunătatea medicului lor”. Acest precept înțelept este pentru medicul Gr. Bivol o lege și o conduită *sine qua non*.

Medicina s-a transformat într-o brățară de aur pentru familia Bivol. Nobila profesie au îmbrățișat-o cu dăruire regretata soție Eugenia, feciorul Octavian și fiica Steluța.

Cu prilejul aniversării, multstimat domnule profesor Grigore Bivol, Vă exprimăm grațitudine și recunoștință pentru truda depusă și realizările obținute. Ne bucurăm să Vă vedem în depline forțe creatoare, ținând cadența în îndeplinirea unui volum de muncă de proporții. Mulți ani și mulți prieteni în preajmă, bucurii de la cei apropiați; să Vă vedem sănătos și cu multe proiecte transformate în frumoase izbânzii.

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

A XIX SESIUNE A ZILELOR MEDICALE BALCANICE ȘI AL II-LEA CONGRES ÎN MEDICINA DE URGENȚĂ AL REPUBLICII MOLDOVA



În zilele 22-24 septembrie, la Chișinău s-a desfășurat cea de a XIX sesiune a zilelor medicale balcanice și al II-lea Congres al medicinei de urgență a Republicii Moldova, care a întrunit peste 1000 de participanți, fiind prezente delegații din mai multe țări Balcanice cum ar fi: România, Franța, Ungaria, Grecia, Cipru, Ucraina, Rusia dar și SUA, Marea Britanie. Deschiderea a avut loc la Palatul Național „Nicolae Sulac”. Un discurs de inaugurare a ținut Președintele Uniunii Medicale Balcanice, filiala din Moldova, dl profesor Gheorghe Ciobanu. Au adresat un cuvânt de salut: ministrul sănătății Andrei Usatâi, președintele Academiei de Științe a Republicii Moldova Gheorghe Duca, Secretarul General al Uniunii Medicale Balcanice V. Câdea, prorectorul USMF „Nicolae Testemițanu” Olga Cernețchi. În discursurile rostite s-a subliniat importanța celei de a XIX sesiuni a Zilelor Medicale Balcanice și a celui de al II-lea Congres al Medicinii de Urgență din Republica Moldova, care a reunit figuri notorii ale Medicinii Balcanice. Tematica Zilelor Balcanice a fost diversă: Afecțiuni chirurgicale, Ortopedie și Traumatologie, Obstetrică și Ginecologie, Oftalmologie, Neurologie și Neurochirurgie, Medicină internă, Controverse în Medicina internă, Pediatrie, Cardiologie, Medicină de urgență, Farmacie, Farmacologie. Printre lectorii invitați s-au numărat: prof. dr. V. Botnaru (Chișinău, Moldova), prof. dr. Nițescu Vasile (București, România), prof. dr. Huguier Michel (Paris, France), prof. dr. Theodore G. Papaioannou (Athens, Greece). Programul precongres a întrunit temele: Anestezie și Terapie intensivă la pacienții cardiaci, Suportul avansat vital în Pediatrie, la pacienții cu

traumatism la adulți și copii. Ședințele au avut loc în diverse secțiuni, conform temelor abordate.

Discuțiile, ce au urmat, au dat posibilitatea de a dezbate teme de o importanță majoră ale medicinei și științelor medicale, a îmbogățit fiecare participant cu noi idei, metode de diagnostic și tratament.

Cei prezenți au exprimat opinia organizării acestor Zile Balcanice la un nivel contemporan. Sălile de conferințe au fost dotate cu echipamentul necesar pentru o bună desfășurare a lucrărilor. Participanții au avut ocazia de a se cunoaște mai îndeaproape cu cultura națională în cadrul vizionării unui concert, la care au participat Ansamblul Academic de dans al Republicii Moldova „Joc”, interpreta Nelly Ciobanu. Ceremonia de închidere a sesiunii, ca de altfel și lucrările prestigiosului for științific, s-au desfășurat în Centrul de Conferințe „Leogrand”.

Următoarea Sesiune a Zilelor Medicale Balcanice se va desfășura în Constanța, România.

Gheorghe Ciobanu, dr. h., profesor
Președintele Uniunii Medicale Balcanice, filiala din Moldova
Șef catedră Urgență Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”

Romeo Șcerbina, dr., conferențiar
Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”
USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzie la articolul

“The paramedic profession – present international and national opportunities”

publicat în revista *Curierul medical*, 2013, vol. 56, nr. 2, p. 18-23.

Autori: V. Cuciuc, D. Grumeza, R. Turchin, A. Rusu, L. Grib

Articolul este dedicat unei probleme de importanță majoră în organizarea asistenței medicale de urgență răniților în situații de criză.

Autorii au dat dovadă de cunoștințe profunde în organizarea și activitatea serviciului paramedical în diverse țări cu economie avansată, au studiat mai multe lucrări științifice de profil și au demonstrat motivația pentru crearea, instruire și perfecționare continuă a personalului paramedical de diverse niveluri (paramedic tehnician începător, paramedic cu studii suplimentare, paramedic practician cu studii universitare).

Grupul de autori demonstrează că paramedicii bine instruiți și asigurați cu echipamentul și utilajul medical necesar, sosiți în termeni reduși la locul accidentului, posedând manoperele necesare, acordă răniților un ajutor medical eficient și complex, înlătură dereglările funcțiilor organelor și sistemelor vitale ale pacienților până la evacuarea la instituțiile medicale de profil.

Acest ajutor premedical (autorii îl numesc “prim ajutor calificat”, ceea ce în opinia recenzentului nu este corect), însoțit de supravegherea și asistența medicală în timpul evacuării la instituțiile medicale de specialitate, va contribui la salvarea mai multor vieți în diverse circumstanțe și în situații de criză, soldate cu pierderi sanitare numerice semnificative.

Autorii menționează abilitățile de acordare a ajutorului premedical în diverse patologii de importanță vitală de urgență - un algoritm (standard) pentru fiecare nivel concret: abilități comune pentru tehnicieni (nivelul 1), tehnician/paramedic începător (nivelul 1-2), paramedic cu abilități avansate (nivelul 3-4), fapt care are o semnificație majoră în diverse circumstanțe.

Actualitatea articolului prezentat se manifestă și prin aceea, că în Republica Moldova (RM) “serviciul paramedicilor” este lipsă, iar crearea lui ar contribui la eficientizarea net superioară a serviciului asistenței medicale de urgență. Studiind experiența altor țări în acest domeniu (SUA, Canada, Franța, Japonia, Australia etc.), autorii au constatat că instruirea după un sistem unic de specializare ar costa mai ieftin, comparativ cu alocațiile financiare necesare astăzi pentru pregătirea unui medic de urgență, o perioadă mai scurtă de instruire, dar cu o eficiență sporită în acordarea serviciilor medicale. Autorii propun și propria modalitate (schematic) de crearea “serviciului de paramedici” în cadrul Centrului Național al Medicinii de Urgență și pregătire a paramedicilor, unor persoane cu pregătire modernă atât la nivel universitar, cât și prespitalic/spitalic.

Concluzii

1. Autorii articolului au studiat, analizat și sintetizat informația cu privire la organizarea serviciului paramedical în diverse țări.

2. Acest serviciu se află în proces de avansare continuă în alte regiuni ale lumii.

3. În RM un atare serviciu este lipsă. Crearea serviciului de paramedici este un imperativ necesar, ținând cont de semnificația acestuia în acordarea la timp, cu o eficiență sporită a ajutorului premedical răniților și bolnavilor la locul accidentului, în timpul transportării și în instituțiile medicale de profil (asistență medicală specializată, tratament și reabilitare medicală). Acest serviciu ar activa cu succes și în situații excepționale, soldate cu pierderi sanitare de proporții, în scopul salvării vieților persoanelor implicate.

4. Pentru crearea, organizarea, menținerea serviciului paramedical în gătintă permanentă de activitate, dotarea cu tot necesarul (autospeciale, utilaj și materiale medicale de protecție, finanțare etc.) este nevoie de timp, de un studiu aprofundat al experienței altor țări în domeniu

și, de voință politică a Guvernului, precum și de nivelul de dezvoltare economică a RM.

Drept argument ar putea servi și proverbul latin: “Nu trebuie de neglijat ceea, ce este acceptat de toți”.

Ion Dediu, dr., conferențiar universitar, colonel-medic (r)

Catedra Medicină militară și extremală

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

Remarcă la recenzia dlui Ion Dediu, dr., conferențiar

În primul rând, îi mulțumim mult domnului Ion Dediu, conferențiar universitar, pentru timpul acordat și comentariul la articolul nostru: “The “paramedic” profession – present international and national opportunities”.

Pentru noi, opinia domnului Ion Dediu - specialist în Medicină militară și extremală, are o conotație aparte, din simplul motiv că paramedicul este un personaj-cheie în situațiile de urgență.

Acest comentariu susține actualitatea și necesitatea implementării în Republica Moldova a unui sistem alternativ de asistență medicală calificată la nivel prespitalic. Concluziile dumnealui sunt bazate pe analiza evenimentelor tragice, care se derulează în ultimul timp pe întreg globul: conflicte militare sau calamități naturale.

În același timp, autorul nu este de acord cu termenul „prim ajutor calificat”, care conform opiniei Dumnealui, ar fi un „ajutor premedical” dar, totuși, suntem convinși că serviciul de paramedici va contribui la salvarea mai multor vieți omenești în diverse circumstanțe.

În acest context, domnul Ion Dediu subliniază că experiența țărilor economice dezvoltate în domeniul paramedicinei, nu numai că trebuie studiată, dar și implementată, acest sistem fiind unul mai ieftin și eficient.

Referitor la termenii „prim ajutor calificat” și „ajutor premedical”, observația este foarte relevantă. Acest fapt demonstrează cu câtă atenție și seriozitate a fost studiat articolul nostru.

Conform datelor literaturii de specialitate, acești termeni, totuși, se deosebesc și, în cazul Serviciului de Paramedicină, este mai potrivit termenul de „prim ajutor calificat”.

Termenul „primul ajutor calificat” presupune acordarea ajutorului necesar în caz de situații de urgență, iar cel de „ajutor premedical” presupune orice ajutor prespitalic și ne poate duce în eroare atunci, când îl aplicăm cu scop de a reda esența sistemului, care utilizează paramedicul ca pe un profesionist unic la nivel prespitalic.

Totodată, abilitățile și cunoștințele specialistului ar trebui să fie cât mai eficiente pentru pacient. În acest context, paramedicul este profesionistul care se conduce de recomandările asociațiilor internaționale, cum ar fi AHA, ERC, PHTLS etc. în domeniul medicinei de urgență și furnizează servicii calificate, conform protocoalelor recomandate.

Acest fapt demonstrează actualitatea problemei pentru Republica Moldova. În acest context, ne exprimăm convingerea că orice idee merită atenție, iar faptele mari demarează cu discuții aprinse și, uneori, chiar contradictorii.

Radu Turchin, dr., conferențiar

Catedra Anatomie topografică și Chirurgie operatorie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

Valeriu Cuciuc

Președinte al Asociației Studenților Medici “AStudMed”

Student anul 4, facultatea Medicină generală

GUIDE FOR AUTHORS

The authors are strongly requested to visit our web site www.curierulmedical.org, and follow the directions of the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement.

The articles are accepted for publication in Romanian, English and Russian. All articles are double-blind peer reviewed by two independent experts.

The articles must be sent electronically by the authors, responsible for the correspondence, with a cover letter written to the Editor-in-Chief Boris Topor, MD, PhD, Professor. The letter should contain a statement, saying that the manuscript has been seen and approved by all the authors and the article has not been previously published.

The authors are responsible for the content of the articles. The papers describing a research, involving animal or human subjects, should state in the cover letter that the rules of working with animals have been observed and the official consent has been obtained from the patients, and it has been approved by the designated board of the institution involved. The potential conflict of interests should be acknowledged by all the authors and editorial reviewers. If such a conflict is recognized, the reviewer is excluded from the review process and another reviewer is assigned.

All papers must be executed in the following manner:

1. The manuscripts should be typed in format A4, 1.5-spaced, with 2.0 cm margins, printing type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

2. The title page should include the first and last names of all the authors, their academic degrees, the name of the department and institution from which the paper has arrived, the phone number and e-mail address of the corresponding author.

3. The abstract should be written on the title page in English and be limited to 250 words. The abstract should end with 3 to 6 key words.

4. The text of clinical or experimental articles (has to be less than 16 pages long) should consist of an Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions and be followed by no more than 40 References. The review articles must not exceed 25 pages and contain no more than 100 references.

5. The tables and figures must be typed, consecutively numbered and followed by an explanatory text. The figures that have to emphasize a comparison or details are published in colour. If coloured figures are to be placed, the author must pay an additional fee of €95 per page (1-6 figures on a page).

6. The references are to be listed in order of their appearance in the text, and the appropriate numbers are to be inserted in the text [in square brackets] in proper places. The references must comply with the general format outlined in the Uniform Requirements for the Manuscripts Submitted to Biomedical Journals developed by the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org), chapter IV.A.9. The references in the Cyrillic script should be transliterated into Latin script as follows: A-A, B-B, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-ZH, 3-Z, I-I, Й-Y, K-K, L-L, M-M, H-N, O-O, П-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA, Ъ and Ь are omitted. Immediately after the transliteration the translation of the title in English [in the square brackets] should follow. For example: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NE. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

Address of the Journal Office
192, Stefan cel Mare Avenue
Chisinau, MD-2004
Republic of Moldova
Telephone: +37322244751
Fax: +37322295384
www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org
secretary@curierulmedical.org

GHID PENTRU AUTORI

Redacția recomandă insistent autorilor să viziteze pagina web a revistei Curierul Medical www.curierulmedical.org pentru a face cunoștință cu cerințele și respectarea ulterioară a „Regulamentului despre etica editorială”.

Sunt acceptate spre publicare articole în limba română, engleză sau rusă. Toate articolele sunt îndreptate pentru recenzare la 2 experți independenți.

Articolele se expediază prin poșta electronică, în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr. h., profesor, cu o scrisoare de însoțire din partea autorului, responsabil pentru corespondență. Scrisoarea va confirma faptul că toți autorii sunt de acord cu conținutul articolului și că articolul dat nu a fost publicat anterior.

Pentru conținutul articolelor sunt responsabili autorii. Dacă în articol sunt prezentate date despre rezultatele cercetărilor efectuate pe oameni sau animale, este necesar ca în scrisoarea de însoțire să se indice, că au fost respectate regulile de rigoare în privința experimentelor efectuate pe animale sau a fost obținut acordul pacienților și permisiunea administrației instituției. În caz de apariție a conflictului de interese, despre aceasta vor fi informați toți autorii și colegiul de redacție al revistei. Dacă conflictul se confirmă, persoanele cointeresate se exclud din procesul de evaluare a articolului și se numește un nou expert.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

1. Articolele se imprimă în formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5, cu câmpurile de 2 cm.

2. Foia de titlu conține prenumele și numele autorilor, titlul și gradul științific, instituția, numărul de telefon și adresa electronică a autorului corespondent.

3. Rezumatul în limba engleză (200-250 cuvinte) se expune consecutiv pe foaia de titlu, inclusiv cuvintele cheie, de la 3 până la 6. În rezumat este obligat să fie expus scopul cercetării (dacă nu este clar din titlu), metodologia studiului, rezultatele obținute și concluziile.

4. Textul articolelor clinice, experimentale (până la 15 pagini) cuprinde: Introducere; Material și metode; Rezultate obținute; Discuții; Concluzii și Bibliografie până la 40 de referințe. Altă structură se acceptă, dacă aceasta corespunde conținutului materialului. Articolele de sinteză nu vor depăși 25 de pagini și bibliografia până la 100 de surse.

5. Tabelele și figurile trebuie să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile care necesită contrastare sau evidențierea detaliilor sunt executate color. Figurile color se publică din sursele autorului – 95 €, 1-6 figuri pe pagină.

6. Referințele, în conformitate cu cerințele Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Biomedicale (www.icmje.org, capitolul IV.A.9), se expun în ordinea apariției în text. În lista referințelor titlul articolului, se traduce în limba engleză, poziționându-se în paranteze pătrate. Referințele bibliografice prezentate în grafie chirilică sunt transliterate în grafie latină, utilizând următoarele semne grafice: A-A, B-B, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-ZH, 3-Z, I-I, Й-Y, K-K, L-L, M-M, H-N, O-O, П-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA; Ъ și Ь se omit. Imediat după transliterare, în paranteze pătrate, se prezintă traducerea titlului articolului în limba engleză. De exemplu: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NE. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

Adresa redacției
Bd. Ștefan cel Mare, 192
Chișinău, MD-2004
Republica Moldova
Telefon: +37322244751
Fax: +37322295384
www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org
secretary@curierulmedical.org

ГИД ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция настоятельно рекомендует авторам посетить электронную страницу журнала Curierul Medical www.curierulmedical.org для ознакомления с требованиями и последующего соблюдения «Положения об издательской этике».

К публикации принимаются статьи на одном из трёх языков: английском, румынском или русском. Все статьи направляются на рецензию двум независимым экспертам.

Статьи подают на имя главного редактора, д. м. н., профессора Б. М. Топор, в электронной форме, с сопроводительным письмом от имени автора, ответственного за переписку. Письмо должно содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием статьи и она нигде ранее не публиковалась.

Ответственность за содержание статьи несут авторы. Если в статье приводятся результаты исследований, проведенных на животных или пациентах, в сопроводительном письме следует указать, что соблюдались правила работы с животными, было получено согласие пациентов и разрешение администрации учреждения. В случае возникновения конфликта интересов об этом извещаются все авторы и редакционный совет журнала. Если конфликт подтверждается, заинтересованные лица исключаются из процесса рассмотрения статьи, и назначается другой эксперт.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. Статью печатают в формате A4, с интервалом 1,5, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, Microsoft Word.

2. Титульный лист включает в себя фамилию, имя и отчество авторов, ученые степени и звания авторов, название учреждения, из которого поступает работа, а также номер телефона и электронный адрес автора, ответственного за переписку.

3. Реферат (не более 250 слов) на английском языке должен быть напечатан на титульном листе. За рефератом приводят ключевые слова – от 3 до 6. Текст реферата должен содержать цель исследования (если она не отражена в названии), материал и методы, результаты и заключение. При составлении реферата необходимо использовать активный, а не пассивный залог.

4. Статья клинического и экспериментально-характера (до 15 страниц) должна содержать следующие разделы: введение, материал и методы, результаты, обсуждение, выводы и библиография (не более 40 источников). Иной порядок изложения допустим, если он соответствует содержанию. Обзорная статья может содержать до 25 страниц и включать не более 100 ссылок на литературу.

5. Таблицы и рисунки нумеруют и сопровождают пояснениями. Рисунки, которые требуют выделения контраста или деталей по цвету, печатаются в цвете. Цветные рисунки оплачивают авторы: 95 € – от 1 до 6 рисунков на странице.

6. Список литературы необходимо печатать в порядке появления ссылок в тексте и в соответствии с едиными требованиями Международного Комитета Издателей Медицинских Журналов (www.icmje.org, глава IV.A.9). Библиографические ссылки на кириллице транслитерируют на латиницу следующим образом: A-A, B-B, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-ZH, 3-Z, I-I, Й-Y, K-K, L-L, M-M, H-N, O-O, П-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA, Ъ и Ь опускают. Сразу же после transliterации приводят в квадратных скобках перевод на английском языке. Например: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NE. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

Адрес редакции
Пр. Ștefan cel Mare, 192
Кишинев, MD-2004
Республика Молдова
Телефон: +37322244751
Факс: +37322295384
www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org
secretary@curierulmedical.org