

Editorial Board

Editor-in-Chief

Boris Topor, dr. h., profesor

Members

- Vladimir Hotineanu** Ministru al Sănătății, dr. h., profesor
Octavian Grama Viceministru, Ministerul Sănătății
Ion Ababii Rector al USMF "Nicolae Testemițanu"
Dr. h., profesor, academician, AȘM
Gheorghe Ghidirim Președinte al Ligii Medicilor din Republica Moldova
Dr. h., profesor, academician, AȘM
Anatol Calistru Secretar responsabil, dr., conferențiar

Editorial Council

- Zinaida Anestiadi**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Iurie Ahtemiuciu, dr. h., profesor (Cernauți, Ucraina)
Eugen Bendelic, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Valeriu Burlacu, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Victor Cernat, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Olga Cernețchi, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Gheorghe Ciobanu, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Mihai Ciocanu, dr., conferențiar (Chișinău, RM)
Valeriu Chicu, dr., conferențiar (Chișinău, RM)
Eugen Diug, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Vlada-Tatiana Dumbrava, dr. h., profesor, (Chișinău, RM)
Constantin Ețco, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Susan Galandiuk, dr. h., profesor (Louisville, KY, SUA)
Filip Gornea, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Aurel Grosu, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Eva Gudumac, dr. h., profesor, academician, AȘM (Chișinău, RM)
Eugen Guțu, dr. h., conferențiar (Chișinău, RM)
Raymund E. Horch, dr. h., profesor (Munchen, Germania)
Irinel Popescu, dr., profesor (București, România)
Iwata Hisashi, dr. h., profesor emerit (Nagoya, Japonia)
Constantin Iavorschi, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Ion Ilciuc, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Anatol Nacu, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Gheorghe Nicolau, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Anatol V. Nikolaev, dr. h., profesor (Moscova, Rusia)
Ion Marin, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Ion Moldovanu, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Veaceslav Moșin, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Nicolae Opopol, dr. h., profesor, membru corespondent, AȘM (Chișinău, RM)
Leonid Lisii, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Hiram Polk, dr. h., profesor emerit (Louisville, KY, SUA)
Mihai Popovici, dr. h., profesor, academician, AȘM (Chișinău, RM)
Viorel Prisacari, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
William Rhoten, dr. h., profesor (Huntington, WV, SUA)
Alexandru Sandul, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Sergio Serano, dr. h., profesor (Milan, Italia)
Mihai Ștefanet, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Eugen Târcoveanu, dr., profesor (Iași, România)
Gheorghe Țibîrnă, dr. h., profesor, academician, AȘM (Chișinău, RM)
Vladimir Valica, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Ieremia Zota, dr. h., profesor, membru corespondent, AȘM (Chișinău, RM)
Valeriu N. Zaporozjan, dr. h., profesor, academician, AȘU (Odesa, Ucraina)

Editorial Staff

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



Nr.2 (314)
2010

The Journal *Medical Courier*

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

Revista *Curierul medical*

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

Журнал *Медицинский курьер*

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

Address of Editorial Office

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



ISSN 1875-0666

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

CONTENTS • CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ

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

A. Hotineanu	3
The Main Bile Duct Ectasia in the Treating Benign Megacholedoc Ectazia căii biliare principale în megacoledocul de geneză benignă	
C. Ceban	11
Bio-R as Remedy in the Complex Treatment of Corneal Ulcer Remediul Bio-R în tratamentul complex al ulcerului cornean	
N. T. Okopnaia, L. D. Ozol, V. V. Remish	15
The Thermogravimetric Analysis of the Chemical Structure of the New Sulfonamides Исследование химической структуры новых сульфаниламидных препаратов методом термогравиметрии	
L. David, V. Ghicavii, G. Necula, I. Butorov, I. Cosciug	20
Clinical and Pharmacological Aspects of the Entomological Drug Imuheptin in the Treatment of Steatohepatitis Клинико-фармакологические аспекты энтомологического препарата имухептин в лечении стеатогепатита	
R. M. Mamedgasanov, M. M. Feyzullaev	25
Haemopoetic Activity of Blood in Conditions of Diabetogenic Intoxication at Patient with Insulin Dependent Sugar Diabetes Гемопозитическая активность крови в условиях диabetогенной интоксикации у больных инсулинозависимым сахарным диабетом	
A. Grosu	28
Role of Statins in Deep Venous Thrombosis Rolul statinelor în trombozele venoase profunde	
B. Parii, M. Todiras, S. Parii, L. Rusnac, P. Golovin, V. Valica	31
The Protective Effects of Local Drug Neamon-Hepa on Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury Efectele protectoare ale remediului autohton Neamon-Hepa în hepatita indusa cu tetraclorura de carbon	

REVIEW ARTICLES, LECTURES • ARTICOLE DE PROBLEMĂ, SINTEZĂ ȘI PRELEGERI • ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ

R. Corobov, N. Opopol	35
Some Temperature-Mortality Relationships to the "Warm Season" in Chisinau Взаимозависимость между температурой воздуха и смертностью в Кишинёве	
N. Savga	43
The Methods of Conservative Treatment at Children with Dysontogenetic Process at the Lumbar-sacral Region of the Spine Tratamentul ortopedo-medical în afectiuni displastice lombosacrate la copii	
T. Turcanu	46
Peculiarities of Acute Respiratory Infection Associated with Herpes Infections in Young Children Particularitatile infectiilor respiratorii acute, asociate cu infectiile herpetice la copiii de varsta frageda	
D. Uncuta	50
New Therapeutical Approaches in Complex Medication of Herpetic Stomatitis Abordari terapeutice de formula noua în tratamentul complex al stomatitei herpetice	
A. Voloc	56
Vitamin D as a Prevention Factor in Acute Respiratory Infections Витамин D как фактор профилактики острых респираторных инфекций	
O. Tabuica	58
The False Positive Reactions for Syphilis as a Problem in Medical Practice Ложноположительные реакции на сифилис – проблема в медицинской практике	
V. V. Cozac, N. M. Corolicova	61
Neurological Disorders Associated with Polycystic Ovary Syndrome Неврологические нарушения при синдроме поликистозных яичников	
V. Cobet	67
Lisinopril: Therapeutic Eligibility and Comparative Effects Lisinopril: eligibilitate terapeutica si efecte comparative	

CLINICAL CASES • CAZURI CLINICE • КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

I. Moldovanu, S. Odobescu, G. Corcea, C. Guranda, L. Rotaru, D. Concescu, A. Ruseva, S. Albu, C. Voiticovschi-Iosob	71
Chronic Migraine Associated with Diabetes Mellitus Type I Migrena cronica asociata cu diabetul zaharat tip I	

ANNIVERSARIES • JUBILEE • ЮБИЛЕИ

Ieremia Zota la 70 de ani	76
Vasile Anestiade, felicitare	77
Vlada-Tatiana Dumbrava la 70 de ani	78
Victor Rivneac la 60 de ani	79

GUIDE FOR AUTHORS • GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ	80
--	----

Ectazia căii biliare principale în megacoledocul de geneză benignă

A. Hotineanu

Catedra Chirurgie nr. 2, USMF "Nicolae Testemițanu"

The Main Bile Duct Ectasia in the Treating Benign Megacholedoc

This paper analyzes 128 patients with benign megacholedocus who were treated in Surgical Clinic N 2 of the State Medical and Pharmaceutical University "Nicolae Testemițanu" during the period 1992-2008. Definite diagnosis was established by using the following diagnostic algorithm: ultrasound, ERCP with preoperative decompression, in complicated cases MRI or CT, preoperative decompression via PST, naso-biliary drainage or stenting. Complex therapeutical management permitted adequate preoperative preparing, determined by the decreasing or disappearing of obstructive jaundice and the normalisation of metabolic and saline disturbance. Surgical treatment of benign megacholedocus depends on the etiological factor and is limited to hepaticojejunostomy or hepaticojejunostomy and pancreatojejunostomy on doubled loop Roux and cephalic pancreatoduodenectomy. Argumentation of algorithm application in this group of patients was demonstrated via satisfactory results, which permitted complete or partial rehabilitation of these patients. In our statistics we recorded 3 cases of death $1,6 \pm 1,1\%$, ($p > 0,05$), caused by acute hepatorenal insufficiency and septical complication.

Key words: bile ducts, pancreatojejunostomy, jejunostomy, anastomosis, Roux-en-Y.

Расширение общего желчного протока доброкачественного генеза

За период с 1992 по 2008 год в клинике кафедры хирургии №2 Госмедфарм университета им. Н. А. Тестемицану было проведено лечение 128 пациентов с мегалохоледоком, обусловленным доброкачественной желчной обструкцией. Окончательный диагноз устанавливался согласно следующего алгоритма: ультразвуковое исследование, РХПГ с предоперационной декомпрессией, в затруднительных ситуациях ЯМР-холангиография или КТ. Предоперационная декомпрессия проводилась посредством ПСТ, назо-билиарный дренаж или эндостентирование. Комплекс лечебных мероприятий обеспечил адекватную предоперационную подготовку, уменьшение или исчезновение механической желтухи и нормализацию метаболических и водно-солевых нарушений. Хирургическое лечение мегалохоледоха доброкачественного генеза зависит от этиологических факторов и сводится к наложению гепатикоюноанастомоза на петле Ру или формированию гепатикоюноанастомоза и панкреатоеюноанастомоза на дважды расщепленной петле Ру, и панкреатодуоденальной резекции. Корректность предложенного нами алгоритма подтверждает хорошие результаты лечения, что позволило частично или полностью реабилитироваться больным из данной группы. В нашем исследовании смертность составила $1,6 \pm 1,1\%$, ($p > 0,05$) (3 случая), обусловленные острой печеночнопочечной недостаточностью и септическими осложнениями.

Ключевые слова: желчные протоки, панкреатоеюностомия, еюностомия, анастомоз Y-образный по Ру.

Introducere

Obstrucția biliară benignă poate fi cauzată de coledocolitiază sau stricturi biliare benigne. Stricturile biliare rămân a fi o problemă dificilă de management chirurgical. Aceste situații clinice nu permit rezolvări de scurtă durată, ci necesită reconstrucții durabile cu succes bine definit, având în vedere că majoritatea pacienților sunt într-o stare de sănătate satisfăcătoare și așteaptă o supraviețuire pentru mai mulți ani. Mulți pacienți sunt de o vârstă tânără, ceea ce implică și probleme sociale, care prin rezolvarea lor îmbunătățesc productivitatea acestor bolnavi. Managementul curativ inadecvat poate duce la complicații severe ca ciroza biliară, hipertensiunea portală sau colangita recurentă, despre care am vorbit mai sus. Intervențiile repetate de multe ori reduc rata succesului în timp. Orice metodă de reconstrucție trebuie să fie efectuată în cadrul centrelor specializate, de către chirurghi experimentați în domeniu. Cele mai bune rezultate se obțin prin efectuarea unui diagnostic precoce, unui management terapeutic și chirurgical matur la prima reconstrucție.

Stricturile biliare pot fi solitare, dar și multiple, cauzele acestor stricturi pot fi diferite [1, 2]:

- ✓ Stricturi congenitale;
- ✓ Stricturi iatrogene postoperatorii;
- ✓ Stricturi posttraumatice;

- ✓ Stricturi post manipulații endoscopice;
- ✓ Stricturi inflamatorii;
- ✓ Colangită primară sclerozantă;
- ✓ Stricturi induse de radiație;
- ✓ Stenoza de PDM.

Dilatarea căilor biliare principale este provocată de stricturile distale, cauzate de coledocolitiază și pancreatita cronică.

Materiale și metode

Grupul de pacienți cu megacoledoc de geneză benignă a fost reprezentat de 128 de pacienți, dintre care 46 ($35,9 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) cu megacoledoc, cauzat de pancreatita cronică cefalică, 34 ($26,6 \pm 2,5\%$, $p < 0,001$) pacienți cu coledocolitiază și 48 ($37,5 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) pacienți cu megacoledoc, cauzat de stricturi inflamatorii benigne distale.

Repartizarea conform vârstei pacienților cu megacoledoc de geneză benignă, în perioada de studiu a fost următoarea, cu media anuală $12,8 \pm 0,4\%$, ($p < 0,001$) pacienți.

Din numărul total de bolnavi cu megacoledoc de geneză benignă, incluși în studiu, bărbați au fost 75 ($58,6 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$), femei - 53 ($41,4 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$), ceea ce denotă o afecțiune mai sporită a persoanelor de sex masculin ($p < 0,001$).

În dependență de subgrup, există variații semnificative în raport cu grupul general. În subgrupul de pacienți, în care

cauza megacoledocului era pancreatita cronică cefalică, prevalau bărbații, 38 ($82,6 \pm 2,2\%$, $p < 0,001$) cazuri, iar femeile - 8 ($17,4 \pm 2,2\%$, $p < 0,001$) cazuri. Un raport diferit ne oferă subgrupul de pacienți, cauza etiologică a megacoledocului fiind coledocolitiază, în care persoanele de sex feminin erau majoritare, 22 ($64,7 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) dintre cazuri, iar persoanele de sex masculin, erau minoritare - 12 ($35,3 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) cazuri. Megacoledocul cauzat de stricturi inflamatorii afectează în mod egal ambele sexe.

La repartizarea pacienților, conform grupelor de vârstă s-a observat, că incidența maximă a patologiei a fost remarcată în grupul de vârstă de 61-70 ani. Sub aspectul vârstei extensia este foarte mare, cu limitele între 18 și 81 de ani, vârsta medie generală fiind $58,3 \pm 0,8$ ($p < 0,001$) ani. În lotul de studiu vârsta medie a constituit, la pacienții cu coledocolitiază - $59,1 \pm 0,7$ ($p < 0,001$) ani, la pacienții cu pancreatită cronică cefalică - $60,3 \pm 0,8$ ($p < 0,001$) ani și $55,8 \pm 0,8\%$, ($p < 0,001$) ani, la bolnavii cu stricturi inflamatorii coledociene distale, variind între limitele de 30-80 ani, la pacienții cu megacoledoc, cauzat de coledocolitiază, între limitele de 32-81 ani, la pacienții cu pancreatită cronică cefalică - în limitele de 18-81 ani, la pacienții cu megacoledoc, cauzat de stricturile inflamatorii benigne de coledoc distal.

Din antecedentele bolnavilor am reținut: pacienții cu coledocolitiază au suportat în anamneză în 18 ($52,9 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) cazuri colecistectomie. Colecistita cronică calculoasă și coledocolitiază concomitent au fost prezente într-un singur ($2,9 \pm 1,0\%$, $p < 0,01$) caz.

În majoritatea cazurilor, la pacienții cu pancreatită cronică cefalică, am depistat etilismul, care a fost prezent în 28 ($60,9 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) cazuri, în 5 ($10,9 \pm 1,8\%$, $p < 0,001$) cazuri-malrotație duodenală și duodenostază, în 20 ($43,5 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) cazuri. Analiza acestor componente a demonstrat, că factorii etiologici de bază în pancreatita cronică cefalică sunt anume etilismul și duodenostaza pe fundalul malrotației duodenale deseori decompensate.

Mai mult de jumătate 26 ($56,5 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) din pacienții din ultimul subgrup au suportat în anamneză intervenții în zona hepatobiliopancreatică.

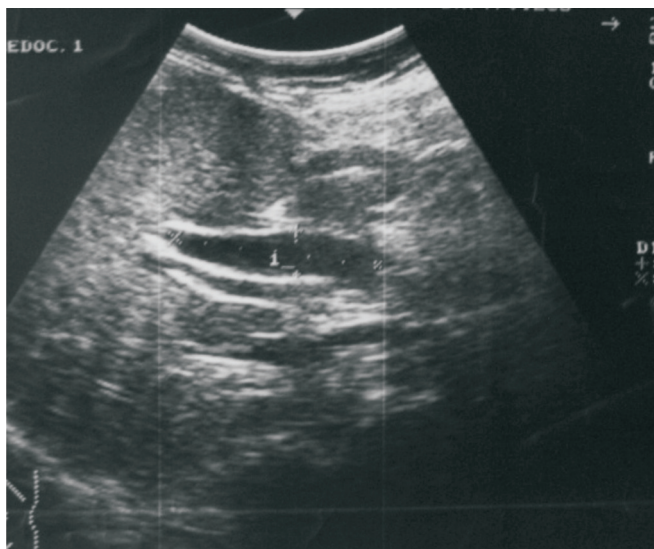


Fig. 1. Pancreatită cronică cefalică, CBP = 1,2 cm.

Pacienții cu megacoledoc de geneză benignă, se pot diviza în trei subgrupuri: pacienții cu coledocolitiază, bolnavii cu pancreatită cronică pseudotumorală și cei cu stenoze benigne distale. Aceste subgrupuri sunt constituite pe baza elementelor etiologice. Tabloul clinic al acestor pacienți este diferit, în dependență de factorul cauzal, dar la internare prezentau multe tangențe, în special de apariție a icterului mecanic prin compresie sau obstrucție.

Datele clinice obținute în urma examenului clinic al pacientului, ne-au determinat să suspectăm în majoritatea cazurilor prezența unei patologii de etiologie benignă a zonei hepatobiliopancreatice.

La pacienții cu pancreatită cronică cefalică, tabloul clinic a fost dominat de simptomul de bază - durerea abdominală, care a fost prezentă la toți pacienții, cu o zonă de dislocare caracteristică pancreatitei cefalice.

Sindromul doloar a fost localizat în epigastru și hipocondrul drept, cu iradiere în formă de centură. Caracterul durerii este permanent, rezistă chiar și la analgezice, se intensifică după alimentație.

Datorită interconexiunii strânse între pancreas și sistemul digestiv, în 6 ($13,0 \pm 1,9\%$, $p < 0,001$) cazuri au fost prezente semnele dispeptice, cum ar fi inapetența, balonările, greața, voma.

Cea mai importantă exprimare clinică, care a dus la adresarea pacientului la noi în clinică, a fost icterul mecanic. Icterul apare, de obicei, după o criză dureroasă. Acest fenomen apare datorită compresiei căii biliare principale de către capul pancreasului patologic schimbat. În acest subgrup de pacienți icterul mecanic a fost prezent în 32 ($69,6 \pm 2,6\%$, $p < 0,001$) cazuri. Obstrucția biliară îndelungată poate induce instalarea colangitei, care se manifestă clinic prin febră și frisoane.

La examenul fizic al pacienților, în 45 ($97,8 \pm 0,8\%$, $p < 0,001$) cazuri, s-a depistat o scădere ponderală, cauzată de reducerea aportului caloric în condițiile de insuficiență exocrină.

Tumoarea palpabilă a fost individualizată la toți pacienții în 46 ($100,0 \pm 0,0\%$) cazuri, fiind mobilă și doloară.

Diabetul zaharat a fost satelitul acestei patologii într-un singur ($2,2 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$) caz.

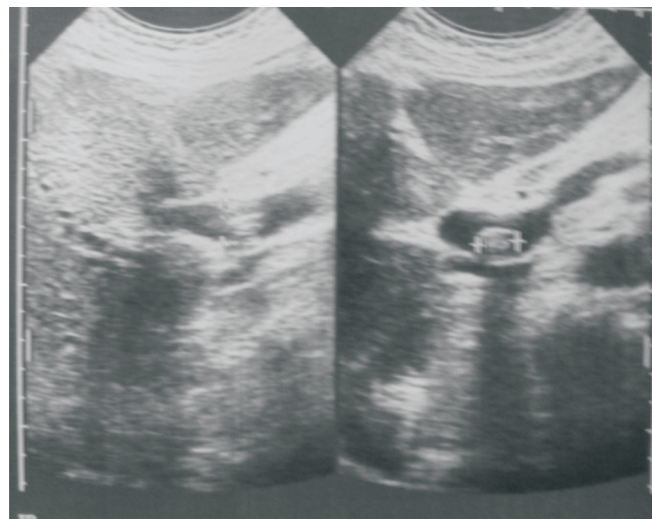


Fig. 2. Coledocolitiază, CBP = 1,3 cm.

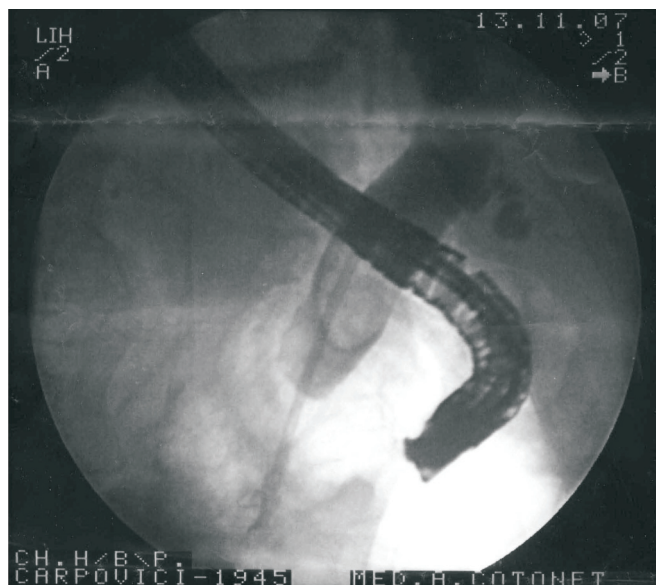


Fig. 3. CPGRE, coledocolitiază, diametru CBP=35 mm.

Un alt subgrup de pacienți sunt cei cu megacoledoc de genă benignă, cauzat de coledocolitiază. Tabloul clinic al acestui subgrup de pacienți a fost marcat de manifestările clasice ale acestei patologii.

Acest subgrup de pacienți a fost dominat de prezența și manifestările clinice ale icterului mecanic, care a fost prezent la 22 ($64,7 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) pacienți și s-a asociat cu angiolitiază în 9 ($26,5 \pm 2,5\%$, $p < 0,001$) cazuri. Colica biliară a fost prezentă la toți pacienții – 34 ($100,0 \pm 0,0\%$) cazuri.

Ultimul subgrup de pacienți a fost cel cu stricturi inflamatorii ale căii biliare principale distale. Evoluția clinică la acești pacienți era dominată de icterul mecanic, instaurat datorită stricturii intracoledociene distale.

Examenle biochimice au fost standarde și au inclus acele examinări, care sunt necesare pentru examinarea pacienților zonei hepatobiliopancreatice.

Diagnosticul imagistic al megacoledocului de genă benignă a depins de factorul etiologic, dar întrunește aceleași etape.

În aprecierea unui diagnostic corect au fost folosite următoarele metode imagistice: USG, CPGRE, hepatobiliscintigrafia secvențială, RMN, TC, duodenografia.

Diagnosticul megacoledocului începe cu ecografia hepatobiliară (fig. 1, 2), o metodă screening, care ne direcționează spre următoarele etape diagnostice:

Cele mai importante date ecografice pentru diagnosticul megacoledocului sunt dimensiunile căii biliare principale. Dimensiunile căii biliare la 2/3 pacienți – 79 ($61,7 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) cazuri, erau de peste 1 cm, prezența calculilor coledocieni a fost determinată la 59 ($46,1 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) pacienți. Valorile medii ale căii biliare principale fiind de $1,4 \pm 0,1$, ($p < 0,001$) cm.

Sensibilitatea metodei pentru aprecierea dimensiunilor căii biliare principale este de 85,11%. Detectarea calculilor coledocieni este cu mult mai redusă, marcând un nivel de 53,19% dintre toate cazurile de coledocolitiază primară. Am evaluat pacienții, utilizând ecografia hepatobiliară, preoperator și postoperator. Împreună cu alte metode de diagnostic imagis-



Fig. 4. Strictură distală coledociană.

tic, ecografia a permis monitorizarea evoluției bolnavului în corelație directă cu parametrii clinici și cei biochimici.

Colangiografia retrogradă endoscopică este standardul de aur în diagnosticul acestei patologii biliare. Ea a fost efectuată la 127 ($99,2 \pm 0,5\%$, $p < 0,001$) bolnavi. În 6 ($4,7 \pm 1,2\%$, $p < 0,001$) cazuri a fost fixată dilatarea coledocului de peste 4,5 cm (fig. 3), cu valoare medie de $2,7 \pm 0,1$. Coledocolitiază a fost stabilită în 59 ($46,1 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) cazuri. Stricturile inflamatorii de coledoc distal au fost determinate în 33 ($25,8 \pm 2,5\%$, $p < 0,001$) dintre cazuri, iar stricturile prin obstrucție extrinsecă au fost detectate în 46 ($35,9 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) dintre cazuri. Sensibilitatea metodei în aprecierea dimensiunilor căii biliare principale a fost de 97,5%.

Hepatobiliscintigrafia dinamică s-a efectuat preoperator, postoperator, peste 3 luni. Această metodă a fost aplicată la 12 ($9,4 \pm 1,7\%$, $p < 0,001$) bolnavi cu megacoledoc secundar. Utilizând-o, am determinat încetinirea excreției bilei în arborele biliar și încetinirea marcată sau lipsa evacuării radiofarmaceuticului în intestin.

Sensibilitatea hepatobiliscintigrafiei, în lotul de studiu, pentru aprecierea colestazei, este de 100%. Această metodă este foarte utilă în arsenalul diagnostic complex împreună cu celelalte metode incluse în algoritmul diagnostic al megacoledocului secundar.

RMN a fost folosită preoperator și postoperator (fig. 4) la 1 ($0,8 \pm 0,5\%$, $p > 0,05$) singur pacient s-a depistat un chist coledocian cu dimensiuni de peste 2 cm. Metoda s-a dovedit a fi una noninvazivă, fără complicații, fără administrarea substanțelor de contrast și, nedepinzând de starea generală a pacientului și de intervențiile chirurgicale suportate în anamneză.

TC metoda de diagnostic, care permite diferențierea pancreatitei cronice cefalice de cancerul pancreatic. A fost efectuată la 14 ($10,9 \pm 1,8\%$, $p < 0,001$) pacienți cu pancreatită cronică pseudotumorală (fig. 5).

Duodenografia a fost efectuată la 79 ($61,7 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) bolnavi. În 35 ($27,3 \pm 2,5\%$, $p < 0,001$) de cazuri a pus

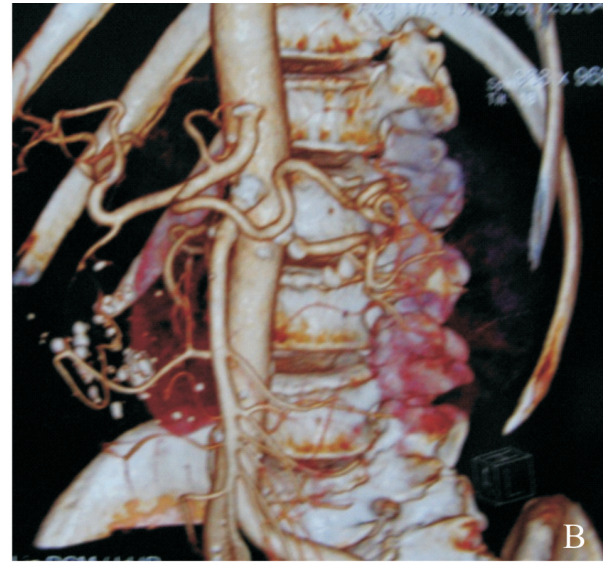
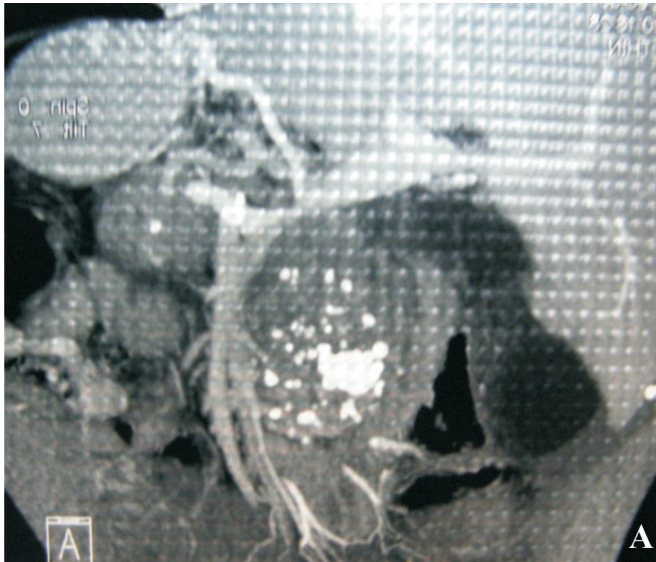


Fig. 5. TC regim standard (A), regim angiografie (B), pancreatită cronică cefalică, calcinate în cefal.

în evidență duodenostaza (fig. 3.35), în 9 ($7,0 \pm 1,5\%$, $p < 0,001$) cazuri - malrotație duodenală și în 3 ($2,3 \pm 0,9\%$, $p < 0,01$) cazuri - reflux duodenogastral.

La toți pacienții intraoperator s-a determinat starea căilor biliare extrahepatice și prezența unei formațiuni benigne de volum în capul pancreasului. În timpul intervenției chirurgicale s-a depistat: dilatarea căii biliare principale, care are pereții îngroșați, cu un diametru de peste 2 cm, în unele cazuri hiperemie, edem, colangită, calculi coledocieni secundari, concomitent în unele cazuri malrotație duodenală cu prezența semnelor de duodenostază și hepatită colestatică (fig. 6, 7). Prin palpație se determină coledocolitiază și în cazurile de pancreatită cronică - o formațiune cefalopancreatică de volum.

Histologic - au fost prelevate, din toate trei subgrupuri de pacienți, porțiuni de cale biliară principală. În toate cazurile, datorită unui proces obstructiv de lungă durată, demonstrat prin evoluția patologiei și dimensiunilor excesive ale căii biliare principale, au fost schimbări ireversibile, care se manifestă prin înlocuirea țesutului muscular cu cel conjunctiv și degenerescență nervoasă. Aceste schimbări morfopatologice sunt determinante în aprecierea managementului chirurgical. În majoritatea cazurilor au loc modificări atrofice ale fibrelor nervoase, datorate fibrozei spațiului perineural adiacent sub formă de capsulă conjunctivă (fig. 8). În unele cazuri se observă și proliferarea stromei conjunctive, care amintește proliferările în cadrul fibroamelor, ceea ce duce concomitent la stenozarea și obliterarea lumenului CBP distal (fig. 9).

În cazurile de pancreatită cronică un rol important îl are biopsia din capul pancreasului. Aceasta este primordială în diferențierea de cancerul cefalopancreatic.

Examenul histologic al materialelor bioptice, recoltate intraoperator din diferite regiuni ale pancreasului, a fost efectuat în toate cazurile de pancreatită cronică cefalică (100%).

Tratamentul acestui grup de pacienți a evaluat pe parcursul anilor și a depins de înțelegerea rezultatelor la distanță de fiecare subgrup de pacienți.

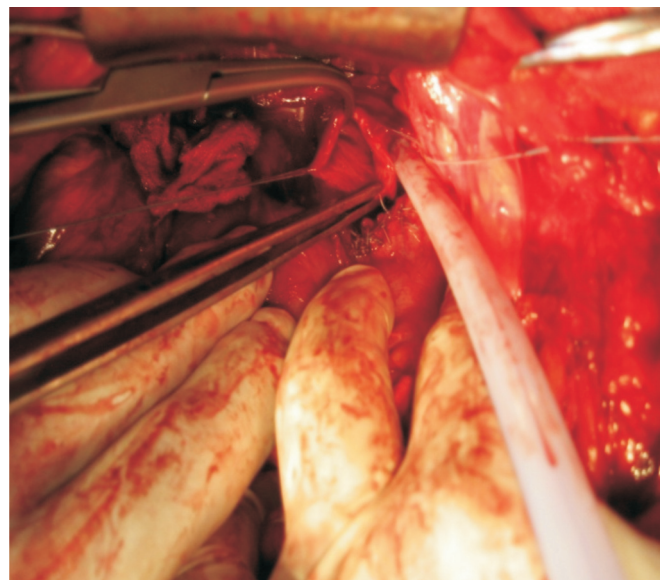


Fig. 6. Imagini intraoperatorii, diametrul CBP = 30 mm.

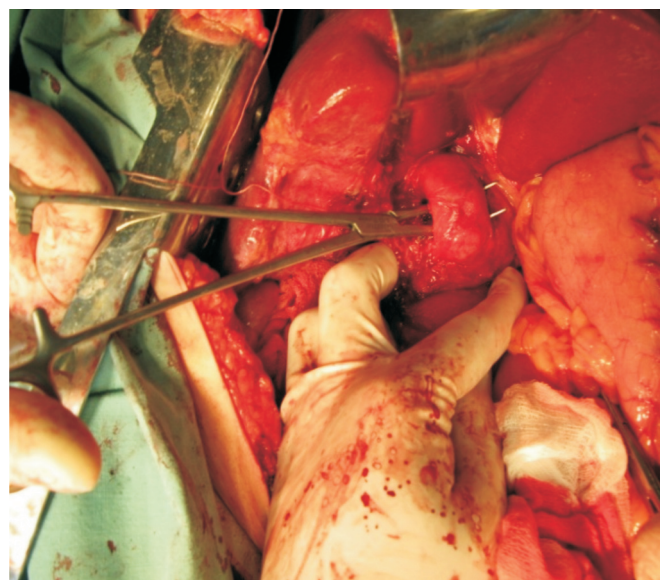


Fig. 7. Imagini intraoperatorii, diametrul CBP = 40 mm.

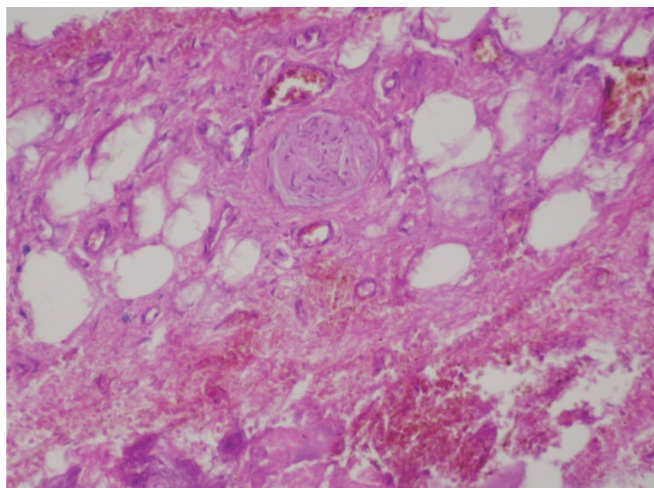


Fig. 8. Fibroza spațiului perineural adiacent sub formă de capsulă conjunctivă. Colorație hematoxilinel-eozin. x 200.

Fiecare subgrup de pacienți se împarte respectiv în două subgrupuri. În primul subgrup de pacienți, indiferent de nologie, întrunim pacienții operați prin tehnici chirurgicale, pe care le foloseam până la o perioadă, când am analizat rezultatele la distanță, utilizând aceste variante chirurgicale clasice. În subgrupul doi de pacienți au fost aplicate acele tehnici chirurgicale, pe care le considerăm de elecție în tratamentul megacoledocului de geneză benignă.

Indicațiile pentru operație, în lotul nostru de studiu, au fost în cele mai multe cazuri obstrucția biliară, cauzată de pancreatita cronică cefalică, coledocolitiza sau stricturile biliare benigne distale. Obstrucția biliară a fost manifestată prin icter mecanic, cu sau fără asociere de colangită. Indicațiile pentru intervenția chirurgicală în cadrul pancreatitei cronice cefalice sunt icterul mecanic, cu sau fără asocierea sindromului dolo. Coledocolitiza, asociată cu colica biliară, a constituit o indicație absolută pentru rezolvarea chirurgicală. Stricturile biliare distale, care duc la dilatări semnificative ale căii biliare principale, sunt acele cazuri, care necesită reconstrucție chirurgicală dificilă.

Tratamentul chirurgical al megacoledocului de geneză benignă a avut ca scop înlăturarea sau ocolirea obstacolului biliar, micșorarea sau abolirea sindromului algic în cazul pancreatitei cronice cefalice.

Tratamentul megacoledocului, cauzat de pancreatita cronică cefalică, a evaluat pe parcursul acumulării experienței și analiza rezultatelor la distanță. La începutul studiului tratamentul megacoledocului de etiologie benignă, cauzat de pancreatita cronică cefalică, a fost axat pe înlăturarea icterului mecanic, care a fost realizat de o derivație biliodigestivă. Varianta tehnică, care a fost realizată din startul studiului, a fost colecistojejunoanastomoza pe ansa omega cu clamparea ansei aferente tip Șalimov. Dar această variantă tehnică nu a adus rezolvarea definitivă a patologiei de bază și a icterului mecanic.

Ulterior, studiind deficiențele tehnicii chirurgicale analizate mai sus, am schimbat evolutiv varianta chirurgicală prin aplicarea hepaticojejunoanastomozei pe ansa Roux. În pofida faptului, că icterul mecanic și suferința biliară au fost rezolvate prin această tehnică chirurgicală, nu am reușit înlăturarea problemei pancreatitei cronice pseudotumorale cefalice.

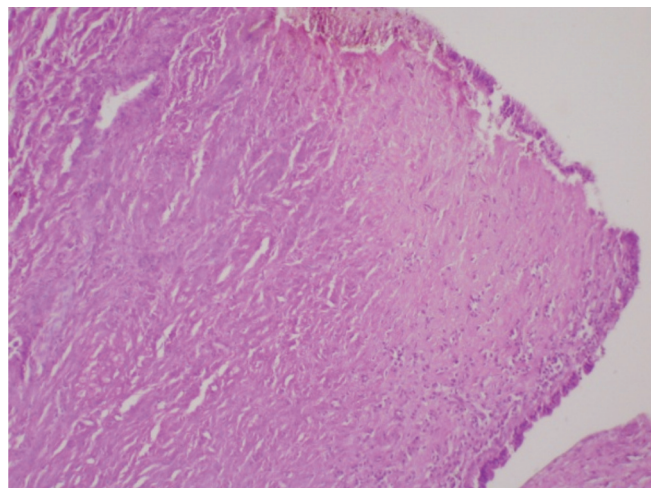


Fig. 9. Proliferarea stromei conjunctive. Colorație hematoxilinel-eozin. x 200.

Ținem să accentuăm, că tabloul clinic al acestei maladii este marcat de sindromul algic, care rezultă dintr-o hipertensiune wirsungiană, pe aceste considerente ne-am bazat în selecția tratamentului optimal nu numai prin rezolvarea suferinței biliare, care a fost manifestată clinic prin icter mecanic și morfologic prin megacoledoc, dar și în rezolvarea problemelor, cauzate de patologia pancreatică. Toate acestea ne impun un abord tehnic mult mai complex, utilizând tehnici chirurgicale mai laborioase.

Variantele tehnice, pe care le considerăm acceptabile în această situație clinică, sunt hepaticojejunoanastomoza și pancreatojejunoanastomoza pe ansa bispiculată à la Roux, duodepancreatectomia cefalică (fig.10), în special în cazurile de imposibilitate a diferențierii cancerului de cap de pancreas de o pancreatită pseudotumorală, dar și din considerentele, că cefalul pancreatic este peace-makerul sindromului algic și, înlăturându-l, rezolvăm una din problemele principale ale suferinței acestor pacienți.

Varianta tehnică, care a rezolvat situația clinică și a fost tolerată de acești pacienți, a fost hepaticojejunoanastomoza și pancreatojejunoanastomoza pe ansa bispiculată à la Roux (fig. 11).

Această variantă tehnică propune să înlătore obstacolul biliar printr-o hepaticojejunoanastomoză pe ansă bispiculată. Această anastomoză a fost efectuată, de fiecare dată, într-un plan. Drenarea gurii de anastomoză am preferat-o în majoritatea cazurilor, fie prin metoda tip Rhobson sau transcistică. Insistăm asupra drenării gurii de anastomoză în toate cazurile pentru a evita o dehiscentă eventuală. Această drenare ne permite să micșorăm sarcina asupra hepaticojejunoanastomozei, micșorând rata postoperatorie.

În efectuarea pancreatojejunoanastomozei, o problemă ar fi identificarea și mobilizarea ductului pancreatic. Aceasta este posibil de realizat prin utilizarea examenului ultrasonor intraoperator cu o pancreatografie concomitentă, dacă e necesară. Drenajul larg al ductului pancreatic este una din condițiile succesului acestei etape a actului chirurgical. Pentru aceasta este necesară evidențierea pancreasului pe întreaga întindere, ca ulterior să se repereze prin aspirație canalul Wirsung. Se

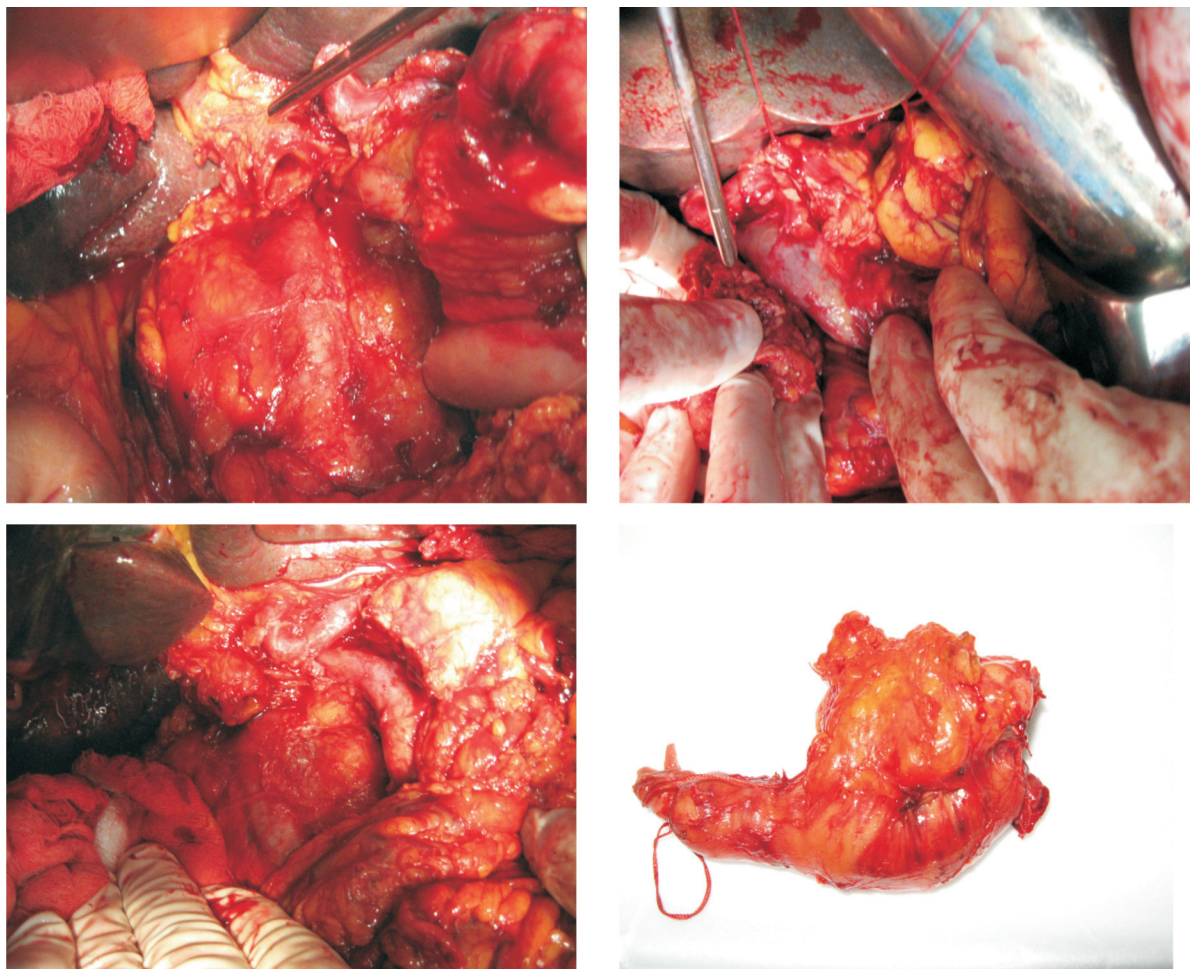


Fig.10. Duodenopancreatectomia cefalică, varianta de reconstrucție Child.

efectuează o incizie în partea ventrală a canalului Wirsung, care se secționează apoi complet, atât spre coadă, cât și spre regiunea cefalică, cât mai aproape de duoden.

Ductul pancreatic a fost anastomozat cu ansa pregătită de o lungime de 80 cm, care a fost trecută transmezocolic, astfel încât anastomoza cu pancreasul să se facă ușor și fără tensiune și tracțiune. Tehnic este necesar ca sutura să nu prindă o masă mai mare de parenchim pancreatic și ducturi mici pancreatice, ceea ce poate să genereze dereglarea drenării lor. Distanța între suturi a fost de până la 5 mm. Această anastomoză nu a fost drenată, dar s-au plasat drenaje de siguranță perianastomotice.

Pacienții cu megacoledoc de genă benignă, cauzat de coledocolitiază, au beneficiat de două tehnici chirurgicale: coledocolitomie cu drenare și, după analiza rezultatelor, aplicarea în situațiile posibile a hepaticojejunostomiei pe ansă Roux.

Prima tehnică chirurgicală nu a adus rezultate postoperatorii satisfăcătoare la distanță, ceea ce ne-a obligat să analizăm situația clinică formată și să schimbăm managementul chirurgical.

Această tehnică chirurgicală nu înlătură factorul etiopatogenic, care cauzează declanșarea patologiei biliare și, în scopul rezolvării acestei situații clinice formate, a fost aplicată altă tehnică chirurgicală, care a permis să obținem rezultate acceptabile.

Această tehnică operatorie a fost posibilă la pacienții, care nu au semne clinico-radiologice de duodenostază. În prezența acestor semne este necesar de a efectua exereza supraduodenală de coledoc cu implantarea lui în ansa Roux, ceea ce ne oferă posibilitatea să evităm colangita cronică instaurată datorită unui reflux duodenobiliar.

Ultima nozologie, din acest grup de pacienți, reprezentat prin stricturile benigne distale biliare, a beneficiat din start de un tratament standard reprezentat, prin hepaticojejunostomoză pe ansa Roux, care a avut un succes postoperator atât în perioada postoperatorie precoce, cât și în cea tardivă, dar care a depins de respectarea dimensiunilor minime de ansă Roux de 80 cm, ceea ce previne refluxul alimentar în căile biliare.

Rata complicațiilor precoce postoperatorii a constituit 22 ($17,2 \pm 2,1\%$, $p < 0,001$) cazuri din numărul total al bolnavilor cu megacoledoc de genă benignă. Aceste situații clinice au necesitat măsuri terapeutice prompte și chiar, în unele cazuri, intervenție chirurgicală repetată.

Analiza minuțioasă a perioadei postoperatorii precoce la 22 ($17,2 \pm 2,1\%$, $p < 0,001$) dintre pacienții cu megacoledoc de genă benignă, a evidențiat dezvoltarea următoarelor complicații în perioada postoperatorie precoce.

Fistulele biliare au fost prezente în 8 ($6,3 \pm 2,1\%$, $p < 0,001$) cazuri și au fost cauzate de deficiențe tehnice. Toate

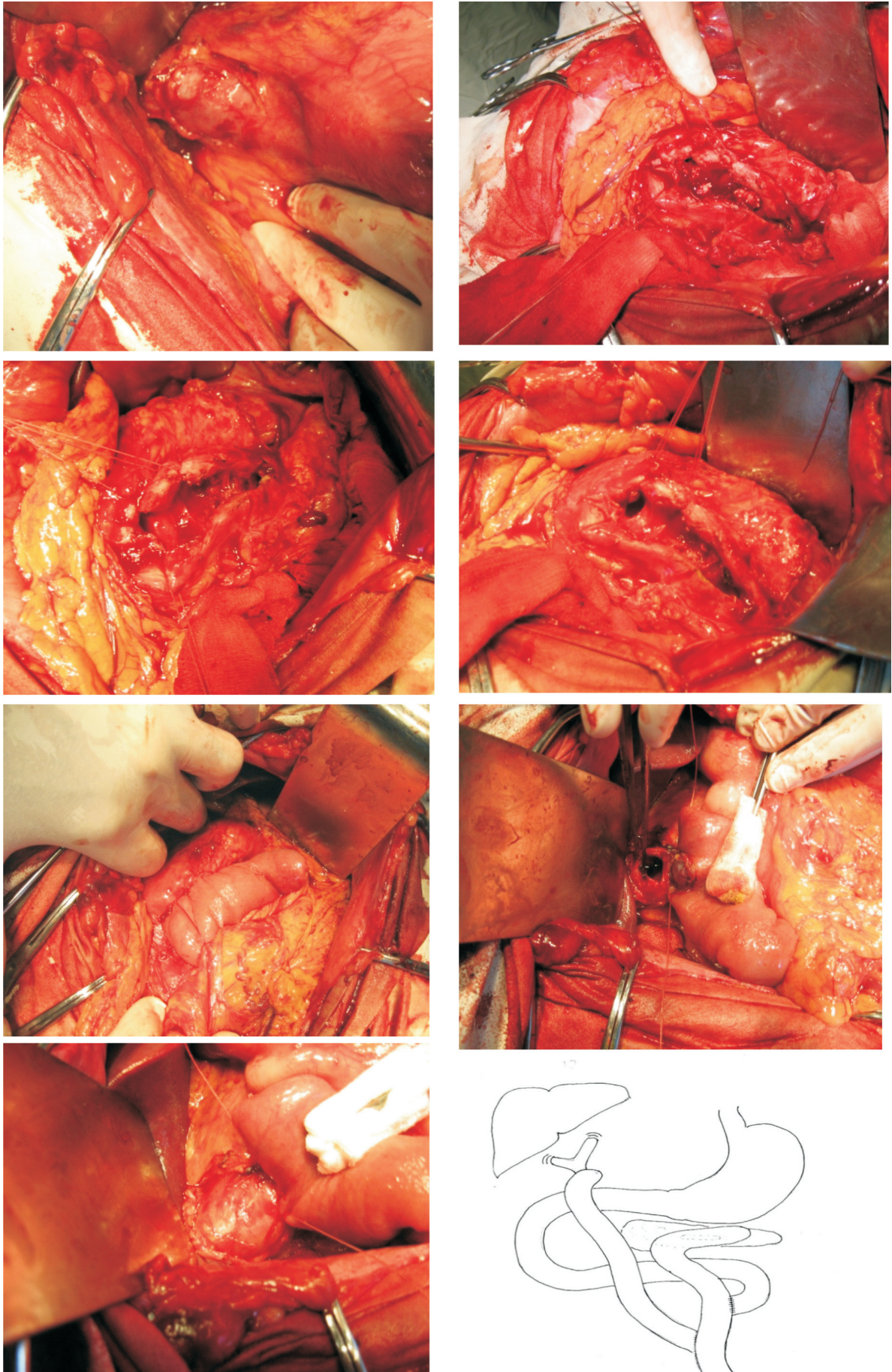


Fig. 11. Hepatico- și pancreatico- jejunoanastomoza pe ansa bispiculată Roux.

fistulele biliare au fost dirijate, datorită unei drenări adecvate a zonei perianastomotice.

Fistule pancreatice au fost prezente la 1 ($0,8 \pm 0,8\%$, $p > 0,05$) pacient în acest grup de studiu.

Rezultatele postoperatorii ale tratamentului chirurgical au fost în majoritatea cazurilor favorabile. În 108 ($97,3 \pm 0,9\%$, $p < 0,001$) cazuri a dispărut icterul mecanic și numai în 2 ($1,6 \pm 1,1\%$, $p > 0,05$) cazuri, când a progresat insuficiența hepatorenală acută, icterul a progresat postoperator și s-a soldat cu deces.

Letalitatea în perioada postoperatorie precoce a constituit $1,6 \pm 1,1\%$, ($p > 0,05$) și este explicabilă și acceptabilă. Toate trei cazuri de deces au fost asociate de icter mecanic, angiocolită și insuficiență hepatorenală acută, în toate aceste cazuri nu s-a reușit o decompresie preoperatorie și acești pacienți au fost operați în mod urgent, după obținerea indicilor minimi de operabilitate. Decesul a survenit pe fundalul icterului mecanic, a angiocolitei și a insuficienței hepatorenale.

Ceea ce este mai important constă în evaluarea și constatarea în ce măsură tratamentul aplicat acestor pacienți a ameliorat calitatea vieții bolnavilor, operați în perioada postoperatorie tardivă. Calitatea vieții la acești bolnavi a fost evaluată în conformitate cu dimensiunea somatică, cea psiho-afectivă, socio-familială și reabilitarea profesională.

Rezultatele la distanță au fost urmărite la toți pacienții, care au suportat tratament chirurgical pentru megacoledoc de etiologie benignă. Starea somatică a fost apreciată în raport cu mai multe simptome. Prin anamneza bolnavilor s-au identificat unele acuze restante sau apărute în perioada postoperatorie tardivă.

De menționat că rezultatele sunt direct proporționale cu metoda chirurgicală aplicată, și deci este argumentată divizarea lotului de studiu în două subgrupuri:

1. Pacienții care au fost operați prin variantele tehnice propuse de noi.

2. Pacienții operați prin celelalte variante tehnice.

În acest lot la 56 ($35,9 \pm 4,2\%$, $p < 0,001$) pacienți din subgrupul doi am avut rezultate, pe care le putem numi nesatisfăcătoare sau convențional nesatisfăcătoare, deoarece la ei s-a instalat sindromul doli, la 32 ($17,2 \pm 3,3\%$, $p < 0,001$) pacienți au apărut febra și frisoanele. În 31 ($16,4 \pm 3,3\%$, $p < 0,001$) cazuri a recidivat icterul mecanic, asociat cu prurit cutanat, scaune acolice și urinări hiperchrome. La 10 ($7,8 \pm 2,4\%$, $p < 0,01$) pacienți au apărut tulburări dispeptice și în final la 1 ($0,8 \pm 0,8\%$, $p > 0,05$) pacient a apărut obstrucția duodenală. Slăbiciunea generală și astenia a fost prezentă la 29 ($22,7 \pm 3,7\%$, $p < 0,001$) bolnavi. Aceste manifestări au necesitat la toți 56 ($35,9 \pm 4,2\%$, $p < 0,001$) pacienți administrare de medicamente. Din acest grup, 21 ($18,0 \pm 3,4\%$, $p < 0,001$) pacienți au fost operați din nou și lichidată cauza icterului mecanic. Postoperatoriu la ei a survenit îmbunătățirea stării generale.

Analizând datele obținute în primele subgrupuri de pacienți, la care rezultatele tratamentului aplicat le putem numi nesatisfăcătoare, am fost nevoiți să modificăm managementul chirurgical în dependență de factorul etiologic prin implementarea tehnicilor chirurgicale descrise mai sus. În aceste cazuri putem să afirmăm că rezultatele în perioada postope-

ratorie tardivă sunt apreciate ca fiind bune, confirmate și prin examenul de laborator și instrumental, aplicat postoperatoriu cu regularitate la toate subgrupurile de pacienți.

Evaluarea calității vieții a fost posibilă la fiecare dintre pacienții operați la noi în clinică.

Am studiat, în perioada postoperatorie, latura psiho-afectivă a acestor pacienți. Dimensiunea psiho-afectivă reprezintă modul, în care bolnavul își recunoaște și își acceptă boala ca pe o realitate a existenței sale.

În al doilea subgrup de pacienți, în majoritatea cazurilor, nu am obținut rezultate satisfăcătoare, bolnavii fiind preocupați de boală, nefiind siguri de viitor.

Dispariția, practic a tuturor semnelor clinice ale suferinței biliare în primul subgrup de pacienți, face ca după intervenția chirurgicală bolnavii să devină optimiști, situație explicată prin ameliorarea condiției fizice și psihologice, cu apariția noii perspective pozitive de viață.

Un rol important în aprecierea rezultatelor la distanță o are calitatea relațiilor familiale, menținerea relațiilor existente și formarea unor relații noi.

În subgrupul de pacienți numărul doi, majoritatea lor au găsit un ajutor și un anturaj, care-i susține, și-i face să treacă peste depresia și handicapul, creat de boala respectivă.

Bolnavii care au fost supuși tratamentului propus de noi, în majoritatea cazurilor, s-au reintegrat completamente socio-familial și numai un pacient, la care patologia nu a cedat, a avut rezultate negative în perioada postoperatorie tardivă.

Reabilitarea profesională a fost posibilă la $67,7 \pm 5,8\%$ ($p < 0,001$) pacienți, supuși tratamentului de elecție selectat, pe care îl aplicăm conform nozologiei. Am obținut o reintegrare profesională bună.

Concluzie

Managementul chirurgical în megacoledocul de geneză benignă depinde de factoul etiologic și se reduce la aplicarea hepaticojejunoanastomozelor pe ansă sau la montarea hepaticojejunoanastomozelor și pancreatojejunoanastomozelor pe ansă bispiculată Roux și duodenpancreatectomia cefalică, în special în imposibilitatea diferențierii patologiei de cancerul de cap de pancreas. Corectitudinea aplicării algoritmului creativ de elecție, la acest grup de pacienți, a fost demonstrată prin rezultate bune, ceea ce a permis reabilitarea totală sau parțială a acestor pacienți.

Bibliografie

- Blumgart LH, Imrie CW, McKay AJ. Surgical management of chronic pancreatitis. *Journal of Clinical Surgery*. 1982;1:229-235.
- Blumbargt LH, Fong Y. Surgery of the liver and biliary tract. London. 2000;100- 455.

Adrian Hotineanu, dr., conferențiar
Catedra Chirurgie nr. 2
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
Tel.: 205524
E-mail: ahotineanu@hotmail.com

Recepționat 5.02.2010

Remediul Bio-R în tratamentul complex al ulcerului cornean

C. Ceban

Catedra Oftalmologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Bio-R as Remedy in the Complex Treatment of Corneal Ulcer

The aim of the study was to evaluate the therapeutic efficiency of Bio-R in the complex treatment of corneal ulcers. The study included 40 patients who were randomized into two comparable groups: the main group, which included 20 patients with corneal ulcers taking Bio-R in addition to the basic therapy, and the control group, which included 20 patients taking only the basic therapy. It was established that Bio-R, in addition to the basic therapy, produces a more rapid resolution of the exudative-destructive inflammatory reaction and a smaller, less intensive corneal defect.

Key words: Bio-R, complex treatment, corneal ulcer.

Препарат Bio-R в комплексном лечении язвы роговицы

Целью исследования было изучение эффективности применения Bio-R в комплексном лечении больных с язвой роговицы. В исследование включено 40 пациентов, которые составили 2 рандомизированные группы: основную составили 20 больных с язвой роговицы, получавших Bio-R в сочетании с базисной терапией и группу контроля – 20 больных, получавших только базисную терапию. Было установлено, что включение Bio-R в состав базисной терапии приводит к более быстрому купированию экссудативно-деструктивной воспалительной реакции и способствует формированию, меньшего по площади и интенсивности, помутнения роговицы.

Ключевые слова: роговицы язва, Bio-R, комбинированное лечебное воздействие

Introducere

Bolile inflamatorii ale corneei ocupă aproximativ 20% în structura patologieilor oftalmologice [1], dintre care cele mai grave sunt cheratitele bacteriene, virale, în special cele herpetice, și cele care se dezvoltă pe fundalul bolilor sistemice ale organismului [2,9].

Ulcerul cornean rămâne să fie una dintre problemele actuale ale oftalmologiei contemporane datorită frecvenței sale și evoluției severe, care cauzează de regulă, scăderea dramatică a acuității vizuale, sau chiar pierderea ochiului [3,4]. În prezent sunt certe nu doar efectele pozitive, dar și cele negative ale antibioticoterapiei tradiționale: dezvoltarea disbacteriozei și asocierea infecției micotice, majorarea numărului tulpinilor de microorganisme antibioticorezistente [5], dezvoltarea reacțiilor alergice [6]. Dificultăți în tratamentul ulcerului cornean apar în mare parte din cauza faptului, că aproximativ în 50% cazuri nu se poate determina agentul patogen și se aplică terapia empirică, adaptată la tabloul clinic al bolii. Astfel, necesitatea de a îmbunătăți și elabora noi metode de tratament ale ulcerului cornean este argumentată de eficiența insuficientă a terapiei tradiționale și frecvența înaltă a complicațiilor în perioada de convalescență [7,8].

Scopul studiului

Studierea eficienței preparatului Bio-R în tratamentul complex al bolnavilor cu ulcer cornean.

Material și metode

Cercetările clinice s-au efectuat la 40 de bolnavi cu ulcer al corneei de origine bacteriană, care au format 2 loturi randomizate: de bază și martor. Lotul de bază a fost format din 20 bolnavi (20 ochi) cu ulcer cornean, la 7 (35%) din ei procesul patologic avea evoluție severă, la 13 (65%) – severitate medie. Adițional la terapia conservativă de bază (adminis-

trarea sistemică sau/și locală a preparatelor antibacteriene antiinflamatoare și desensibilizante, cât și a preparatelor dezinfectante și de stimulare a regenerării), pacienții lotului dat au administrat colir de antibiotic combinat cu Sol. Bio-R 0,5% în sacul conjunctival, de 5-6 ori pe zi, pe durata tratamentului. Bio-R prezintă un remediu cu proprietăți citoprotectoare, regenerante, care stabilizează membranele lizozomale și celulare. Aminoacizii, microelementele Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr și oligopeptidele, care intră în componența sa, stimulează procesele de regenerare ale țesuturilor și influențează pozitiv asupra imunității celulare și humorale. Lotul martor a inclus 20 de pacienți (20 ochi) cu ulcer cornean, cărora li s-a administrat doar farmacoterapia tradițională. Dintre aceștia, la 8 (40%) pacienți procesul patologic avea evoluție severă, la 12 (60%) pacienți – severitate medie. Atât în lotul de bază, cât și în cel martor, a fost evaluată concentrația de citokine în serul sanguin, folosind metoda imunofluorescentivă cu utilizarea test-sistemelor de diagnostic al firmelor «Протеиновый контур» și «Цитокин» (Sankt Petersburg), conform metodei descrise de producător [10]. Pentru referință, concentrația de citokine a fost examinată la 10 persoane condiționat sănătoase.

Termenii de adresare de la începutul procesului ai pacienților din ambele loturi a fost de 4-7 zile. Toți bolnavii au fost examinați, fiind efectuate visometria, biomicroscopia segmentului anterior cu determinarea sensibilității corneei, proba cu fluoresceină, Bengal-Roz și fotoînregistrarea, examenul ocular ecobiometric transpalpebral, cercetarea frotiurilor conjunctivale. Severitatea cheratitelor ulceroase s-a determinat conform scalei P. Parmar [12].

Drept criterii ale evoluției pozitive s-au considerat dispariția sindromului cornean, resorbția maselor necrotice și a infiltrării stromei corneene, resorbția hipopionului, epitelizarea corneei, creșterea acuității vizuale.

Tabelul 1

Scala P. Parmar de apreciere a severității
cheratitelor ulcerose

Indicele	Descrierea	Scorul în puncte
1. Caracteristica defectului ulceros:		
Localizarea	- Periferică	1
	- Paracentrală	2
	- Centrală	3
Dimensiunile	- până la 2 mm	1
	- 2,1-5 mm	2
	- 5,1-7 mm	3
	- mai mult de 7 mm	4
Profundimea defectului	- până la 1/3 din grosimea corneei	1
	- 1/2-2/3 din grosimea corneei	2
	- mai mult de 2/3 din grosimea corneei	3
Prezența complicațiilor	- neovascularizare, hipertensiune oculară, formarea sinechiilor, tamponarea ulcerului cu iris, cataractă complicată;	1
	- descemetocele, perforarea corneei	2
	- decolarea tunicilor, endoftalmită, panoftalmită	3
2. Reacția inflamatorie în camera anterioară a ochiului	- 5-10 celule în câmpul de vedere	1
	- până la 50 de celule în c/v, opalescență, precipitate	2
	- mai mult de 50 de celule în c/v, bride fibrinoase, hipopion	3
Total		16

Prelucrarea statistică a fost efectuată prin utilizarea programului Statistica cu aprecierea anterioară a indicelui de disociere și prin utilizarea criteriului t-Student.

Rezultate și discuții

Rezultatele cercetării microbiologice ale frotiului conjunctival la pacienții ambelor loturi sunt prezentate în tab. 2.

Tabelul 2

Caracterul microflorei în sacul conjunctival
la bolnavii cu ulcer cornean

Microflora	Loturile de bolnavi	
	De bază (n = 20)	Martor (n = 20)
Patogenă: abs. %	6 30,0	6 30,0
Condițional-patogenă: abs. %	8 40,0	8 40,0
Mixtă: abs. %	2 10,0	3 15,0
Lipsa creșterii: abs. %	4 20,0	3 15,0

Aceste date indică, că în loturile de bază și de control, flora patogenă s-a depistat în 30% cazuri.

În structura florei patogene dominau *Staphylococcus aureus* – la 45% din pacienții lotului de bază și la 40% dintre pacienții lotului martor, *Str. viridans* – la 30% și 20% respectiv. Restul florei a fost destul de variată: *Corynebacterium* – la 10%, *Cl. Pneumoniae* – la 10%, *E. faecium* – la 5% - în lotul de bază. *Corynebacterium* – la 10%, *Cl. Pneumoniae* – la 20%, *E. faecium* – la 10% - în lotul martor. Din microorganismele

condițional-patogene s-au depistat: *Staphylococcus epidermidis* – în 70% cazuri, în lotul de bază și în 65% cazuri, în lotul martor, *Escherichia coli* – în 20% în ambele loturi, *Pr. vulgaris* – în 10% și 15% cazuri respectiv. Este necesar de accentuat, că creșterea florei nu a fost depistată în 20% dintre cazurile lotului de bază și în 15% din lotul martor.

Tabloul clinic al ulcerului cornean, descris la momentul spitalizării, era practic identic la toți pacienții din ambele loturi de studiu, fără diferențe majore, fiind prezent sindromul cornean pronunțat, infiltrat stromal cu ulcer, înconjurat de edem cornean și reacție inflamatorie în camera anterioară moderată sau severă.

Asocierea preparatului Bio-R în tratamentul complex al pacienților cu ulcer cornean a influențat pozitiv starea vederii. Astfel, până la începerea studiului, acuitatea vizuală a pacienților ambelor loturi era în mediu de $0,02 \pm 0,01$. La finele tratamentului, acuitatea vizuală a pacienților lotului de bază a atins media de $0,2 \pm 0,01$, pe când în lotul martor - doar $0,09 \pm 0,01$. În același timp, creșterea acuității vizuale până la 0,4-0,5 s-a înregistrat în 45% cazuri (9 persoane) din lotul de bază și în 25% (5 persoane) cazuri din lotul martor.

Evoluția ulcerului cornean de etiologie bacteriană în dependență de terapia administrată este prezentată în tab. 3.

Tabelul 3

Evoluția ulcerului cornean de etiologie bacteriană
în dependență de terapia administrată

Semnul clinic		Lotul de bolnavi	
		De bază (n = 20)	Martor (n = 20)
Epitelizarea corneei, zile:	începutul	$3,7 \pm 0,15^{***}$ $6,2 \pm 0,17^{***}$	$5,6 \pm 0,16$ $11,0 \pm 0,16$
	finisarea		
Resorbția infiltrării, zile:	începutul	$2,9 \pm 0,16^{***}$ $5,2 \pm 0,15^{***}$	$5,1 \pm 0,17$ $8,5 \pm 0,16$
	finisarea		
Resorbția hipopionului, zile:	începutul	$1,9 \pm 0,17^{***}$ $3,7 \pm 0,17^{***}$	$3,8 \pm 0,17$ $5,5 \pm 0,16$
	finisarea		
Rezolvarea inflamației		$8,2 \pm 0,17^{***}$	$14,5 \pm 0,16$

Notă: *** - $p < 0,001$ – diferența statistică între datele loturilor de bază și martor.

Analiza comparativă a rezultatelor (tab. 3) arată, că tratamentul complex suplimentat cu Bio-R la bolnavii cu ulcer cornean este semnificativ mai eficient, în comparație cu cel al pacienților din lotul martor. Astfel, perioada de curățire a ulcerului de mase necrotice a fost de 2 ori mai mică la pacienții, cărora li s-a administrat tratamentul complex cu Bio-R ($p < 0,05$), dispariția edemului perifocal și a infiltrării stromei a finisat în ziua $5,2 \pm 0,15$ la acești bolnavi, în timp ce la pacienții lotului martor același indice a fost de $8,5 \pm 0,16$ zile, ($p < 0,01$), ceea ce la rândul său a favorizat epitelizarea completă a defectului cornean mai rapid la pacienții lotului de bază în comparație cu lotul martor (a $6,2 \pm 0,17$ zi versus a $11,0 \pm 0,16$ zi, $p < 0,01$). Resorbția hipopionului de asemenea s-a accelerat de 1,5 ori, finisându-se după $3,7 \pm 0,17$ zile, în timp ce în lotul martor procesul respectiv a finisat peste 5,5

$\pm 0,16$ zile ($p < 0,001$). Pe fundalul tratamentului administrat, dispariția simptomelor inflamației a avut loc de 1,7 ori mai rapid la pacienții lotului de bază, în comparație cu pacienții lotului de control ($p < 0,05$).

Includerea Bio-R în tratamentul complex al ulcerelor corneene a permis reducerea semnificativă a complicațiilor în urma patologiei date. Pe parcursul studiului, ulcerul a progresat până în profunzimea corneei, formând descematocele, doar la 2 (10%) pacienți, care erau supuși tratamentului complex suplimentat cu Bio-R. Alte complicații, ca perforarea corneei, endoftalmia și panoftalmia, nu s-au depistat la acești pacienți. În lotul martor, ulcerul s-a complicat cu descematocele la 3 (15%) pacienți, iar la alți 2 (10%) pacienți a provocat perforarea corneei și la 1 (5%) pacient – endoftalmită și au fost necesare intervenții chirurgicale de urgență (conjunctivoplastie, amnionoplastie, blefarorafie).

Astfel, trebuie de menționat, că includerea Bio-R în tratamentul complex al pacienților cu ulcere corneene, a determinat reducerea numărului de complicații grave de 3 ori, în comparație cu utilizarea doar a terapiei de bază.

Opacifierea corneei în consecința ulcerului cornean a avut loc semnificativ mai intens în lotul de control în comparație cu lotul de bază. Cu atât mai mult, opacifierea depășea limitele defectului cornean cu 1,5-2 mm la majoritatea pacienților din lotul de control (14 persoane, 70%).

Ulcerile corneene au determinat majorarea nivelurilor de citokine proinflamatorii în serul sanguin al bolnavilor. Evoluția în dinamică a concentrației citokinelor este prezentată în tab. 4.

Tabelul 4

Evoluția în dinamică a concentrației citokinelor pe parcursul studiului ($M \pm m$)

Indice	Loturile de pacienți	
	De bază (n = 20)	Martor (n = 20)
IL-1 β , pg/ml	inițial	99,4 \pm 6,3
	după 7 zile	76,3 \pm 4,1***
	după 14 zile	21,3 \pm 5,8***
TNF β , pg/ml	inițial	87,1 \pm 4,3
	după 7 zile	62,9 \pm 5,4***
	după 14 zile	18,4 \pm 5,1***
IL-8, pg/ml	inițial	112,3 \pm 5,3
	după 7 zile	81,9 \pm 4,9***
	după 14 zile	45,7 \pm 6,0***

Notă: *** $p < 0,001$ – diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

Astfel s-a constatat (tab. 4), că sub influența terapiei suplimentate cu Bio-R, concentrația interleukinei-1 β (IL-1 β) în ser s-a micșorat de la 99,4 \pm 6,3 până la 76,3 \pm 4,1 pg/ml (cu 23,2%, $p < 0,001$) la a 7-a zi de tratament, la a 14-a zi – de 4,7 ori, atingând nivelul mediu de 21,3 \pm 5,8 pg/ml ($p < 0,001$). În pofida reducerii veridice a IL-1 β , concentrația acestei citokine a rămas în continuare majorată în comparație cu nivelul ei la persoanele condiționat sănătoase (8,6 \pm 1,5 pg/ml). Simultan cu acest fapt a fost stabilit, că pe fundalul tratamentului cu

Bio-R a diminuat activarea factorului necrozei tumorale- α (TNF α) de la 87,1 \pm 4,3 până la 62,9 \pm 5,4 pg/ml (cu 27,8%, $p < 0,001$) la ziua a 7-a și până la 18,4 \pm 5,1 pg/ml la ziua a 14-a, fiind însă de aproximativ 2,6 ori mai mare în comparație cu persoanele condiționat sănătoase (7,1 \pm 1,1 pg/ml). La finele tratamentului cu Bio-R, nivelul interleukinei-8 (IL-8) s-a micșorat de la 112,3 \pm 5,3 până la 45,7 \pm 6,0 pg/ml sau de 2,5 ori ($p < 0,001$) în comparație cu datele inițiale.

La bolnavii lotului martor, care administrau doar terapia de bază, de asemenea s-a înregistrat micșorarea concentrațiilor tuturor citokinelor proinflamatorii: IL-1 β a scăzut de la 95,4 \pm 5,8 până la 82,8 \pm 6,1 pg/ml (cu 13,2%, $p < 0,001$) la ziua a 7-a de tratament și până la 49,4 \pm 4,9 pg/ml ($p < 0,001$) în ziua a 14-a, adică de 1,9 ori. Paralel s-a înregistrat scăderea nivelului de activare a TNF α spre ziua a 7-a de la 88,5 \pm 5,6 până la 71,2 \pm 4,8 pg/ml (cu 19,5%, $p < 0,001$) și până la 31,3 \pm 5,3 pg/ml în ziua a 14-a de tratament, totodată fiind de 4,4 ori mai majorat comparativ cu persoanele condiționat sănătoase (7,1 \pm 1,1 pg/ml). La finele studiului, la pacienții lotului de control IL-8 s-a redus de la 112,3 \pm 5,3 până la 45,7 \pm 6,0 pg/ml sau de 2,5 ori ($p < 0,001$) în comparație cu datele inițiale.

Asocierea preparatului Bio-R în tratamentul complex al pacienților cu ulcer cornean a influențat pozitiv starea vederii. Astfel, până la începerea studiului, acuitatea vizuală a pacienților ambelor loturi era în mediu de 0,02 \pm 0,01. La finele tratamentului, acuitatea vizuală a pacienților lotului de bază a atins media de 0,2 \pm 0,01, pe când în lotul martor - doar 0,09 \pm 0,01. În același timp, creșterea acuității vizuale până la 0,4-0,5 s-a înregistrat în 45% cazuri (9 persoane) din lotul de bază și în 25% (5 persoane) cazuri din lotul de control.

Tratamentul administrat a determinat reducerea perioadei de spitalizare a pacienților lotului de bază cu 5,5 \pm 0,3 zile-pat, ceea ce are o importanță majoră în aspect medico-social. Astfel, perioada de spitalizare a pacienților lotului de bază a constituit 13 \pm 0,5 zile-pat în comparație cu 18,5 \pm 0,2 zile-pat în lotul martor ($p < 0,001$).

În ultimii ani au fost publicate date despre participarea citokinelor în reglarea proceselor inflamatorii și regeneratorii din țesuturile ochiului. Citokinele formează un sistem unic și integrat de control al stării de homeostază a organismului în cazul pătrunderii agenților patogeni sau dereglarea integrității țesuturilor. Citokinele controlează intensitatea și durata răspunsului inflamator și imun, datorită cărui fapt acestea se secretă tranzitoriu și având un timp de înjumătățire scurt. Aceste substanțe biologice active declanșează efectul său în concentrații foarte mici (circa 10-15 M), interacționând cu receptorii înalt sensibili de pe suprafața celulelor-țintă [11]. Citokinele reglează, mai întâi de toate, desfășurarea reacțiilor de apărare locale, din țesuturi, implicând în proces multiple celule sanguine, endoteliale ale țesutului conjunctiv.

Destrucția locală a țesuturilor, ca rezultat al leziunii, provoacă procese de proteoliză locală cu formarea metaboliților secundari ai descompunerii proteice, acestea la rândul lor stimulează migrarea neutrofilelor și, ulterior, a mononuclearelor în focarul inflamator. Contactul cu excitantul reprezintă un semnal pentru celulele de tip monocitar-macrofagal de sinteză a citokinelor proinflamatorii: interleukinelor – IL-1 β ,

IL-6, IL-8, TNF α , cât și α -interferonului (α -INF). Totalitatea acestor citokine formează un sistem de protecție nespecifică antibacteriană și antivirală. Ca rezultat al stimulării auto-crine, se induce sinteza radicalilor de superoxid și nitroxid, a prostaglandinelor și a leucotrienelor. În urma, însă, a efectului paracrin asupra endoteliocitelor vaselor sanguine, are loc majorarea expresiei moleculelor cu adezivitate înaltă pentru neutrofile, monocite, limfocite, care permit migrarea transendotelială a acestor celule și mobilizarea lor în focarul de leziune. Totodată, aceleași citokine activează în focarul inflamator proprietățile leucocitelor polimorfonucleare (PML): fagocitoza, explozia oxigenică și degranularea.

Paralel cu sinteza și secreția citokinelor proinflamatoare, ca răspuns la inducerea excitantului de către lipopolizaharid, mononuclearele produc și citokine antiinflamatoare, care controlează strict activitatea celulelor - efectori ale inflamației și împiedică lezarea masivă a celulelor și țesuturilor organismului. Printre aceste citokine cele mai bine studiate sunt IL-4, IL-10 și factorul de transformare a creșterii - p. Mecanismele acțiunii antagoniste sunt diferite: inhibarea expresiei genelor citokinelor proinflamatorii, inducția prin alegere a sintezei citokinelor IL-4, IL-10 sau reglarea expresiei receptorilor celulari ai IL-1 β și TNF α .

În acest fel, datorită prezenței sistemelor de citokine pro- și antiinflamatorii, se produce reglarea atât benefică, cât și malefică a funcțiilor celulelor-efectori ale inflamației din focarul patologic. Sensul fiziologic al reglării de acest tip este legat în primul rând de necesitatea de tranziție a infiltrării neutrofilelor la focarul lezat la infiltrarea monocitar-macrofagală pe parcursul evoluției bolii, cât și de evitarea hiperactivării neutrofilelor cu istovirea posibilităților lor funcționale și dezvoltarea stărilor imunopatologice.

Nimerind în focarul inflamator, mononuclearele sunt supuse influenței a multipli factori locali, printre care se află atât agentul cauzal al inflamației (de exemplu microorganismul), cât și flogogenii endogeni – componenții complementului, prostaglandinele ș. a. Ca rezultat, are loc activarea mononuclearelor, care intensifică capacitatea bactericidă și potențialul citotoxic al celulelor-efectori ale inflamației. Putem presupune, că administrarea preparatului Bio-R în sacul conjunctival în ulcerele corneene, conduce la crearea în focarul inflamator a unei concentrații ridicate de celule din populația dată, accelerând procesul exudativ-destructiv și, influențând procesul patofiziologic la diferite etape.

Astfel, spre exemplu, datorită acțiunii citokinelor proinflamatorii are loc recrutarea adițională a PML în focarul inflamator cu dezvoltarea ulterioară a exploziei respiratorii, stimulării degranulării, inducției sintezei și secreției enzimelor lizozomale și a factorilor bactericizi, formării căii autocrine de reglare celulară. Posibil că, în rezultatul funcționării co-operante a fagocitelor polinucleare, migrează în focarul inflamației exudativ-destructive sub influența Bio-R, se produce accelerarea curățirii de mase necrotice, ceea ce s-a demonstrat prin obținerea rezultatelor cercetării clinice prezentate (tab. 2) și transformarea procesului inflamator-destructiv într-un proces regenerativ.

Este necesar de accentuat, că procesul fibroblastic, mer-

sul căruia este controlat de multiple mecanisme, apare în profunzimea infiltratului celular din focarul inflamator și depinde atât de caracteristicile morfo-funcționale ale fibroblaștilor, cât și de cascadele complexe de interacțiuni intercelulare, care apar în acest proces. Printre acestea, un rol important îl are activitatea tandemului celular „macrofag-fibroblast” și triada „limfocit-macrofag-fibroblast”.

Datorită sintezei factorilor stimulatori ai funcției fibroblastice, mononuclearele mediază unul dintre principalele mecanisme de includere a fibroblaștilor în procesele reparative și reprezintă veriga de legătură dintre fibrogenază și homeostază. În plan morfologic, interacțiunile macrofago-fibroblastice conduc la migrarea și accelerarea proliferării fibroblaștilor, diferențierea lor și producerea componentelor matricei extracelulare, ceea ce determină închiderea defectului ulceros cu țesut conjunctiv și formarea opacității mai mult sau mai puțin accentuate în sechelele maladiei.

Însă, în dependență de alternarea stărilor pe parcursul procesului inflamator, din conținutul enzimelor colagenice și a altor hidrolaze, mononuclearele pot, de asemenea, să participe la resorbția substanței interstițiale, să secrete factori, care stimulează producerea colagenazei în fibroblaști și a factorilor, care accelerează fagocitoza fibrelor de către fibroblaști. Probabil, migrarea adițională a celulelor mononucleare în focarul inflamator determină includerea mecanismelor de inhibare a producerii excesive de țesut conjunctiv, conturând limita dintre procesele de destrucție și regenerare. O mare parte dintre fibroblaști diferențiază în fibrociți puțin activi, sub influența stimulilor umorali și a factorilor microambianței. Concomitent are loc accelerarea procesului de fibroclazie, care determină remodelarea și involuția țesutului fibros nou-format. Toate aceste particularități condiționează formarea opacităților corneene cu o suprafață mai mică.

Rezultatele studiului efectuat și datele literaturii indică faptul, că includerea Bio-R în tratamentul complex al ulcerului cornean de etiologie bacteriană favorizează convalescența mai rapidă a pacienților și minimalizează complicațiile în comparație cu tratamentul de bază.

Concluzii

1. Includerea Bio-R în componența farmacoterapiei de bază a ulcerului cornean determină rezolvarea mai rapidă a reacției inflamatorii exudativ-destructive și reducerea de 2 ori a perioadei de curățire de mase necrotice.
2. Administrarea locală în complex a preparatului Bio-R, în cazul ulcerului cornean, accelerează tranziția procesului inflamator în faza de regenerare, astfel contribuind la epitelizarea mai precoce și formarea opacității corneene de o suprafață mai mică.
3. Remediul Bio-R asociat în tratamentul de bază, permite micșorarea nivelului marcherilor locali și sistemici proinflamatori de 4,7 ori pentru IL-1 β , TNF α și de 2,5 ori pentru IL-8, față de datele inițiale după 2 săptămâni de tratament.
4. Metoda de tratament al ulcerului cornean cu administrarea Bio-R reduce de 3 ori numărul complicațiilor patologice date și se caracterizează prin lipsa reacțiilor adverse

la preparatul respectiv.

Bibliografie

1. Введение в методы культуры клеток, биоинженерии органов и тканей / Под ред. В. В. Новицкого, В. П. Шахова. Томск, 2004; 165-167.
2. Даутова ЗА. Разработка и применение новых препаратов ранозаживляющего и антибактериального действия в офтальмологии: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. Уфа. 2000;32.
3. Рабсон А, Роит А, Делвз П. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. М. 2006.
4. Тарасова ЛН, Кудряшева ЮИ. Новые технологии в лечении язвы роговицы: науч.-практич. конф. Москва. 2005;673-678.
5. Труфанов СВ. Актуальные вопросы офтальмологии. Всероссийская науч. конф. молодых ученых. Москва. 2006;68-70.
6. Шаимова ВА. Гнойные язвы роговицы (клиника, диагностика, лечение): Дисс. канд. мед. наук. Челябинск. 1999;148.
7. Груша ЯО, Каспаров АА, Киселева ТН, и др. Комбинированное хирургическое лечение язвы роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2008;6(124):57-59.
8. Лазук ВА, Малшконян ВР, Варнаков СИ, и др. Анализ структуры офтальмологических больных, получавших высокотехнологичные

(дорогостоящие) виды медицинской помощи в лечении глазных болезней. *РАМН*. 2006;61-63.

9. Козлов ВА. Некоторые аспекты проблемы цитокинов. *Цитокины и воспаление*. 2002;1 (1):5-8.
10. Симбирцев АС. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление*. 2004;3(2):16-22.
11. Parmar P, Salman A, Kalavathy TM, et al. Microbial keratitis at extremes of age. *Cornea*. 2006;25(2):153-158.

Cornelia Ceban, oftalmolog, doctorand

Catedra Oftalmologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. N. Testemițanu, 29

Tel.: 205528

Recepționat 21.01.2010

Исследование химической структуры новых сульфаниламидных препаратов методом термогравиметрии

Н. Т. Окопная, Л. Д. Озол, В. В. Ремиш

Международный независимый университет Молдовы

Кафедра технологии и анализа лекарственных и косметических препаратов

N. T. Okopnaia, L. D. Ozol, V. V. Remish

The Thermogravimetric Analysis of the Chemical Structure of New Sulfonamides

Using thermogravimetric analysis, the authors examined the structural formula of synthesized sulphonamide and the mechanism of its thermolysis. Compared to n-aminobenzene-sulfonamide-2,6-dimethoxypyrimidine-4, by reduction of the phenylen radical, the new drug was produced at lower temperatures in the range of 180-200°C, explained by the influence of the new structure and chemical composition of the synthesized sulfonamide.

Key words: thermogravimetric analysis, sulfonamides, chemical structure

Реферат

С целью исследования химической структурной формулы новых сульфаниламидных препаратов авторы использовали термогравиметрический метод. Сравнивая известный препарат n-аминобензолсульфамид-2,6-диметоксипиримидина-4 с восстановленным фенолен радикалом и новый, полученный в интервале температур 180-200°, подтверждает действие новой структуры и химический состав синтезированного сульфаниламида.

Ключевые слова: термогравиметрический метод, сульфаниламиды, химическая структура.

В последние годы растет количество исследований, посвященных синтезу и изучению новых биологически активных соединений, что говорит о значении и важности данного вопроса. Не менее важными являются вопросы, связанные с химической структурой лекарств, их физико-химическими свойствами, так как именно они лежат в основе взаимодействия с разными рецепторными системами.

Для анализа и исследования структуры и свойств органических соединений, наряду с химическими, ши-

роко используются физико-химические методы, такие как: ИК, УФ, ЯМР и ПМР спектроскопия, термический анализ.

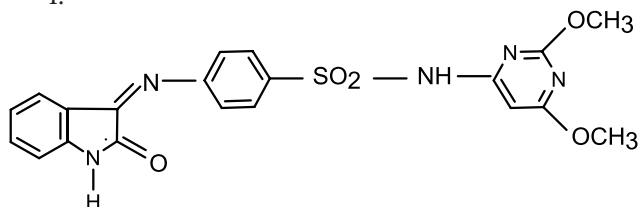
Целью данной работы является выяснение возможности применения термогравиметрического метода для изучения структуры и условий синтеза новых сульфаниламидных препаратов с заданными свойствами.

Термический анализ исследуемых соединений проводили на дериватографе ОД-102 системы Паулик-Паулик-Эрдей в интервале температур от 20 до 1000°C

в атмосфере воздуха. Эталонном служил Al_2O_3 , скорость повышения температуры составляла $5^\circ C$ в минуту. Навеска образцов составляла 100 мг. Чувствительность ДТС – 1/3; ТС – 1/3; ТС – 100 мг делений.

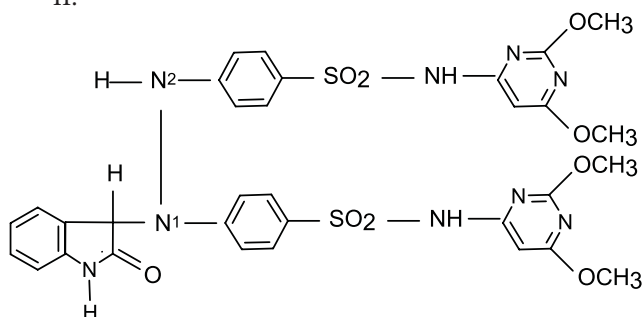
В условиях проведенного синтеза могло образоваться соединение с двумя структурными химическими формулами:

I.



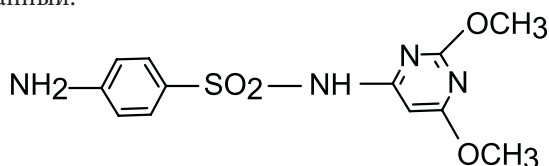
N' -(3-оксиндолил)-(2,6-диметоксипиримидин-4)-аминсульфафенил или

II.



N' -(3-оксиндолил)- N^1,N^2 -бис-[(2,6-диметоксипиримидин-4)-аминсульфафенил].

Для сравнения был выбран препарат с известной химической структурой, а именно, *p*-аминобензолсульфамидо-2,6-диметоксипиримидин-4, который содержит в молекуле такой же составной фрагмент, что и синтезированный:



В результате проведенных исследований, с помощью термогравиметрического метода, доказана структурная формула синтезированного сульфамидного препарата.

Препарат представляет собой N' -(3-оксиндолил)- N^1,N^2 -бис-[(2,6-диметоксипиримидин-4)-аминсульфафенил].

Термолиз препарата протекает с одновременным образованием новых химических соединений в интервалах температур от 180 до $240^\circ C$, от 475 до $530^\circ C$ и от 530 до $590^\circ C$.

Интервал температур отрыва фенольного радикала из N' -(3-оксиндолил)- N^1,N^2 -бис-[(2,6-диметоксипиримидин-4)-аминсульфафенил], по сравнению с температурным интервалом его отрыва из молекулы *p*-аминобензолсульфамидо-2,6-диметоксипиримидина-4, смещен в область низких значений на $180 - 200^\circ C$.

В интервале температур от 240 до $365^\circ C$ отщепля-

ются сразу два радикала 6-метокси-4-аминопиримидин из состава молекулы препарата.

Полученные результаты показывают взаимное (в некоторых случаях существенное) влияние радикалов и групп атомов, а также структуры на температуру и механизм термолиза сульфаниламидных препаратов.

Термогравиметрический метод в сочетании с другими химическими и физико-химическими методами может быть использован в исследованиях индивидуальных медицинских препаратов для определения и уточнения химического состава и структурных формул их молекул.

На кривой ДТА термограммы синтезированного сульфаниламида (рис.1) видны семь термических эффектов, расположенных в интервалах температур: от 70 до $120^\circ C$, от 120 до $180^\circ C$, от 180 до $240^\circ C$, от 240 до $365^\circ C$, от 365 до $475^\circ C$, от 475 до $530^\circ C$, от 500 до $530^\circ C$. Первый эндоэффект ($70-120^\circ C$) имеет максимум при $105^\circ C$. Ему соответствуют потери массы (кривая TG), равные $11,0\%$. Расчет массовой доли всех составных фрагментов по структурным формулам I и II показал, что наиболее близкая величина $10,1\%$ находится у фенольного радикала с молярной массой 76 г/моль (табл. 1).

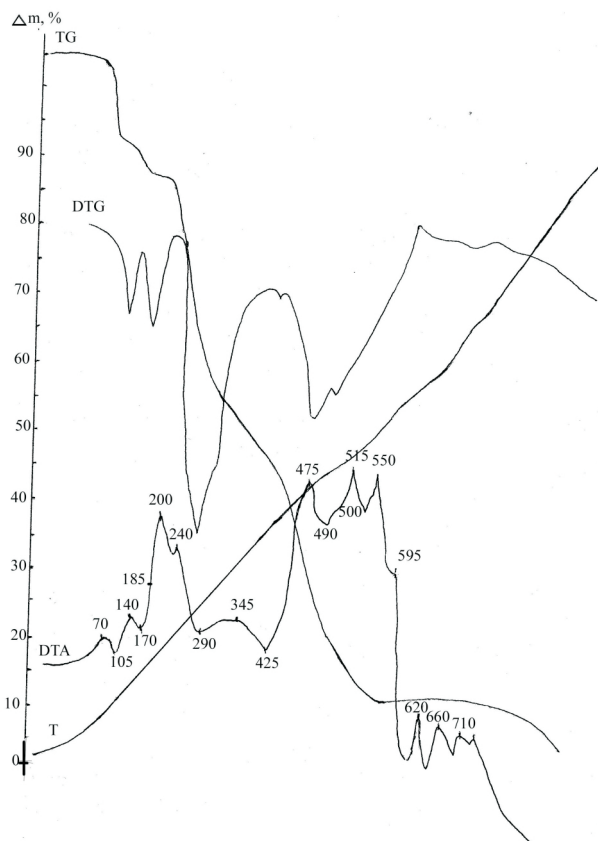


Рис. 1. Дериватограмма N' -(3-оксиндолил)- N^1,N^2 -бис-[(2,6-диметоксипиримидин-4)-аминсульфафенил].

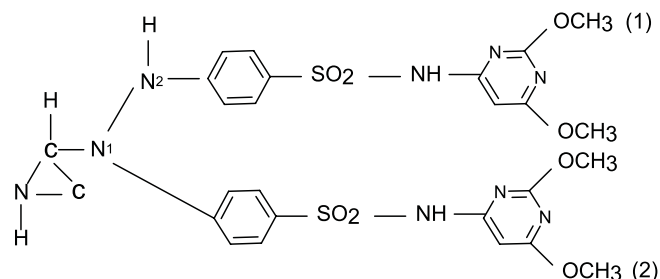
Второму эндоэффекту ($120-180^\circ C$) с максимумом при $170^\circ C$ на кривой TG соответствуют потери $4,1\%$, что практически совпадает с массовой долей $4,3\%$, найденной расчетным путем для метоксидной группы формулы II.

Результаты термогравиметрического анализа
N'(3-оксиндолил)-N¹,N²-бис[(2,6-диметоксипиримидин-4)аминосурфафенил]

Структурная формула	Термический эффект	Температурный интервал, T, °C	Температура максимума °C	Убыль массы, %		Масса, моль	Соответствует отрыву фрагмента
				полученная	рассчитанная		
 <p>M = 749 Г/моль</p>	I эндо-	70-120	105	11,0	10,2	76	C ₆ H ₄ -фенилен
	II эндо-	120-185	170	4,5	4,2	31	-OCH ₃
	III термоэффект экзо- эндо-	185-240	200 230	4,0	4,2	31	-OCH ₃
	IV эндо-	240-265	290	32,0	32,5	244	2(-NH-C ₄ H ₂ N ₂ -OCH ₃) 6-метокси- 4-аминопиримидин
	V эндо-	365-475	415	18,5	18,6	140	-C ₆ H ₄ SO ₂₍₁₎ сульфафенил
	VI термоэффект эндо- экзо-	475-530 475-500 500-530	490 515	18,5	18,6	140	-C ₆ H ₄ SO ₂₍₂₎
	VII термоэффект эндо- экзо-	530-590 530-543 543-590	535 550	4,5	3,8	28	N ₂
	остаток	590-920*	7	7,0	7,0	57	C ₂ H ₃ NO

* - Температура полного термолитиза соединения.

В интервале от 180 до 240°C на кривой термического анализа виден термоэффект, свидетельствующий о протекании в системе двух процессов: первый, сопровождающийся выделением теплоты, а второй – поглощением. Максимум экзоэффекта расположен на кривой (ДТА) при температуре 200°C, а максимум эндоэффекта – при 230°C. Данные результаты говорят о том, что в образце при 200°C происходит процесс образования новой химической связи, вероятнее всего, между атомами углерода и азота, которые характеризуются ненасыщенными связями, образованными после отщепления фениленового радикала:

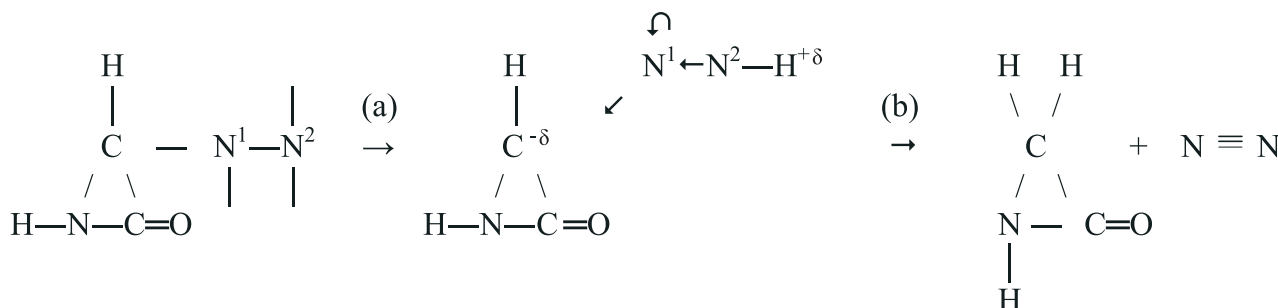


Параллельно при температуре от 180 до 240°C протекает процесс отрыва второй метоксильной группы (2) от второго пиримидинового фрагмента молекулы. С наибольшей скоростью отрыв химической связи происходит при температуре 230°C, на кривой TG потери массы при этом составляют 4,0%, что совпадает с вычисленными 4,1%. О том, что эта метоксигруппа отрывается от второго

пиримидинового радикала можно судить по результатам, полученным при рассмотрении следующего, четвертого термического эффекта, который протекает в интервале от 240 до 365°C. По виду кривой ДТА можно говорить о меньшей скорости протекающих процессов в данных условиях по сравнению с процессами, протекающими при более низких температурах. Максимум эффекта при этом находится при 290°C. Проведенные расчеты и полученные экспериментальные данные подтверждают тот факт, что при 240 – 365°C происходит отрыв сразу двух групп 6-метокси-4-аминопиримидина с молярной долей равной 32,5%. Дальнейшее повышение температуры приводит к потере массы, равной 18,5%, что совпадает с молярной долей сульфаниламидного радикала. Максимальная скорость отрыва данного радикала от молекулы достигается при 425°C.

В следующем интервале температур (475 – 530°C) на дифференциальной кривой термического анализа расположен термоэффект, состоящий из эндоэффекта (475 – 500°C) с максимумом при 490°C и экзоэффекта (500 – 530°C) с максимумом при 515°C. На протяжении всего интервала от 475 до 530°C кривая TG плавно и непрерывно изменяет свой угол наклона. Потеря массы при этом составляет 18,5% от общей молярной массы 749 г/моль (структура II). Эта величина совпадает с рассчитанной теоретическим путем и соответствует отрыву второго сульфаниламидного радикала с молярной массой 140 г/моль.

Наблюдаемый нами экзоэффект показывает, что происходит образование нового химического соедине-



ния. При этом энергия образования химической связи по абсолютной величине больше энергии, поглощаемой при разрыве второй сульфанильной группы (при 475 – 500°C). Механизм протекающего процесса, вероятнее всего, является следующим: после отрыва сульфанильной группы в оставшемся радикале (а) между атомами азота $>\text{N}^1-\text{N}^2<$ образуется еще одна связь (схема b). При этом выделяемая тепловая энергия фиксируется на кривой ДТА в виде экзоэффекта с максимумом при 515°C.

В результате притягивания электронного облака к атому углерода связь $\text{C}-\text{N}^1$ ослабляется и, в конечном итоге, разрывается. Острому пику экзоэффекта предшествует незначительный перегиб, расположенный практически горизонтально, что говорит о компенсации при данных условиях (500 – 505°C) энергий, параллельно протекающих процессов – разрыв одной химической связи и образование новой химической связи.

Начиная с температуры 530°C и вплоть до 595°C, происходят еще два параллельно протекающих процесса: разрыв химической связи $\text{C}-\text{N}^1$ и образование новых соединений N_2 и $\text{C}_2\text{H}_3\text{NO}$. Разрыв химической связи $\text{C}-\text{N}^1$ и образование N_2 протекают с максимальной скоростью при различных температурах, а именно, при 535°C и 550°C соответственно. Этим температурам соответствуют пики термических эффектов. На кривой TG убыль массы проявляется одним общим отрезком для обоих термических эффектов и составляет 4,5%. Это позволяет полагать, что по мере того, как разрывается связь $\text{C}-\text{N}^1$, возбужденные атомы азота взаимодействуют между собой, образуя газообразный продукт N_2 , который и выделяется.

При 590 – 710°C кривая TG занимает горизонтальное положение и выражает массу остатка термолитизации сульфамидного соединения равную 7,0%. Начиная с 710°C и до 920°C, кривая плавно снижается до нуля, что говорит о полном термолитизе исследуемого вещества.

Сравнение данных термограммы и расчетных, которые были получены с учетом структур типа I и типа II, выявило хорошую корреляцию между экспериментальными и расчетными данными по структуре типа II. На основании этих результатов были сделаны выводы о том, что в условиях синтеза образовалось сульфамидное соединение N^1 -(3-оксиндолил)- N^1, N^2 -бис-[(2,6-диметоксипиримидин-4) аминосульфанил], структурная формула которого представлена схемой II.

Для того, чтобы выяснить в какой степени оказывают взаимное влияние составные компоненты на энергию их связи в молекуле данного соединения, были проведены

сравнительные термогравиметрические исследования аминобензолсульфамидо-2,6-диметоксипиримидина-4. На термограмме данного препарата, представленной на рис. 2, проявляются пять термических эффектов.

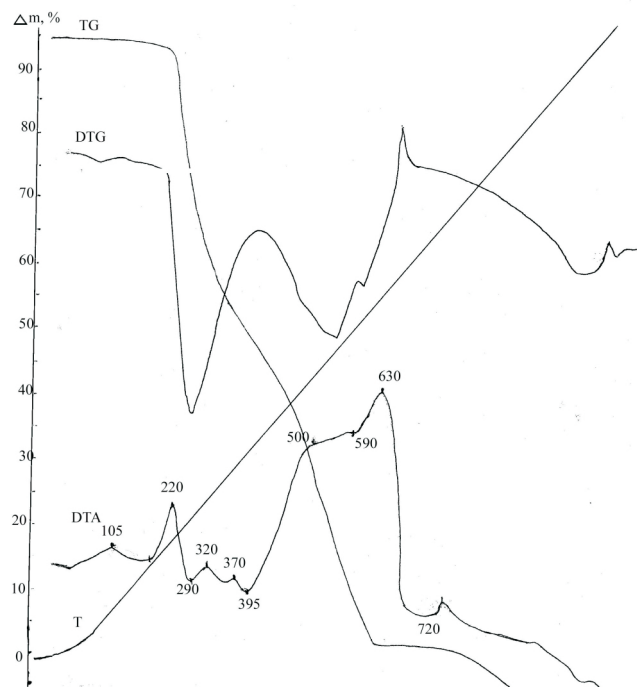


Рис. 2. Дериватограмма пара-аминобензолсульфамидо-2,6-диметоксипиримидин-4.

Первый эффект проявляется в интервале от 100 до 250°C максимально при 190°C. Потери массы составляют 5,0%, что соответствует отрыву группы NH_2 с молярной массой 16 г/моль.

Второй эндоэффект на кривой ДТА (250 – 320°C) с максимумом при 290°C сопровождается более значительными потерями массы, равными 25,0%. Кривая TG резко направляется к оси абсцисс. Расчеты показали, что такие потери соответствуют фениленовому радикалу с молярной массой 76 г/моль (табл. 2).

Потери массы, сопровождающие третий эндоэффект, имеющий место в интервале от 320 до 370°C максимально, при 345°C составляют 10,5%. Такая величина массовой доли совпадает с расчетными данными и соответствует отрыву метоксильного радикала – OCH_3 .

Четвертый термический эффект (370 – 500°C) сопровождается, как и первые три эффекта, поглощением теплоты. Следовательно, в данном случае, как и в

Результаты термогравиметрического исследования пара-аминобензолсульфамидо-2,6-диметоксипиримидин-4

Структурная формула	Термический эффект	Интервал температуры термозффекта ΔT, °C	Температуры максимума, T, °C	Убыль массы, %		Масса, г/моль	соответствует отрыву фрагмента
				найдено	вычислено		
 M=310 г/моль	I эндо-	110 – 250	190	5,0	5,1	16	NH ₂ -амин
	II эндо-	250 – 320	290	25,0	24,5	76	C ₆ H ₄ -фенилен
	III эндо-эндо-	320 – 370	345	10,0	10,0	31	-OCH ₃ - метокси
	IV эндо-	370 – 500	380	21,0	20,6	64	SO ₂
	V эндо-	500 – 630	590	34,0	34,8	108	 2-метоксипиримидин-4
	остаток	630 – 870		5,0	4,8	15	NH-амид

предыдущих, происходит деструкция препарата. Убыль массы при этом равна 20,5%. Расчеты показали, что в молекуле препарата 20,5% составляет мольная доля SO₂. Процесс отрыва SO₂ от молекулы достигает максимума при 390°C.

Пятый термический эффект начинается при 500°C и заканчивается при 630°C.

В этом интервале температур остаточная масса препарата изменяется на 34,5%. Это указывает на отрыв радикала 2-метоксипиримидин-4 от амидной группы. Мольная доля 2-метоксипиримидин-4 составляет 35,5%, что практически совпадает с найденными на термограмме данными. Остаток соответствует амидному радикалу, который сохраняется до 860°C.

Таким образом, сравнивая полученные результаты исследуемых препаратов, можно заключить следующее: в препарате *n*-аминобензолсульфамидо-2,6-диметоксипиримидин-4 энергия связи фениленового радикала выше, чем в N¹-(3-оксиндолил)-N¹,N²-бис-[(2,6-диметоксипиримидин-4)-аминосульфанил], поэтому фениленовый радикал отрывается от состава молекулы при более высокой температуре. Одновременно наблюдается и смещение температур отрыва метоксильных групп в синтезированном препарате в область более низких величин, что, несомненно, является результатом взаимного влияния составных компонентов.

Выводы

1. С помощью термогравиметрического метода доказана структурная формула синтезированного сульфамидного препарата. Препарат представляет собой N¹-(3-оксиндолил)-N¹,N²-бис-[(2,6-диметоксипиримидин-4)-аминосульфанил].

2. Термолиз препарата протекает с одновременным образованием новых химических соединений в интервалах температур от 180 до 240°C, от 475 до 530°C и от 530 до 590°C.

3. Интервал температур отрыва фениленового радикала из N¹-(3-оксиндолил)-N¹,N²-бис-[(2,6-диметоксипиримидин-4)-аминосульфанил], по сравнению с

температурным интервалом отрыва от молекулы *n*-аминобензолсульфамид-2,6-диметоксипиримидин-4, смещен в область более низких значений на 180-200°C.

4. В интервале температур от 240 до 365°C отрывается сразу два радикала 6-метокси-4-аминопиридин из состава молекулы препарата.

5. Полученные результаты показывают взаимное (в некоторых случаях существенное) влияние радикалов и групп атомов, а также структуры на температуру и механизм термолиза сульфамидных препаратов.

6. Термогравиметрический метод в сочетании с другими химическими и физико-химическими методами может быть использован в исследованиях индивидуальных медицинских препаратов для определения и уточнения химического состава и структурных особенностей их молекул.

Литература

1. Трус НВ, Чичиро ВЕ, Боковикова ГН. и др. Анализ и стандартизация сульфамидных препаратов. *Хим.-фарм. журнал.* 1992;2:72.
2. Скалабан ТД, Скачилова СЯ, Волкова ДИ. и др. Противомикробные сульфамиды. *Хим.-фарм. журнал.* 1984;10:1263.
3. Неутодова НП, Гейтман ИЯ, Кивман ГЯ. Основные направления изучения связывания сульфаниламидов в крови. *Хим. фарм. журнал.* 1979;6:15.
4. Жунгиету ГИ, Граник ВГ. Основные принципы конструирования лекарств. Кишинев: Издательско-полиграфический комплекс Государственного университета Молдовы, 2000;352.
5. Сенов ПЛ. *Фармацевтическая химия.* М.: Медицина. 1971;543.
6. Bulic D. *Vesti. Sloven Kem. drus.* 1986;33:71-73.
7. Tomakova H, Vasatova M, Luka J. *Analyt. Lett.* 1988;21(12):2227-2240.
8. Трохимчук ВВ, Рябых ЛД, Алексеев ВВ и др. *Фармация.* 1988;37(2):36-39.
9. Chiang H, Chehieu Chung-Hsin. *J.Chem. Soc.* 1978;26(3):116.
10. Лыу, Ван Бой, Барва, Н. Хамдан, Ал-Евайсат. Термическое поведение некоторых N,N-диметилтиоуреидобензойных кислот *Anale Științifice ale Univ. de Stat din Moldova, Seria "Științe chimico-biologice",* Chișinău. 1998;215.

Corresponding author

Vladimir Remish, M.D., Ph. D., Professor

Chairman of Department of Technology and Analysis of Pharmaceuticals and Cosmetics

International Free University of Moldova

Chisinau, MD-2012

52, Vlaicu Parcalab Street

Republic of Moldova

Tel.: 225548

E-mail: rem777@mail.md

Manuscript received December 7, 2009; revised manuscript April 06, 2010

Клинико-фармакологические аспекты энтомологического препарата имухептин в лечении стеатогепатита

Л. Давид, В. Гикавий, Г. Некула, И. Буторов, И. Кошуг

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии ГУМФ им. Н. А. Тестемицану

L. David, V. Ghicavii, G. Necula, I. Butorov, I. Cosciug

Clinical and Pharmacological Aspects of the Entomological Drug Imuheptin in the Treatment of Steatohepatitis

Fifty-five patients with steatohepatitis were studied to measure the effectiveness and safety of the entomological drug Imuheptin. The study showed that treatment with Imuheptin included in the basic therapy more rapidly decreases the pain syndrome, the icteric syndrome and hepatomegaly. At the end of the treatment with Imuheptin, the values of the hepatic markers of cytolysis (AST and ALT) reached the normal range in nearly all patients. The study demonstrated the positive effects of Imuheptin on the main pathological processes of the steatohepatitis and in normalizing lipid metabolism.

Key words: entomological drug Imuheptin, steatohepatitis.

Реферат

У 55 пациентов больных стеатогепатитом была исследована эффективность и толерантность энтомологического препарата имухептин. В результате исследования установлено, что введение препарата в базовую терапию пациентов со стеатогепатитом приводит к уменьшению размеров печени, желтухи, быстрому купированию болевого и астено-вегетативного синдромов. По окончании курсового лечения с включением имухептина у большинства больных нормализуется активность маркера цитолиза (AST, ALT). Имухептин представляет собой фармакологический препарат, который влияет на основные патологические процессы стеатогепатита и нормализует липидный метаболизм.

Ключевые слова: энтомологический препарат имухептин, стеатогепатит.

Введение

В начале XXI столетия около 400 млн взрослого населения страдает избыточной массой тела, принимающей характер эпидемии, у которых в 30-90% случаев определяют неалкогольную жировую болезнь печени. Вследствие этого, заболевание становится потенциально самой частой формой среди хронических болезней печени, достигая 60-95% [2]. Метаболические поражения печени, из которых наиболее значимыми являются неалкогольный стеатоз и стеатогепатит, в структуре хронических диффузных заболеваний печени занимают более 55% [3]. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – самостоятельная нозологическая единица, для которой характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите – жировая дистрофия и воспалительная реакция. Однако, больные с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах, способных вызвать повреждение печени. Термин “неалкогольный” подчеркивает обособленность этой нозологической единицы от алкогольной болезни. Основной причиной развития стеатогепатита считают повышенное содержание в печени свободных жирных кислот [4, 5, 6]. Хотя НАСГ, чаще всего, протекает доброкачественно и бессимптомно, в ряде случаев развиваются цирроз печени, портальная гипертензия и печеночная недостаточность [4,7]. При выборе лечебного подхода учитывают фоновые заболевания и факторы риска. Большинство рекомендаций по лечению жировой болезни печени сводятся к исключению приема алкоголя, медленному снижению массы тела, низкокалорийному питанию (25 кал/кг/сут), медикаментозной и диетической нормализации

показателей углеводного и липидного обмена [2]. В настоящее время в арсенале врача отсутствуют медикаменты с научно доказанным влиянием на метаболизм и выведение липидов из гепатоцитов. Имеются единичные сообщения об использовании в терапии неалкогольных стеатогепатитов препаратов, повышающих чувствительность инсулиновых рецепторов и снижающих инсулинорезистентность (бигуаниды, тиазолидинеидоны), под влиянием которых в крови уменьшается концентрация глюкозы, свободных жирных кислот, инсулина, триглицеридов и понижается синтез липидов в гепатоците [8]. Прогноз НАСГ остается неясным. В связи с этим фактом цель всех терапевтических мер состоит в том, чтобы остановить прогрессирование болезни и, если возможно, предотвратить развитие цирроза печени.

До настоящего времени не разработано строгих схем ведения пациентов с НАСГ. Поскольку этиопатогенетические механизмы НАСГ полностью не изучены, терапия остается эмпирической и ограничена рассмотрением патологических состояний, связанных с развитием НАСГ. Исходя из патогенеза неалкогольного стеатогепатита, механизм развития которого включает накопление триглицеридов и активацию перекисного окисления липидов, актуальным представляется использование препаратов эссенциальных фосфолипидов [1, 7, 8]. Применение эссенциальных фосфолипидов основано на свойствах фосфатидилхолина нормализовать метаболизм клетки за счет восстановления структурно-функциональной целостности клеточных мембран гепатоцитов. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют выраженные репаративные свойства эссенциальных фосфолипидов

при повреждении печени различной этиологии. В ряду этих свойств наиболее важной является антиоксидантная и антифибротическая активность эссенциальных фосфолипидов, реализующаяся через разнообразные биохимические механизмы. Благодаря сочетанию положительных эффектов эссенциальные фосфолипиды широко используют в гастроэнтерологии и, в первую очередь, при метаболических заболеваниях печени [6, 7]. Клиническое значение эссенциальных фосфолипидов, несмотря на их длительное применение в медицине, возрастает, а круг показаний к их использованию расширяется. Широкий выбор средств воздействия на различные факторы патогенеза неалкогольного стеатогепатита и отсутствие единого подхода к лечению данного заболевания определяют необходимость дальнейших исследований с целью оценки эффективности различных фармакологических средств и оптимизации существующих схем лечения.

Цель исследования – изучить клиническую эффективность энтомологического препарата имухептин и оценить его влияние на показатели липидного обмена у больных стеатогепатитом.

Материал и методы исследования

Проведено открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование, в котором приняли участие 55 больных (30 женщин и 25 мужчин) в возрасте от 40 до 65 лет, средний возраст ($57,0 \pm 4,5$ года), которых обследовали с применением общепринятых клинических и лабораторно-инструментальных методов.

Критерии включения в исследование: 1) возраст пациентов старше 40 лет; 2) диагностические критерии неалкогольного стеатогепатита; 3) письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: 1) лабораторные признаки инфицирования вирусами гепатитов В, С, G; 2) обменные, аутоиммунные заболевания; 3) тяжелые сопутствующие заболевания (сердечная недостаточность, заболевания легких, злокачественные новообразования); 4) уровень АЛТ или АСТ, превышающий норму в 3 и более раз, содержание билирубина или щелочной фосфатазы превышающее норму в 3 и более раз.

До и после лечения изучали клинические проявления (болевой, диспептический, астено-вегетативный синдромы), биохимические показатели, характеризующие синдром цитолиза (АЛТ, АСТ), холестаза (щелочная фосфатаза, ГГТП, холестерин). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводили с помощью сканера «Алока SSD-630». Содержание холестерина (ОХС) в сыворотке крови, триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) проводили на анализаторе крови Vitros 250 Iahnoson and Iason Clinical Diagnostics и DTGO System Kodak Ektachem с помощью стандартных слайдов методом сухой химии. Уровень противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухолей (ФНО- α), интерлейкина-8 (ИЛ-8) изучали методом иммуноферментного анализа

с тест системами 000 «Цитокин» (Санкт-Петербург) по методике описанной производителем.

Методом простой, случайной выборки пациентов разделили на 2 группы: I – 30 больных (основная группа), получали базисное лечение и энтомологический препарат имухептин (Insect FARM S.A., România) по 300 мг в день через 2 – 3 часа после ужина; II – 25 пациентов (группа контроля), получавших только базисное лечение. Длительность терапии составляла 2 месяца. Помимо первичной документации, на всех пациентов заполняли индивидуальные регистрационные карты, в которых регистрировали результаты клинического, лабораторного и ультразвукографического мониторинга с акцентом в контрольных точках наблюдения: первичное обследование – через 3 суток оценивали критерии включения / исключения; через 1 месяц – изучали эффективность и переносимость имухептина; через 2 месяца – окончательно оценивали результаты лечения. У всех больных через 1 и 2 месяца проводили контрольное клинико-лабораторное обследование. Эффективность лечения анализировали врач и пациенты с учетом 3-х вариантов: хорошая (нет жалоб); удовлетворительная (незначительные жалобы); плохая (сохранение жалоб, отказ от приема препарата). Для статистической обработки материала использовали методы описательной статистики.

Результаты и их обсуждение

До начала лечения у больных основной группы и группы контроля выраженность основных маркеров НАСГ была примерно одинаковой ($p > 0,1$). Длительность существования симптомов в процессе лечения существенно отличалась у пациентов 1-й и 2-й группы. Наиболее отчетливо эти различия показал анализ клинической симптоматики через 1 месяц исследования, выявивший различия в сохранении ряда симптомов и синдромов между группами больных, получавших традиционную метаболическую терапию и пациентами, дополнительно получавшими имухептин. Полученные данные отражены в табл. 1.

После завершения 2-х месячного лечения существенно уменьшились субъективные маркеры поражения печени у пациентов обеих групп. Однако, статистически достоверные изменения зарегистрированы уже через 16 недель после начала курсовой терапии у больных основной группы. Как видно из представленных в табл. 2 данных, у больных получавших имухептин, по окончании курсового лечения клинические симптомы в целом регрессировали значительно быстрее, по сравнению с пациентами, не получавшими этот препарат. Так, у больных 1-й группы такие симптомы, как болезненность в правом подреберье, метеоризм, слабость и утомляемость уменьшились в 13, 18, и 3,1 раза соответственно. У больных группы контроля также наблюдалась положительная динамика анализируемых показателей, однако она была менее значимой, чем в основной группе (уменьшение интенсивности в 3, 2 и 2,4 раза). Анализ клинических данных через 2 месяца исследования в целом показал дальнейшую положительную динамику симптомов у

Таблица 1

Динамика клинических симптомов у больных обследованных групп в процессе лечения (в баллах)

Клинический маркер	I группа (n = 30)			II группа (n = 25)		
	Исходные данные	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Исходные данные	Через 1 месяц	Через 2 месяца
Болезненность в правом подреберье	2,6 ± 0,3	1,7 ± 0,3	0,2 ± 0,12*	2,7 ± 0,2	1,9 ± 1,1	0,9 ± 0,2
Тяжесть в правом подреберье	2,3 ± 0,4	1,8 ± 0,2	0,7 ± 0,12*	2,4 ± 0,2	2,1 ± 0,6	0,9 ± 0,3
Общая слабость	2,5 ± 0,2	1,9 ± 0,1	0,8 ± 0,15*	2,6 ± 0,1	2,0 ± 0,7	1,1 ± 0,4
Метеоризм	1,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1	-	1,8 ± 0,2	1,4 ± 0,3	0,9 ± 0,2
Пальмарная эритема	1,4 ± 0,2	0,5 ± 0,1	-	1,3 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,3 ± 0,1
Гепатомегалия	2,5 ± 0,3	1,6 ± 0,2	0,6 ± 0,13*	2,4 ± 0,2	1,7 ± 0,9	1,2 ± 0,5

Примечание: * - $p < 0,05$ – различия показателей статистически достоверны между исходными данными и через 2 месяца лечения.

Таблица 2

Динамика уровня АЛТ, АСТ и общего билирубина у обследованных больных в ходе лечения

Лабораторный маркер	I группа (n = 30)	II группа (n = 25)
АСТ (Е/л): Исходно	75,5 ± 8,2	76,3 ± 8,7
Через 1 месяц	41,2 ± 4,8***	62,4 ± 7,8
Через 2 месяца	30,1 ± 3,8***	49,3 ± 5,1**
АЛТ (Е/л): Исходно	56,6 ± 5,4	57,8 ± 5,6
Через 1 месяц	46,8 ± 4,9**	45,3 ± 4,9
Через 2 месяца	24,8 ± 3,1***	40,9 ± 3,8**
Билирубин, общий (мкмоль/л): Исходно	31,1 ± 4,8	32,4 ± 3,9
Через 1 месяц	18,2 ± 5,2**	27,6 ± 3,8
Через 2 месяца	14,8 ± 4,8***	23,5 ± 4,1*

Примечание. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$ – различия показателей статистически достоверны между исходными и через 1 и 2 месяца лечения.

больных обеих групп. Однако, только у больных, получавших имухептин, была достигнута полная регрессия таких симптомов, как болезненность в правом подреберье,

метеоризм, тяжесть в правом подреберье и слабость, в то время как у пациентов контрольной группы они продолжали сохраняться, хотя были менее выраженными по сравнению с первым месяцем исследования.

Динамика уровня АЛТ, АСТ, общего билирубина у обследованных больных в ходе лечения представлена в табл. 2.

Как следует из табл. 2 у больных обеих групп, в процессе проводимой терапии, отмечалась умеренная положительная динамика к снижению АЛТ, АСТ и билирубина к концу 1 месяца лечения, но она была более выраженной у больных, получавших имухептин.

Динамический лабораторный мониторинг активности цитолитического синдрома показал более значимое и достоверное снижение активности АСТ и АЛТ на фоне терапии имухептином уже через 1 месяц лечения. В данной группе, по завершению курсового лечения, наблюдалось увеличение числа пациентов с нормальным уровнем АСТ и АЛТ, чего не было отмечено в группе контроля.

Таблица 3

Динамика ультрасонографических маркеров НАСГ

Ультрасонографические маркеры	I группа (n = 30)			II группа (n = 25)		
	Исходные данные	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Исходные данные	Через 1 месяц	Через 2 месяца
Размеры левой доли, мм: п/з в/н	103,3 ± 7,9 77,3 ± 9,0	82,6 ± 9,2 68,7 ± 7,1	65,4 ± 12,9* 58,1 ± 4,1*	101,4 ± 13,2 78,7 ± 11,7	81,4 ± 13,2 68,3 ± 12,4	70,2 ± 9,4 69,8 ± 16,2
Размеры правой доли, мм: п/з в/н	137,5 ± 7,1 107,9 ± 8,1	117,2 ± 16,1 105,2 ± 6,2	92,2 ± 6,1* 82,4 ± 7,4*	129,1 ± 16,4 100,6 ± 14,1	119,1 ± 13,7 107,7 ± 17,3	116,3 ± 10,8 105,1 ± 7,7
Эхогенность паренхимы, баллы	1,49 ± 0,07	1,13 ± 0,14	0,69 ± 0,02*	1,56 ± 0,31	1,29 ± 0,53	0,98 ± 0,22
Однородность паренхимы, баллы	0,95 ± 0,03	0,68 ± 0,09	0,4 ± 0,06*	0,7 ± 0,14	0,5 ± 0,12	0,8 ± 0,23
Импеданс, ед.	0,8 ± 0,05	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,04*	0,76 ± 0,3	0,56 ± 0,22	0,64 ± 0,37

Примечание. * - $p < 0,05$ – различия показателей статистически достоверны между исходными и через 2 месяца лечения.; п/з — передне-задний размер, в/н — верхне-нижний размер.

Таблица 4

Динамика показателей липидного обмена в зависимости от вида проводимой терапии

Показатели	I группа (n = 30)			II группа (n = 25)		
	Исходные данные	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Исходные данные	Через 1 месяц	Через 2 месяца
Общий холестерин (ммоль/л)	7,93 ± 0,31	6,81 ± 0,35	6,41 ± 0,29*	7,41 ± 0,29	7,02 ± 0,30	6,89 ± 0,41
Триглицериды (ммоль/л)	2,98 ± 0,27	2,54 ± 0,31	1,12 ± 0,28*	2,88 ± 0,26	2,70 ± 0,27	2,57 ± 0,28
ХС ЛПВП (ммоль/л)	0,93 ± 0,10	1,03 ± 0,12	1,12 ± 0,12	0,94 ± 0,13	0,95 ± 0,15	0,94 ± 0,19
ХС ЛПНП (ммоль/л)	6,12 ± 0,21	5,29 ± 0,34	4,95 ± 0,14*	5,71 ± 0,24	5,63 ± 0,21	4,88 ± 0,15
ХС ЛПОН (ммоль/л)	1,31 ± 0,09	1,28 ± 0,07	1,12 ± 0,08*	1,39 ± 0,08	1,35 ± 0,07	1,20 ± 0,09
Индекс атерогенности (усл. ед.)	6,24 ± 0,16	5,19 ± 0,17	4,38 ± 0,15*	6,31 ± 0,21	4,93 ± 0,24	5,38 ± 0,23

Примечание: * - $p < 0,05$ – различия показателей статистически достоверны между исходными данными и после лечения.

В табл. 3 приведены данные ультразвукографического исследования, свидетельствующие о положительном изменении структуры печени на фоне терапии, включающей имухептин. У большинства больных, получавших имухептин, выявлено уменьшение размеров правой доли печени, преимущественно передне-задних размеров. Параметры, отражающие плотность печени (эхогенность, однородность паренхимы и импеданс) уменьшились в 2,1, 2,3 и 2,6 раза соответственно. В контрольной группе больных установлены изменения ультразвукографических маркеров СГ, однако они были статистически незначимы ($p > 0,1$).

Параллельно изменениям клинической картины, биохимических показателей крови, оценивали динамику показателей липидограммы в процессе курсового лечения (табл. 4).

Из приведенных в таблице 4 данных видно, что у больных 1-й группы на фоне лечения имухептином, достоверно снижался средний уровень общего холестерина на 13,1%; липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) уменьшились на 37,2%, триглицериды – на 30,2%, индекс атерогенности – на 20,0%. В ходе лечения выявлена тенденция к повышению липопротеидов высокой плотности на 20,4% (с $0,93 \pm 0,10$ до $1,12 \pm 0,12$ ммоль/л, $p > 0,1$). В контрольной группе также была отмечена положительная динамика в показателях липидного обмена, однако, различия были статистически недостоверными. Анализ

изменения уровня ТГ, как одной из основных патогенетических характеристик НАСГ, в ходе лечения позволил установить достоверное снижение к концу 2-го месяца в 1-ой группе, во второй группе отмечена также положительная динамика анализируемого показателя, однако, различия были статистически недостоверными (табл. 4).

Динамика содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и их изменение в процессе различных схем терапии, представлена в табл. 5.

Из представленных в табл. 6 данных видно, что до начала лечебных мероприятий у пациентов 1-й и 2-й группы отмечено повышение уровня всех провоспалительных цитокинов. Для всех изучаемых цитокинов обнаружена прямая зависимость между повышением их уровня и выраженностью активности маркеров цитолитического синдрома (ИЛ-1-ч = 0,531; ИЛ-8-ч = 0,578; ФНО- α -ч = 0,568). Следует отметить, что снижение уровня провоспалительных цитокинов наблюдалось при обоих вариантах терапии, но достоверно более значимая динамика уровня ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО α была достигнута в группе пациентов, получавших имухептин.

Анализ результатов оценки гормонального статуса у обследованных больных основной и контрольной групп показывает, что дополнительное включение имухептина в комплексную терапию сопровождалось достоверным снижением уровня кортизола, как маркера высокого

Таблица 5

Динамика содержания цитокинов в сыворотке крови в процессе 16-и недельного курса лечения

Показатели	I группа (n = 30)			II группа (n = 25)		
	Исходные данные	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Исходные данные	Через 1 месяц	Через 2 месяца
ИЛ - 1 β , пг/мл	248,7 ± 8,4	164,2 ± 6,2*	96,4 ± 5,2**	253,6 ± 7,9	189,7 ± 6,1*	136,8 ± 5,8**
ИЛ - 8, пг/мл	91,6 ± 5,3	71,8 ± 4,2*	57,4 ± 4,3**	92,7 ± 4,8	83,4 ± 5,1*	76,3 ± 5,6**
ФНО- α пг/мл	48,4 ± 2,2	31,6 ± 2,7*	20,7 ± 2,5**	50,3 ± 2,5	46,8 ± 2,7*	39,5 ± 2,8**

Примечания: * - $p < 0,05$ – различия показателей статистически достоверны между исходными данными и после лечения.

Таблица 6

Динамика содержания гормонов в сыворотке крови у больных НАСГ в зависимости от вида проводимой терапии

Показатели	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 25)
Кортизол, нг/мл		
исходно	512,5 ± 12,5	522,5 ± 19,7
через 1 месяц	498,2 ± 13,8	516,8 ± 19,2
через 2 месяца	435,7 ± 16,2*	512,9 ± 19,9
Т3, нМ/л		
исходно	2,01 ± 0,21	2,08 ± 0,13
через 1 месяц	2,18 ± 0,13	2,1 ± 0,14
через 2 месяца	2,25 ± 0,12	2,11 ± 0,15
Т4, нМ/л		
исходно	84,5 ± 5,1	82,6 ± 7,4
через 1 месяц	85,3 ± 5,2	82,9 ± 7,1
через 2 месяца	86,1 ± 3,7	83,3 ± 7,7
ТТГ, мМЕ/мл		
исходно	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,4
через 1 месяц	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,3
через 2 месяца	1,8 ± 0,3	2,0 ± 0,3
Тестостерон (жен), нмоль/л		
исходно	1,75 ± 0,15	1,77 ± 0,13
через 1 месяц	1,71 ± 0,23	1,78 ± 0,14
через 2 месяца	1,65 ± 0,21	1,79 ± 0,11
Эстрадиол (жен), нмоль/л		
исходно	175,5 ± 18,6	178,4 ± 14,7
через 1 месяц	188,3 ± 22,4	180,5 ± 15,8
через 2 месяца	213,4 ± 25,1	187,2 ± 15,1
Тестостерон (муж), нмоль/л		
исходно	11,9 ± 2,1	11,6 ± 1,9
через 1 месяц	12,7 ± 2,0	11,7 ± 1,8
через 2 месяца	13,6 ± 1,4	11,8 ± 2,1
Эстрадиол (муж), нмоль/л		
исходно	20,2 ± 2,9	21,2 ± 2,8
через 1 месяц	19,7 ± 2,5	21,4 ± 2,6
через 2 месяца	19,2 ± 2,6	21,8 ± 2,3

Примечание: * - p < 0,05 – различия показателей статистически достоверны между исходными данными, и после лечения.

уровня стрессорной напряженности пациента, что положительным образом сказалось на качестве жизни пациентов. У пациентов контрольной группы отмечалась лишь незначительная тенденция к снижению уровня кортизола, но различия показателей были статистически недостоверными.

Обращает на себя внимание тенденция к повышению уровня тестостерона у мужчин в исследуемой группе на фоне снижения эстрадиола, тогда как в группе контроля значимых изменений не выявлено. Данные изменения можно расценивать как положительные, учитывая то обстоятельство, что относительная гиперэстрогемия у мужчин может наблюдаться вследствие нарушения эффективного микросомального окисления тестостерона и его повышенной ароматизации до эстрадиола на фоне снижения метаболической активности печени.

Не менее интересным представляется факт изменения уровня гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона (ТТГ). Так, в группе больных, принимавших в дополнение к основному лечению имухептин, отмечается отчетливая тенденция к снижению уровня ТТГ, в то

Таблица 7

Динамика показателей ПОЛ-АОЗ у больных НАСГ в зависимости от вида проводимой терапии

Показатели	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 25)
МДА, нмоль/л		
исходно	7,72 ± 0,23	7,75 ± 0,26
через 1 месяц	7,51 ± 0,21	7,62 ± 0,24
через 2 месяца	5,21 ± 0,19***	6,58 ± 0,21
ДК, у.е./мл		
исходно	1,68 ± 0,09	1,70 ± 0,09
через 1 месяц	1,64 ± 0,06	1,68 ± 0,07
через 2 месяца	1,27 ± 0,08***	1,49 ± 0,09
Основания Шиффа „Е”		
исходно	19,32 ± 0,33	19,29 ± 0,41
через 1 месяц	18,24 ± 0,31	18,31 ± 0,42
через 2 месяца	15,01 ± 0,25***	16,48 ± 0,24
Каталаза, мкмоль/мл/мин		
исходно	12,01 ± 0,50	11,99 ± 0,57
через 1 месяц	11,28 ± 0,46	11,34 ± 0,51
через 2 месяца	14,81 ± 0,52***	12,51 ± 0,43
СОД, у.е./мл		
исходно	3,21 ± 0,17	3,23 ± 0,18
через 1 месяц	3,04 ± 0,18	3,09 ± 0,21
через 2 месяца	4,12 ± 0,17***	3,76 ± 0,24

Примечание: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001 – различия показателей статистически достоверны между исходными данными и данными после лечения.

время как уровень трийодтиронина (Т3) незначительно повышался при неизменности показателя тироксина (Т4). Во 2-ой группе уровни Т3 и Т4 значительных изменений не претерпевали, тогда как ТТГ незначительно повышался.

Указанные изменения, вероятно, обусловлены оптимизацией периферического метаболизма тиреоидных гормонов в периферических тканях.

Включение энтомологического препарата имухептин в комплексную терапию больных НАСГ положительным образом влияло на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, в то время как у больных контрольной группы существенных изменений в анализируемых показателях не произошло (табл. 7).

Таким образом, важно отметить, что в патогенезе поражений печени при НАСГ, ведущая роль принадлежит нарушению липидного обмена, что позволяет, с одной стороны, рекомендовать универсальные подходы к терапии стеатогепатитов, а с другой, оставляет врачу простор в выборе средств лекарственной терапии и профилактических мероприятий при данной патологии.

Выводы

1. Дополнительное включение энтомологического препарата имухептин в комплексную терапию больных с неалкогольным стеатогепатитом способствует более быстрому купированию болевого, астено-вегетативного синдромов, желтухи и уменьшению гепатомегалии.

2. Комплексная терапия с использованием энтомологического препарата имухептин к окончанию курсового

лечения у большинства больных обеспечивала нормализацию активности ферментов цитолиза.

3. Энтормологический препарат имухептин является фармакологическим средством, которое благоприятным образом воздействует на ведущие звенья патогенеза неалкогольного стеатогепатита и способствует нормализации обмена липидов.

Литература

1. Dumbravă V-TA. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Chișinău. 2005;334.
2. Pântea Victor. Hepatitele virale acute și cronice. Actualități. Chișinău. 2009;224.
3. Богомолов ПО, Павлова ТВ. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению. Фарматека. 2003;10:31-39.
4. Буеверов АО. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002;4:21-25.
5. Буеверов АО, Маевская МВ. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатол.* 2003;3:2-7.
6. Яковенко ЭП, Григорьев ПЯ, Агафонов НА, и др. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии. *Фарматека*. 2003;10:47-52.
7. Яковенко ЭП. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2005;6:58-62.
8. Яковенко ЭП. Экспериментальная оценка безопасности применения статинов при гепатопатии у крыс. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2005;1:104-108.

Corresponding author

Ludmila David, postgraduate student

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

Tel.: 205412

E-mail: georgeous@mail.md

Manuscript received January 11; revised manuscript April 06, 2010

Гемопоэтическая активность крови в условиях диабетогенной интоксикации у больных инсулинозависимым сахарным диабетом

Р. М. Мамедгасанов, М. М. Фейзуллаев

Кафедра внутренних болезней Азербайджанского Медицинского Университета, Баку

R. M. Mamedgasanov, M. M. Feyzullaev

Haemopoietic Activity of Blood in Diabetogenic Intoxication in Patients with Insulin Dependent Sugar Diabetes

For this research, 30 patients with insulin dependent sugar diabetes (IDSD) were studied. The surveyed patients comprised 19 men and 11 women from the ages of 17 to 55 years who have had IDSD for periods ranging from 1 month to 12 years. The purpose of this work was to study the haemopoietic activity of blood in diabetogenic intoxication in patients with IDSD. The control group was made up of 20 healthy subjects. As a result of tests, researchers identified a carbohydrate-exchange deficiency causing a decompensation of the haemopoietic activity of blood in patients with IDSD, which is one of the signs of a disturbance of haemopoiesis. The levels of haemopoietic activity of blood were increased to that of the control group following the application of a nonconventional method of combination therapy with Insulin Insuman Rapid, an Enterodesum, low-molecular Reopolyglucinum and Vitamin E.

Key words: haemopoietic blood activity, diabetogenic intoxication.

Реферат

Объектом исследования явились 30 больных инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗ СД). Из обследованных больных: 19 мужчин, 11 женщин, в возрасте от 17 до 55 лет. Давность заболевания от 1 месяца до 12 лет. Целью настоящей работы явилось изучение состояния гемопоэтической активности крови в условиях диабетогенной интоксикации у больных ИЗ СД. Контрольную группу составляли 20 здоровых лиц (доноров). Всем больным в динамике проводили общий осмотр и обследования. В результате проведенных анализов, в период декомпенсации углеводного обмена, установлен дефицит гемопоэтической активности крови у больных ИЗ СД, что является одним из признаков нарушения гемопоэза. При применении нетрадиционного метода терапии в комплексе с инсулином инсуман рапидом, энтеродезом, низкомолекулярным реополиглюкином и витамином Е, уровень гемопоэтической активности крови увеличился до уровня контрольной группы.

Ключевые слова: гемопоэтическая активность крови, диабетогенная интоксикация.

Введение

По данным ВОЗ сахарный диабет в настоящее время занимает одно из ведущих мест в ранней инвалидизации и характеризуется высокой смертностью. Как известно,

регуляция эритропоэза в условиях гипергликемии и интенсивной инсулинотерапии у больных сахарным диабетом остается малоизученным вопросом. Состояние хронической гипергликемии чрезмерно усиливает накопление диа-

бетогенной интоксикации у больных инсулинозависимым сахарным диабетом. По данным ряда авторов (2, 3, 4, 5, 10) увеличение диабетогенной интоксикации в значительной степени способствует деформации, разрушению и гибели эритроцитов, поэтому продолжительность жизни эритроцитов уменьшается более, чем на 13%. В результате происходит образование недоокисленных продуктов распада и избыточное накопление перекисей липидов, обладающих мембрано-токсическими свойствами.

Повышение перекисного окисления липидов (ПОЛ) приводит к нарушению физико-химической структуры клеточных мембран эритроцитов до их полного разрыва и гемолиза (7, 8, 9). В заключение этого процесса развиваются признаки гипоксии. Как правило, гипоксия в свою очередь вызывает усиление активности эритропоэтина для стимуляции эритропоэза у больных инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗ СД). В условиях тяжелого течения декомпенсации углеводного обмена жизнедеятельность клеток крови хронически подвергается нарушению. Обычно, в нормальных условиях, уровень продукции эритроцитов регулируется эритропоэтином. В условиях токсичности плазмы крови (ТСП) как гемопоэтической активности, так и активности перекисного окисления липидов (ГПА), (ПОЛ) крови усиливает развитие анемического синдрома. Появление анемического синдрома приводит к повышению активности адреналовой системы, и в результате чего компенсация углеводного обмена нарушается, увеличивается содержание сахара в крови, токсичность плазмы крови. Вымываются минеральные ресурсы организма, нарушаются витаминные балансы, страдает гомеостаз железа в крови. У декомпенсированных больных сахарным диабетом (СД) хронически нарушается система эритрона, механизмы эритропоэза [3, 5, 10] и страдает эффективность инсулинотерапии.

Актуальность этого недостаточно изученного вопроса привели нас к изучению состояния гемопоэтической активности крови в условиях диабетогенной интоксикации у больных инсулинозависимым сахарным диабетом.

Материал и методы

Объектом исследования являлись 30 больных инсулинозависимым сахарным диабетом. Из обследованных больных - 19 мужчин и 11 женщин, в возрасте от 17 до 55 лет. Давность заболевания варьировалась от 1 месяца до 12 лет. Контрольную группу составляли 20 человек (доноров), не имеющих хронических заболеваний и наследственной предрасположенности к сахарному диабету. Всем больным в динамике проводили общий осмотр и обследования. Анализы сахара в крови проводили глюкозооксидазным методом. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по методу Tchiara Minozi (11). Гемопоэтическую активность крови (ГПА) и токсические свойства плазмы изучали методом гемокультуры (6). Метод заключается в следующем: лейкоцитарная пленка донора культивируется методом висячей капли в плазме больного сахарным диабетом.

В контроле, вместо плазмы больного, берется раствор Рингера и через 12 часов культивирования измеряются зоны миграции 6-8 пленок лейкоцитов. Средний показатель миграции 6-8 контрольных культур принимаются за 100%, а выраженное отношение величины зоны миграции опытных культур к контрольным (в процентах) условно принимается цифровым выражением гемопоэтической активности сыворотки. Если зона миграции в опытных культурах меньше, чем в контрольной, то цифровой показатель получает отрицательный знак (-), а если больше, чем в контрольных, то положительный знак (+). Для токсического фактора, упростив метод, мы использовали только средние данные абсолютной величины зоны миграции лейкоцитов (АЗМЛ в мм) от лейкоцитарной пленки. Степень ТСП крови определяли по величине зоны миграции лейкоцитов: увеличение абсолютной зоны миграции лейкоцитов (АЗМЛ) расценивали как уменьшение ТСП крови. А уменьшение АЗМЛ - принимали как увеличение ТСП крови. Морфологический состав периферической крови изучали общепринятым методом. При лечении больных применялся препарат инсуман рапид по следующей схеме: подкожные инъекции, утром - 20 ед., в обед - 25 ед., вечером - 15 ед., ночью - 8 ед.

Обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики. Достоверность различий определялась по критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Исследованиями было установлено, что у 30 больных инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗ СД), до лечения при высокой гипергликемии ($23,3 \pm 1,6$ ммоль/л) содержание гемопоэтической активности составляло $102 \pm 2,0$ усл.ед. При сравнении с контролем отмечается значительное снижение ГПА крови ($128,5 \pm 2,2$ усл.ед.). Нами изучены анализы продуктов свободного радикального окисления липидов (ПОЛ), и в среднем их уровень составлял $0,53 \pm 0,001$ усл.ед. До лечения ТСП крови были более высокими. Данные абсолютной зоны миграции лейкоцитов показали - (АЗМЛ - $1,7 \pm 0,001$). Можно констатировать, что именно высокая гипергликемия и избыток ТСП крови вызывали снижение содержания ГПА крови у больных ИЗ СД, что следует отнести к группе высокого риска диабетического осложнения. С другой стороны следует подчеркнуть, что под воздействием ТСП крови происходило функциональное нарушение миграционной способности лейкоцитов. При декомпенсации углеводного обмена, жизнеспособность лейкоцитов уменьшалась, и тем самым защитные силы организма у больных диабетиков ослаблялись.

Взаимодействие ТСП крови и инсулинотерапии, а зачастую каждое из этих явлений в отдельности, проявляли себя в различных направлениях. Так, некоторые авторы (11, 13) отмечали, что инсулин, обладая как неестественной гемопоэтической активностью, подавляет функцию естественной гемопоэтической активности крови. В этих случаях, при больших дозах инсулинотерапии подавляется естественный гемопоэтин, и тем

самым вызывает нарушение эритропоэза. Другое, немаловажное, значение имеет повышение активности перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое может способствовать развитию анемии. У контрольной группы из 20 здоровых лиц (доноров) образование эритропоэтинов протекало в пределах нормы ($128,5 \pm 2,2$ усл.ед.). По данным некоторых авторов (1, 12) эритропоэтин индуцировал эритроидные клетки. Уровень продукции эритроцитов регулировался эритропоэтином. Таким образом, результаты полученных анализов показали, что при высокой гипергликемии и ТСП крови из-за подавления и дефицита эритропоэтина, у больных СД нарушается регуляция эритропоэза. Согласно данным И. И. Гительсона (4), дефицит эритропоэтина ингибирует пролиферацию, но не препятствует терминальной дифференцировке клеток эритроидного ряда. Результаты полученных нами анализов соответствуют данным других авторов (2, 3, 4, 5). Однако, в настоящее время известная традиционная инсулинотерапия не всегда дает желаемые лечебные результаты. Целью настоящей работы является повышение сахароснижающей эффективности комплексной инсулинотерапии с дезинтоксикационным препаратом энтеродезом, и низкомолекулярным реополиглукином, витамином Е. Энтеродез – препарат низкомолекулярного поливинилпирролидина с такой же молекулярной массой, как у гемодеза ($1260 + 2700$), обладающий дезинтоксикационными свойствами, но предназначенный для приема внутрь в виде водного раствора. Энтеродез связывает токсины и выводит их через кишечник. Лечебный эффект развивается через 15-30 минут после приема препарата. Принимается энтеродез внутрь в дозе 5 гр. 1-3 раза в сутки до исчезновения интоксикации (2-7 дней). Перед употреблением растворяют 5 гр. порошка в 100 мл кипяченой воды (можно добавить сахар или фруктовый сок). Реополиглукин является препаратом низкомолекулярного декстрана. Он уменьшает агрегацию форменных элементов крови, способствует перемещению жидкости из тканей в кровяное русло. Уменьшает вязкость, способствует восстановлению кровотока в мелких сосудах, оказывает дезинтоксикационное действие. Вводится внутривенно 400 мл в течение 30-60 минут. Следующий применяемый препарат – витамин Е, который является сильным антиоксидантом, защищает различные вещества от окислительных повреждений и участвует в синтезе белков. Мы использовали 1 мл 5% раствора, внутримышечно, через день.

Эффективность лечения больных оценивали по результатам снижения гликемии и интоксикации, сопровождающиеся наступлением компенсации углеводного обмена. В контрольной группе больных, при лечении которых применялся только препарат инсулина, были получены следующие данные: сахар в крови снизился с $23,8 \pm 1,6$ ммоль/л до $11,7 \pm 0,1$ ммоль/л, АЗМЛ увеличился с $1,7 \pm 0,001$ мм до $2,8 \pm 0,001$ мм, ГПА увеличился с $102 \pm 2,1$ ед. до $106 \pm 2,2$ ед. Наиболее важным показателем эффективности нетрадиционного комплексного лечения являлось снижение сахара в крови, которое привели до уровня 5,7

$\pm 1,2$ ммоль/л от уровня $23,8 \pm 1,6$ ммоль/л ($P < 0,01$) после применения инсулинотерапии. Было установлено, что компенсация углеводного обмена приводит к снижению уровня ПОЛ — к уровню группы здоровых ($0,21 \pm 0,001$ усл.ед.) ($P < 0,05$). С уменьшением диабетогенной интоксикации отмечено увеличение АЗМЛ до $4,3 \pm 0,001$ мм. от уровня $1,7 \pm 0,001$ АЗМЛ в мм. После применения комплексной инсулинотерапии усилилось увеличение ГПА крови до $118 \pm 1,5$ усл.ед. от уровня $102 \pm 2,2$ усл.ед. ($P < 0,02$).

Выводы

1. У больных инсулинозависимым сахарным диабетом в период декомпенсации углеводного обмена обнаружен дефицит гемопоэтической активности крови.

2. Применение нетрадиционного метода терапии в комплексе с инсулинотерапией приводит к компенсации углеводного обмена и нормализации содержания гемопоэтической активности крови у больных инсулинозависимым сахарным диабетом.

Литература

1. Антонова ЛВ, Недосугова МИ, Балаболкин МИ, и др. Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активность ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2. *Проблемы эндокринологии*. 2003;49(2):51-54.
2. Величко АЯ, Яворский ОГ. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) при сахарном диабете. Проблемы патологии в эксперименте и в клинике. Труды Львовского ордена Дружбы Народов гос. мед. ин-та. 1987;123.
3. Выдыборец СВ. Изменения эритроцитов при сахарном диабете. *Врачебное дело*. 1990;2:56-61.
4. Гительсон ИИ. Интегральные механизмы регуляции эритропоэза. I Всесоюзный Съезд Гематологов и Трансфузиологов. Тезисы докладов. Москва. 1979;152.
5. Ефимов АС, Полешанов ЕВ, Гошна ИФ. Морфофункциональное изменение эритроцитов при сахарном диабете. *Проблемы эндокринологии*. 1988;2:13-15.
6. Кахетелидзе МГ. Гемопоэтин в условиях нормы и патологии: Дисс. докт. мед. наук. М., 1964.
7. Старосельцева ЛК, Косылова ЕС, Смурова ПФ, и др. Перекисное окисление липидов у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 1986;1:19-22.
8. Сальникова ЛА, Мусатова НВ. Действие инсулина на антиокислительные ферменты и перекисное окисление липидов в эритроцитах. *Проблемы эндокринологии*. 1990;2:32-34.
9. Давыденкова ЕФ, Шафран МГ. Миелопероксидаза нейтрофилов крови и ее возможное участие в процессах перекисного окисления липидов при атеросклерозе. *Клиническая медицина*. 1989;6:56-68.
10. Козлов КА, Лаврова ВС. Система крови при сахарном диабете. *Успехи современной биологии. Академия Наук СССР*. 1988;3:505-520.
11. Tchiara Munori. *Clin Chim. Act.* 1978;84(1/2):11-21.
12. Jain SH, Mevik R, Dueff J, et al. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes*. 1989;68(12):1539-1543.
13. Pagel H, Jelkmann W, Weiss Ch. Erythropoietin and blood pressure. *Hormone metabolism Research*. 1989;21(4):224.

Corresponding author

R. M. Mamedgasanov, M.D., Ph. D., Professor
Chairman of the Department of Internal Medicine
Azerbaijan Medical University
Baku, Azerbaijan
68, Fizuli Street
Tel.: 4958915
E-mail: a-m-arif@mail.ru

Manuscript received February 01, 2010; revised April 02, 2010

Rolul statinelor în trombozele venoase profunde

A. Grosu

Laboratorul Cardiomiopatii și Miocardite, Institutul de Cardiologie

Articol înaintat pentru publicare de către reprezentanța companiei farmaceutice „Grindex”

Role of Statins in Deep Venous Thrombosis

The purpose of this article is to explain the mechanisms of development of deep venous thrombosis and the role of statin pleiotropic benefits in such a disease. Vasoprotector effects of statins are done by all the pleiotropic properties, being provided by their antithrombotic and anti-inflammatory activity. Treatment with statins is associated with lower incidence of venous thromboembolism in the general population but also helps reduce the frequency of recurrences, being prescribed after an optimal 6 to 12 month anticoagulation. Study of these properties creates new opportunities for the use of statins in the prevention of post-thrombotic syndrome and recurrent venous thromboembolism.

Key words: statins, hydroxymethylglutaryl-CoA-reductase inhibitors, thrombosis, thrombophlebitis.

Роль статинов при тромбозах глубоких вен

Целью этой статьи было объяснение механизмов развития тромбоза глубоких вен и роли плеiotропных преимуществ статинов в этой патологии. Вазопротекторный эффект статинов обеспечивается плеiotропными свойствами, преимущественно антитромботической и противовоспалительной активностью. Лечение статинами сопровождается снижением частоты случаев венозной тромбоземболии среди населения в целом, а также способствует снижению частоты рецидивов, при назначении после оптимальной 6-12 месячной антикоагулянтной терапии. Изучение этих свойств создает новые возможности использования статинов в профилактике посттромботического синдрома и повторных венозных тромбоземболий.

Ключевые слова: статины, гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы ингибиторы, тромбоз, тромбоз флебит.

Introducere

Incidența anuală a evenimentelor tromboembolice venoase este aproximativ de 0,1%. Menționăm, că rata acestora crește de la 0,01% la adulții tineri, la circa 1% la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani. Mai mult de jumătate dintre aceste evenimente implică tromboza venoasă profundă în bazinul venei cave inferioare. În 25% dintre cazurile netratate, trombiile se extind în venele proximale, astfel, că în tromboza venoasă proximală riscul de tromboembolie pulmonară (simptomatică sau asimptomatică), crește la 50%, iar exitul letal este mult mai probabil, dacă emboliile apar din trombiile proximale. Pentru a minimiza riscul de embolism pulmonar fatal, diagnosticul precis și terapia promptă a trombozei venoase profunde sunt cruciale.

Patogeneza trombozei venoase implică trei factori, care sunt descriși și cunoscuți ca și elemente ale triadei lui Virchow: leziunea de perete vascular, staza venoasă și hipercoagulabilitatea. Deteriorarea peretelui vascular împiedică realizarea de către endoteliu a funcției de inhibare a coagulării și de inițiere a fibrinolizei locale. Staza venoasă, cauzată de imobilizarea bolnavului sau de obstrucția venei, blochează clearance-ul și diluarea factorilor de coagulare activați. În cele din urmă, trombofilia congenitală sau dobândită, promovează hipercoagularea. Geneza tromboembolismului venos este multifactorială și, adesea, rezultă dintr-o combinație de factori de risc. Factorii clasici de risc pentru tromboza venoasă secundară includ cancerul, intervențiile chirurgicale, imobilizarea prelungită, fracturile, paralizii, sarcina, nașterea și utilizarea de estrogeni sau de modulatori selectivi ai receptorilor de estrogeni. Totuși, la ≈ 30% dintre pacienți, cauza apariției tromboembolismului venos rămâne inexplicabilă, aceste cazuri fiind clasificate ca și tromboză spontană sau idiopatică.

Asocierea între ateroscleroză și tromboză venoasă

Existența unei asocieri dintre procesul de ateroscleroză și tromboza venoasă idiopatică a fost demonstrată, pentru prima dată, de către grupul de lucru Prandoni P. (Italia, 2003). Într-un studiu clinic de tip caz-control, aproape la o jumătate dintre pacienții cu tromboză venoasă acută idiopatică, s-au determinat semne de ateroscleroză asimptomatică (cel puțin o placă aterosclerotică carotidiană, estimată prin ecografia arterelor carotide) [1]. Nu se cunoaște, însă, esența acestei asocieri: este oare tromboza venoasă, indusă de ateroscleroză sau cele două condiții se dezvoltă în paralel, în prezența unor factori de risc comuni? Au fost determinați factorii, care corelează strâns cu dezvoltarea ambelor stări patologice: vârsta, obezitatea, diabetul zaharat, sindromul metabolic [2].

Pe de o parte, statutul protrombotic în ateroscleroză poate favoriza evenimentele trombotice venoase. În ateroscleroză se apreciază activarea agregării plachetare, activarea coagulării sanguine și intensificarea fibrinogenezei, care pot cauza complicații trombotice atât la nivel arterial, cât și în sistemul venos. Pe de altă parte, ambele condiții clinice pot fi declanșate simultan prin diverși stimulenți biologici, responsabili pentru activarea coagulării și inflamației în sistemul vascular. Astfel, excesul de fibrinogen, de antigen al factorului von Willebrand, de activator tisular de plasminogen, D-dimeri, factor de coagulare VII, proteina C reactivă (PCR), factor de necroză tumorală-α (TNF-α) și interleukine, care circulă în sânge, determină un statut procoagulant și proinflamator atât în sistemul venos, cât și în cel arterial [3]. Nu poate fi exclusă probabilitatea ca ambele ipoteze expuse să fie veridice, reprezentând, astfel, două scenarii patofiziologice

de dezvoltare a trombozei venoase. Numeroase dovezi autentice, provenite din studii clinice mari, vin să confirme aceste ipoteze. În Cardiovascular Health Study (2006) s-a constatat, că ateroscleroza asimptomatică este un factor de risc pentru tromboembolismul venos [4], iar în Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC, 2006) s-a stabilit, că tratamentul antiplachetar (și/sau alt tratament antitrombotic) joacă un rol important în prevenirea dereglărilor tromboembolice venoase la pacienții cu ateroscleroză clinic manifestată [5]. Într-un alt studiu, în care a fost analizată rata recidivelor trombozelor venoase profunde, a severității sechelelor post-trombotice și a mortalității de peste 10 ani de la primul episod de tromboembolism venos, la pacienții incluși anterior în studiul Duration of Anticoagulation (DURAC, 1997), după 10 ani s-a determinat o rată a mortalității semnificativ mai înaltă ($\approx 28\%$) prin infarct miocardic acut sau ictus cerebral fatal la pacienții cu tromboembolii venoase spontane, comparativ cu pacienții cu tromboembolii venoase secundare și comparativ cu populația generală [6]. Alte studii randomizate (P. Becattini, 2005; P. Prandoni, 2006; N. Bova, 2006), demonstrează la pacienții cu tromboză venoasă idiopatică o incidență mai înaltă de ateroscleroză simptomatică (cardiopatie ischemică, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, ateroscleroză a arterelor periferice, insuficiență cardiacă ischemică, moarte subită) și de mortalitate prin accidente cardiovasculare arteriale, decât la cei cu tromboembolii venoase secundare sau în populația generală.

Rolul statinelor în profilaxia primară și secundară a tromboembolismului venos

Obiectivele tratamentului în tromboza venoasă profundă, conform ghidurilor internaționale, constau în prevenirea progresării procesului trombotic și a recurențelor. Se inițiază tratamentul cu heparină nefracționată sau cu greutate moleculară joasă, urmată de un anticoagulant indirect. Anticoagulantele directe se vor suspenda peste 7-10 zile, iar anticoagulantele indirecte se vor administra, (în lipsa contra-indicațiilor) cel puțin 6 luni.

Riscul de hemoragii este criteriul de bază în limitarea duratei tratamentului cu anticoagulate orale. La majoritatea pacienților, beneficiile tratamentului de durată cu scop de profilaxie a recurențelor de tromboembolism venos, pot fi compromise prin creșterea riscului de sângerare, în special după 12 luni de administrare continuă. Acest fapt a impus cercetarea strategiilor alternative în profilaxia secundară a tromboembolismului venos, care, recent, au suscitât discuții despre inhibitorii HMG-CoA reductazei [7]. Inhibitorii HMG-CoA reductazei reprezintă unul dintre cele mai frecvent folosite grupuri de remedii medicamentoase. Atenția sporită, care li se acordă, este determinată nu doar de eficacitatea înaltă, pe care o dovedesc ca agenți hipolipemianți. Mai multe efecte benefice, exercitate prin mecanisme nelegate de modificările metabolismului lipidic și reunite prin noțiunea de efecte pleiotrope, au fost confirmate în anii precedenți prin numeroase studii experimentale *in vitro*, *in vivo* și clinice. Efectul vasoprotector al statinelor este realizat prin ansamblul de proprietăți pleiotrope, fiind asigurat în prim plan de către activitatea

antitrombotică și antiinflamatorie. Aceste proprietăți pot crea noi perspective pentru profilaxia sindromului posttrombotic și a recurențelor de tromboembolism venos.

Descoperirea conexiunilor dintre ateroscleroză și tromboza venoasă, au stat la baza inițierii studiilor clinice și experimentale, care estimează rolul statinelor în diminuarea riscului pentru tromboembolismul venos. Studiul clinic randomizat, placebo-controlat, multicentric Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER, 2009) a inclus 17 800 de pacienți, practic sănătoși, care administrau zilnic 20 mg de rosuvastatină sau placebo, și a avut ca scop principal examinarea eficacității statinei în reducerea ratei evenimentelor cardiovasculare majore. Evaluarea apariției episoadelor primare de embolism pulmonar sau de tromboembolism venos, a fost unul dintre obiectivele secundare ale trialului [8]. După o durată medie de supraveghere de 1,9 ani, (maximum 5 ani) s-a observat, că administrarea de rosuvastatină determină micșorarea riscului pentru tromboembolism venos simptomatic în populația, practic sănătoasă, cu 43% comparativ cu placebo, indiferent dacă episodul a fost idiopatic sau a fost provocat de cauze cunoscute (traumatism, intervenții chirurgicale, spitalizări prelungite etc.).

În literatura de specialitate există referințe la un șir de studii clinice, care explorează ipoteza de strategie alternativă în profilaxia tromboembolismului venos și care furnizează dovezi științifice despre influența statinelor asupra riscului de dezvoltare a acestuia.

Datele obținute din studiul clinic randomizat, prospectiv, observațional, multicentric Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (2000), care a inclus 2 763 femei în postmenopauză, au demonstrat o diminuare semnificativă cu circa 50% a riscului pentru tromboembolism venos la pacientele, care administrau statine [9].

Statinele au determinat o scădere cu 22% a riscului relativ de dezvoltare a trombozei venoase profunde la pacienții cu vârsta de peste 65 ani, într-un studiu retrospectiv observațional, care a inclus în total 125000 de pacienți fără istoric de ateroscleroză, tromboză venoasă sau cancer [10].

Autorii câtorva studii clinice de tip caz-control, menționează reducerea riscului pentru tromboză venoasă cu aproximativ 26% - 58% în condițiile unei terapii cu statine [11, 12, 13, 14]. În studiul mare populațional de tip caz-control (MEGA study, 2006), în care au fost înrolați 10 500 de persoane, inclusiv 4500 de pacienți cu episod primar de tromboză venoasă a membrelor inferioare sau embolism pulmonar, utilizarea de statine, indiferent de substanța activă sau de durata tratamentului, a fost asociată cu reducerea elocventă a riscului de tromboză venoasă profundă primară și recurentă, în medie cu 55%, demonstrând un efect mai exprimat în cazul combinării cu tratamentul de fond [13].

Estimarea riscului trombotic venos (prin duplex vascular) la 2427 femei de 30-89 ani, aflate în postmenopauză, inclusiv 465 - cu un prim episod de tromboză venoasă, a evidențiat reducerea semnificativă a riscului respectiv la pacientele care administrau statină [12]. Totodată, s-a observat, că riscul a fost influențat de simvastatină, indiferent de doza folosită, dar

nu a fost modificat de utilizarea pravastatinei, fapt datorat, probabil, unor diferențe de acțiune la nivelul mecanismelor intrinsece de activare a coagulării, blocate de simvastatina lipofilă și neinfluențate de pravastatina hidrofiliă [15].

Un alt studiu de acest gen (Sorensen, 2009) a inclus 5824 de pacienți cu tromboembolism venos și un grup de control din 58000 de persoane fără tromboze venoase în anamneză. Rezultatele obținute au reliefat două concluzii importante: pacienții cu istoric de evenimente cardiovasculare sunt expuși unui risc pentru tromboembolism venos cert superior, în special, timp de 3 luni după un infarct miocardic acut sau stroke; administrarea curentă de statine este asociată cu micșorarea riscului relativ pentru tromboembolism venos cu circa 26% [14].

Rezultatele studiului retrospectiv, care a inclus 593 pacienți cu infarct miocardic sau accident vascular cerebral ischemic (Khemasuwan, 2009), au arătat, că statinele pot fi efective în prevenirea tromboembolismului venos la pacienții cu ateroscleroză, riscul trombozelor venoase profunde fiind de 3 ori mai înalt la pacienții, care nu au administrat statină [16]. Efectul respectiv s-a dovedit a fi dependent de doză, fiind semnificativ mai exprimat la doze mari (risc cu 50% mai mic decât la dozele standard de statină de 20 mg).

Statinele au manifestat o acțiune similară și la o altă categorie de pacienți (Khemasuwan, 2008). Utilizarea de statine la pacienții cu tumori solide (cancer de colon, de prostată, de pancreas, mamar, ovarian, renal, cerebral) a fost însoțită de o probabilitate semnificativ redusă de apariție a tromboembolismului venos (8% vs 21% în grupul fără statină), incluzând tromboza venoasă profundă și embolismul pulmonar. După analiza regresională rezultatul a fost identic, indiferent de alți factori, precum sunt statutul de fumător, prezența de metastaze, administrarea de chimioterapie, imobilizarea, administrarea de aspirină [17].

În contextul respectiv, au existat tentative de a compara efectul statinelor cu cel al fibratilor într-un studiu clinic randomizat, pe 1354 pacienți spitalizați pentru tromboză venoasă idiopatică (Lacut, 2008). Utilizarea de statine a fost însoțită de reducerea semnificativă a riscului de recurență de tromboembolism venos, pe când administrarea de fibrat a fost asociată cu un risc veridic majorat (0,53 vs 1,88) [11]. În MEGA study, alte grupuri de hipolipemiente (non-statine) au determinat o creștere cu 22% a riscului pentru episoade primare sau repetate de tromboze venoase comparativ cu persoanele, care nu au administrat medicație hipolipemiantă [13]. În stidiul observațional tip caz-control, menționat mai sus (Doggen, 2004), pacientele înrolate administrau statine, fibrati, sechestranti de acizi biliari sau niacină, însă diminuarea riscului pentru trombozele venoase a fost semnalat doar în grupul cu administrare de statine [12].

Pot fi găsite relatări unice despre lipsa conexiunii dintre administrarea de statine și probabilitatea apariției trombozei venoase, precum arată rezultatele a două studii observaționale, realizate în Marea Britanie [18]. Evidențe privind agravarea evoluției sau creșterea riscului de tromboembolism venos pe fundalul tratamentului cu statine, nu au fost menționate în literatura științifică de specialitate.

În realizarea acțiunii benefice a inhibitorilor HMG-Coa reductazei, în cadrul patologiei trombotice venoase, sunt implicate efectele antiplachetar, anticoagulant, profibrinolic, antiinflamator, anticitokinic, antioxidant și hipolipemiant, care asigură, în totalitate, o funcționare adecvată a endotelului vascular și contribuie, în final, la menținerea echilibrului favorabil dintre mecanismele protrombotice și fibrinolitice.

Manifestările efectului antitrombotic al statinelor constau în inhibarea agregării plachetare, reducerea producției de trombină, blocarea activării protrombinei, a factorului V și XIII, inhibarea factorului tisular cu rol important în inițierea cascadei extrinsece de coagulare, diminuarea nivelului seric al D-dimerilor (marker al statutului protrombotic și factor de risc independent pentru recurențe de tromboembolii venoase), stimularea activității fibrinolitice prin intensificarea activatorului tisular de plasminogen (tPA) și prin diminuarea activității inhibitorului activatorului de plasminogen-1 (PAI-1) [15].

Recunoscînd inflamația drept unul dintre mecanismele de leziune ale peretelui vascular și, prin urmare, ca factor important în destabilizarea proceselor de coagulare-fibrinoliză, nu poate fi neglijat rolul efectului pleiotrop antiinflamator al statinelor, în prevenirea trombozelor venoase primare repetate și dezvoltarea sindromului posttrombotic. Statinele reduc nivelul markerilor de inflamație: a proteinei C reactive (în studiile CARE, PRINCE, AFCAPS/TexCAPS), a factorului de necroză tumorală- α , a interleukinei-1 β și -2, a fibrinogenului, a ligandului membranal CD40L.

Există o asociere a riscului înalt pentru tromboembolism venos cu creșterea valorilor plasmatică de trigliceride (peste 1,05 mmol/l) și cu micșorarea HDL-colesterolului (sub 1,79 mmol/l) [19]. În acest context, statinele își vor realiza beneficiul prin cunoscutul efect asupra spectrului lipidic seric.

Concluzii

Tromboemboliile venoase determină o morbiditate și o mortalitate înaltă. Remediul optim în profilaxia și tratamentul tromboembolismului venos ar fi unul, care ar îmbina eficacitatea, riscul minimal de sângerare și simplitatea administrării. Statinele par să corespundă ultimelor două criterii, însă eficacitatea lor nu este încă cert demonstrată. Ele nu pot fi sugerate ca și remedii antitrombotice alternative anticoagulantelor orale în tratamentul fazei acute sau subacute a trombozei venoase, dar studiile clinice realizate arată, că utilizarea statinelor este rațională în contextul profilaxiei tromboembolismului venos, inclusiv a profilaxiei secundare pe termen lung [1]. Tratamentul cu statine este însoțit de scăderea incidenței tromboembolismului venos în populația generală, dar și de reducerea incidenței recurențelor, fiind administrat după cura optimală de tratament anticoagulant de 6-12 luni. Totuși, sunt necesare mai multe studii în scopul demonstrării eficacității statinelor la acest capitol și a creării unei oportunități de lărgire a indicațiilor acestui grup de preparate pentru anumite categorii de populație.

Bibliografie

1. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl Med J*. 2003;348:1435-1441.

2. Lowe G. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *British Journal of Haematology*. 2008;140:488–495.
3. Prandoni P. Venous thromboembolism and atherosclerosis: is there a link? *J Thromb Haemost*. 2007;5(Suppl. 1):270–275.
4. Van der Hagen P, Folsom A, Jenny N, et al. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(9):1903–1908.
5. Reich L, Folsom A, Key N, et al. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1909–1913.
6. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost*. 2006;4:734–742.
7. Squizzato A, Romualdi E, Ageno W. Why should statins prevent venous thromboembolism? A systematic literature search and a call for action. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1925–1927.
8. Glynn R, Danielson E, Fonseca F, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1851–1861.
9. Grady D, Wenger N, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. 2000;132:689–696.
10. Ray J, Mamdani M, Tsuyuki R, et al. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 2001;161:1405–1410.
11. Lacuta K, Le Gala G, Abalaic J, et al. Differential associations between lipid-lowering drugs, statins and fibrates, and venous thromboembolism: role of drug induced homocysteinemia? *Thrombosis Research*. 2008;122(3):314–319.
12. Doggen C, Lemaitre R, Smith N, et al. HMG CoA reductase inhibitors and the risk of venous thrombosis among postmenopausal women. *J Thromb Haemost*. 2004;2:700–701.
13. Ramcharan A, van Stralen K, Snoep J, et al. HMG-CoA-reductase inhibitors, other lipid lowering medication, antiplatelet therapy, and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2009;7:514–520.
14. Sorensen H, Horvath-Puho E, Sogaard K, et al. Arterial cardiovascular events, statins, low dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2009;7:521–528.
15. Undas A, Brummel K, Musial J, et al. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor V a initiation. *Circulation*. 2001;103:2248–2253.
16. Khemasuwan D, Chae Y, Neagu S, et al. Statin use may reduce the occurrence of venous thromboembolism: a study in patients with atherosclerotic disease. *CHEST*. 2009;4:598.
17. Khemasuwan D, Tangthanakanond K, Pomerantz S, et al. Statins decrease the incidence of venous thromboembolism: retrospective study in patients with solid organ tumor. *CHEST*. 2008;134:8003S.
18. Smeeth L, Douglas I, Hall A, et al. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;67:99–109.
19. Doggen C, Smith N, Lemaitre R, et al. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1–6.

Alexandru Grosu, doctorand
 Laboratorul Cardiomiopatii și Miocardite
 Institutul de Cardiologie
 Chișinău, str. N. Testemițanu, 29/1
 Tel.: 256162
 E-mail: g.alexir@gmail.com

Recepționat 11.03.2010

Efectele protectoare ale remedului autohton neamon-hepa în hepatita indusă cu tetraclorură de carbon

B. Parii, M. Todiraș, S. Parii, L. Rusnac, P. Golovin, V. Valica

Centrul Științific în Domeniul Medicamentului, USMF „Nicolae Testemițanu”

The Protective Effects of Local Drug Neamon-Hepa on Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury

The aim of this study was to assess the hepatoprotective activity of a new drug Neamon-Hepa in carbon tetrachloride (CCl₄) induced chronic liver damage for 3 weeks. The Neamon-Hepa treatment produced a normalizing effect on body weight and liver/body-weight ratio, significantly lowering alanine and aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, total bilirubin, lactatdehidrogenase activity and serum cholesterol level. These findings suggest that Neamon-Hepa exhibits potent hepatoprotective effects in mice treated with CCl₄.

Key words: liver diseases, chronic hepatitis, Neamon-Hepa, hepatoprotective remedies, CCl₄.

Гепатозащитное действие препарата Неамон-Непа при гепатите индуцированным четыреххлористым углеродом

Целью данного исследования являлось изучение гепатозащитного действия нового препарата Неамон-Непа при гепатите индуцированным четыреххлористым углеродом (CCl₄) в течении 3-х недель. Лечение препаратом Неамон-Непа привело к нормализации массы тела и нормализации индекса массы печень/тело, определило значительное понижение аланин и аспартат аминотрансфераз, алкалинфосфатазы, общего билирубина, активности лактатдегидрогеназы и уровня холестерина в плазме. Эти показатели указывают на выраженное гепатозащитное действие препарата Неамон-Непа на мышей после воздействия CCl₄.

Ключевые слова: печени болезни, гепатит хронический, Неамон-Непа, протекторные средства, CCl₄.

Introducere

Deși incidența hepatitelor virale în RM a scăzut considerabil, în bună parte datorită implementării Programelor Naționale [1], totuși, în ultimii ani, se atestă o creștere succesivă a letalității, cauzate de ciroza hepatică, care depășește aproximativ de trei ori indicii similari din țările Europei și ex-sovietice. Prin urmare, implementarea în practica medicală a inovațiilor contemporane pentru tratamentul și profilaxia cirozei hepatice, este de o actualitate deosebită.

În prezent, în terapia și reabilitarea complexă a pacienților cu ciroză hepatică sunt utilizate preparate imunotrope cu rol de stimulare a forțelor de protecție a organismului și normalizare a statusului imun modificat al bolnavilor, care totodată promovează și efecte antioxidante, antimicrobiene, antistresorii, etc. Printre acestea, sunt de menționat preparatele policomponente cu conținut de aminoacizi și extracte vegetale, suplimente nutritive cu conținut de microelemente.

Preparatul autohton Neamon-Hepa a fost conceput ca un remediu cu acțiune polifuncțională în domeniul abordat, în perspectiva reducerii concentrației de amoniac în creier, fapt ce ar contribui la diminuarea complicațiilor în ciroza hepatică. Componentele de bază sunt arginina, spironolactona și BioR-ul, care prezintă o formulă de perspectivă datorită potențării efectului hepatoprotector.

Indiferent de factorul etiologic, care afectează ficatul, citoliza hepatocitelor este considerată ca fiind sindromul patomorfologic de bază. Tratarea animalelor cu tetraclorură de carbon (CCl₄), este unul din cele mai frecvent folosite modele de producere a hepatitei toxice. Traversând membrana hepatocitară și fiind supusă metabolizării enzimatică, CCl₄ generează radicali liberi, care atacă structurile lipidice ale membranelor celulare, inducând peroxidare lipidică, iar produșii microzomali, generați pe căile polienzimatică ale citocromului p450, induc disfuncții mitocondriale și apoptoză. Totodată radicalii liberi se leagă covalent cu macromoleculele formatoare ale acizilor nucleici, afectează metilarea ARN-lui ribozomal cu repercusiuni în sinteza proteică [2,3].

Scopul cercetării constă în investigarea eficacității preparatului Neamon-Hepa la animale de laborator cu hepatită toxică, indusă de tetraclorura de carbon.

Obiectivele cercetării

1. Determinarea influenței preparatului Neamon-Hepa asupra evoluției masei corporale și a ficatului în cadrul intoxicației acute cu CCl₄.

2. Evaluarea acțiunii preparatului Neamon-Hepa asupra stării funcționale a ficatului la animalele cu și fără intoxicație cu CCl₄.

Materiale și metode

Animale de laborator: experimentele au fost efectuate pe 56 șoareci de laborator (linia C57/Bl6), masculi cu vârsta de 12 săptămâni și greutatea corporală de 27-30 gr, la inițierea studiului. Ciclurile lumină/întuneric de 12 ore, temperatura 250°C și umiditatea relativă a aerului 60% au fost menținute cu ajutorul instalației „Scantainer” (Scanbur LTD, Danemarca), în care au fost plasate cuștile cu animale pe tot parcursul ex-

perimentului. Regimul alimentar standard pentru șoareci de laborator (ssniff M-Z), echilibrat în proteine, glucide, lipide, minerale și vitamine a fost administrat sub formă de granule și apă ad libitum.

Administrarea Neamon-Hepa: pentru tratarea animalelor de laborator s-au folosit capsulele Neamon-Hepa (lot experimental), produse la întreprinderea farmaceutică „Eurofarmaco” SA. Conținutul unei capsule (834 mg) a fost diluat inițial în 4,2 ml etanol (pentru a asigura solubilitatea spironolactonei), apoi adăugat la apa potabilă (2500 ml pentru Neamon-Hepa 100 mg/kg). Doza de Neamon-Hepa administrată a fost calculată reieșind din volumul mediu de apă băută zilnic, care a fost aproximativ de 0,3 ml/gr masă corporală. Animalele au fost tratate cu Neamon-Hepa în dozele 10, 50 și 100 mg/kg pe tot parcursul experimentului cu înlocuirea zilnică a lichidului băut.

Modelarea hepatitei toxice și colectarea probelor: animalele au fost tratate permanent cu CCl₄ (Sigma) 1 ml/kg, diluat în volum egal cu ulei de susan (Sigma), administrat subcutanat de 2 ori pe săptămână, timp de 3 săptămâni. În ziua a 5-a de la ultima tratare cu CCl₄, animalele au fost sacrificate. Masa corporală a fost monitorizată săptămânal. După decapitare au fost rapid prelevate sângele și ficatul în întregime, care a fost cântărit, divizat în mai multe fragmente, și stocate conform cerințelor protocolare ale parametrilor urmăriți.

Din ser s-au dozat: activitatea AlAT, AsAT, FA și bilirubina totală, evaluate cu ajutorul sistemului Beckman Synchron LX (Beckman Coulter, Villepinte, France); LDH apreciată prin metoda Bergmeyer & Bernt.

Loturile experimentale:

- I – lot martor (n = 6);
- II – tratat cu Neamon-Hepa 10 mg/kg (n = 6);
- III – tratat cu Neamon-Hepa 50 mg/kg (n = 6);
- IV – tratat cu Neamon-Hepa 100 mg/kg (n = 6);
- V – intoxicat cu CCl₄ 1 ml/kg (n = 6);
- VI – intoxicat cu CCl₄ 1 ml/kg + tratat cu Neamon-Hepa 10 mg/kg (n = 6);
- VII – intoxicat cu CCl₄ 1 ml/kg + tratat cu Neamon-Hepa 50 mg/kg (n = 6);
- VIII – intoxicat cu CCl₄ 1 ml/kg + tratat cu Neamon-Hepa 100 mg/kg (n = 6);
- IX – tratat cu ulei de susan (lot de referință pentru loturile intoxicate) (n = 6).

Analiza statistică a fost efectuată folosind programul MS Excel și Student T-test, cu stabilirea semnificației diferențelor dintre loturile comparate, P < 0,05 fiind considerat semnificativ.

Rezultate obținute

Efectele remediei Neamon-Hepa la animalele intacte

Pe parcursul tratamentului cu remediu Neamon-Hepa (loturile II-IV) n-au fost observate schimbări esențiale în comportamentul animalelor și în dinamica greutății corporale. Determinarea greutății ficatului la sacrificare a stabilit, că raportul dintre masa ficatului și masa corporală nu diferă la animalele tratate cu Neamon-Hepa de cele netratate (lotul

I) (tab.1). Investigarea nivelului seric al enzimelor citolizei arată o ușoară diminuare ne semnificativă ale ALAT, AsAT, precum și ale fosfatazei alcaline și bilirubinei totale la animalele tratate cu Neamon-Hepa, îndeosebi la cele, care au consumat doza 100 mg/kg (tab.2). Totodată s-a constatat, că preparatul nu modifică concentrațiile serice ale colesterolului și lactatdehidrogenazei.

Tabelul 1

Influența tratamentului cu Neamon-Hepa în dinamica masei corporale și a ficatului la animale cu și fără intoxicație

Lotul	Masa corp. inițială (gr)	Masa corp. la sacrificare (gr)	Δ masei corp. (%)	Greutatea ficat. (gr)	Masa ficat / masa corp.
I	29,3 ± 0,38	29,7 ± 0,4	101,1	1,33 ± 0,02	4,49 ± 0,06
II	28,9 ± 0,4	29,4 ± 0,39	101,6	1,31 ± 0,03	4,45 ± 0,06
III	29,0 ± 0,35	29,6 ± 0,26	102,0	1,34 ± 0,03	4,53 ± 0,08
IV	29,2 ± 0,29	29,7 ± 0,17	101,9	1,33 ± 0,02	4,49 ± 0,10
V	29,1 ± 0,51	24,2 ± 0,45#	83,4#	2,75 ± 0,12#	11,40 ± 0,60#
VI	29,4 ± 0,49	25,1 ± 0,4	85,6	2,09 ± 0,08*	8,32 ± 0,40*
VII	29,2 ± 0,34	27,0 ± 0,2*	92,6*	1,69 ± 0,08**	6,28 ± 0,33**
VIII	29,1 ± 0,34	28,3 ± 0,28**	97,2**	1,58 ± 0,06**	5,60 ± 0,19**
IX	29,2 ± 0,4	29,6 ± 0,27	101,3	1,40 ± 0,03	4,58 ± 0,14

Legendă: # p < 0.001 comparativ cu lotul de referință (IX);

* p < 0.05 și ** p < 0.001 comparativ cu lotul intoxicat cu CCl₄(V).

Manifestările hepatitei toxice induse cu CCl₄

Expunerea animalelor la intoxicația cronică cu xenobiotul hepatotrop CCl₄ (lotul V) a decelat modificări semnificative ale tuturor parametrilor investigați. Astfel, a scăzut în dinamică masa corporală, a crescut substanțial greutatea ficatului, ceea ce a augmentat de circa 2 ori raportul ficat/masă corporală, comparativ cu lotul de referință (IX) (tab.1). A crescut dramatic activitatea enzimelor hepatocitolizei ALAT și AsAT de circa 23 și 9 ori respectiv, FA - de circa 3 ori, iar LDH și nivelul colesterolului seric s-au dublat. La fel, în serul prelevat de la animalele expuse intoxicației cronice cu CCl₄, s-a atestat o augmentare de circa 3 ori a bilirubinei totale (tab.2).

Acest teren biologic, profund alterat, a servit drept model în investigarea acțiunii preparatului Neamon-Hepa.

Efectele Neamon-Hepa în tratamentul hepatitei toxice

Tratamentul cu Neamon-Hepa a redus din declinul masei corporale, atestându-se o creștere semnificativă a greutateii corporale, care a fost în corelație directă cu doza aplicată de Neamon-Hepa. Totodată, s-a constatat o diminuare progresivă a masei ficatului, ceea ce a servit ca în lotul, tratat cu Neamon-Hepa 100 mg/kg (lotul VIII) comparativ cu lotul intoxicat, care nu a consumat Neamon-Hepa (lotul V), să se reducă aproximativ de 2 ori indicele ficat/masa corporală, apropiindu-se de indicele atestat în lotul de referință (lotul IX) (tab.1). În serul prelevat de la animalele, care au fost tratate cu doza maximală de Neamon-Hepa, a scăzut de 2 ori nivelul bilirubinei totale, s-a redus de circa 2 ori activitatea enzimelor citolizei ALAT și AsAT. Simultan Neamon-Hepa 100 mg/kg a diminuat cu 35% activitatea fosfatazei alcaline, lactatdehidrogenazei - cu 45% și nivelul colesterolului seric - cu circa 30% (tab. 2).

Discuții

La etapa actuală, deși au fost atinse progrese deosebite pe parcursul ultimelor decenii în eradicarea hepatitelor virale, maladiile hepatice au o răspândire tot mai largă datorită multitudinii de factori nocivi, la care este expus organismul, iar ficatul joacă un rol esențial în metabolizarea și epurarea substanțelor toxice, care pătrund pe diferite căi. Republica Moldova este în topul statelor europene și ex-sovietice la capitolul letalitate, cauzată de ciroza hepatică - calea finală comună a multiplelor maladii, în evoluția cărora intervine o inflamație activă a ficatului. Impactul deosebit al acestei boli în populație, gravitatea și evoluția insidioasă, imprevizibilă, cu o probabilitate majoră de a se asocia cu coma hepatică, impune o abordare individuală. Întru soluționarea problemei în cauză, drept oportună poate fi considerată utilizarea remediilor polifuncționale, obținute din preparate cu eficiență clinică și inofensivitate bine demonstrate, cu efecte polivalente. Perspectiva valorificării acestor preparate în domeniul abordat este confirmată prin suportul unor cercetări biomedicale,

Tabelul 2

Influența preparatului Neamon-Hepa asupra stării funcționale a ficatului la animalele cu și fără intoxicație cu CCl₄

Lotul	Bilirubina totală (μmol/L)	ALAT (U/L)	AsAT (U/L)	FA (U/L)	LDH (U/L)	Colesterol (mmol/L)
I	5,6 ± 0,4	46,6 ± 2,4	107,7 ± 6,4	252,6 ± 11,9	234,7 ± 7,8	1,64 ± 0,12
II	5,4 ± 0,4	45,9 ± 2,2	100,9 ± 7,5	243,7 ± 12,3	231,7 ± 5,2	1,57 ± 0,14
III	5,5 ± 0,4	43,5 ± 3,3	101,7 ± 8,3	240,5 ± 11,7	230,0 ± 4,2	1,59 ± 0,12
IV	5,4 ± 0,5	41,3 ± 2,9	99,3 ± 9,78	226,7 ± 14,5	227,8 ± 3,6	1,60 ± 0,15
V	22,2 ± 0,9#	1348,3±43,2#	1139,7 ± 67,1#	1072,8 ± 59,3#	554,3 ± 15,6#	5,32 ± 0,45#
VI	20,7 ± 0,8	1042,5±28,4**	954,1 ± 69,1	914,4 ± 29,1	422,3 ± 20,8*	5,09 ± 0,33
VII	14,8 ± 0,8**	771,5 ± 23,9**	689,4 ± 52,7**	738,7 ± 36,5**	346,5 ± 22,3**	4,58 ± 0,39*
VIII	10,5 ± 0,7**	539,7 ± 18,7**	483,3 ± 22,8**	691,2 ± 31,7**	313,8 ± 15,8**	3,72 ± 0,36**
IX	6,2 ± 0,8	54,2 ± 3,3	118,5 ± 8,4	289,6 ± 16,5	241,0 ± 11,6	1,95 ± 0,15

Legendă: # p < 0.001 comparativ cu lotul de referință (IX); * p < 0.05 și ** p < 0.001 comparativ cu lotul intoxicat cu CCl₄(V). ALAT - Alanin aminotransferaza; AsAT - Aspartat aminotransferaza; FA - Fosfataza alcalină; LDH - Lactatdehidrogenaza.

urmărind scopul și stabilirea efectelor fiziologice stimulative și sanogene.

Studiul nostru a urmărit investigarea acțiunii preparatului Neamon-Hepa, administrat pe o perioadă mai îndelungată, atât pe animale intacte, cât și în condițiile alterării cronice a ficatului.

În experimentele noastre, administrarea preparatului Neamon-Hepa timp de 25 zile, nu a cauzat careva afecțiuni cu repercusiuni vizibile în dinamica greutateii corporale și în starea funcțională a ficatului. Totodată administrarea remediului la animalele cu afectare cronică a ficatului, a redus semnificativ declinul masei corporale, a diminuat substanțial hepatomegalia și a augmentat starea funcțională a ficatului, exprimată prin reducerea bilirubinei totale, AlAT, AsAT, FA, LDH și colesterolului seric. Aceste beneficii pot fi atribuite tuturor elementelor preparatului autohton Neamon-Hepa, care are la bază aspartatul de arginină, spironolactona și BioR-ul.

L-arginina reduce nivelul amoniacului din organism prin transformarea hepatică în uree, mai puțin toxică și eliminată prin urină. Arginina, folosită în calitate de tratament naturist, este un excepțional protector și regenerator hepatic și participă cu rezultate excepționale în boli de ficat: hepatita virală, hepatita cronică, hepatita alcoolică, steatoza hepatică, ciroza hepatică, cancer hepatic. Infuzia de L-arginină augmentează diureza și natriureza la pacienții cu ciroză hepatică, acompaniată cu ascită [4] și are o contribuție benefică în diminuarea hipertensiunii portale [5].

Una din explicații poate fi, că L-arginina este substrat pentru toate izoformele nitricoxidsintetazelor (NOS), implicate în producția oxidului nitric (NO). S-a stabilit o redistribuire a izoformelor NOS în ficatul afectat de ciroză, unde scade expresia izoformei endoteliale (eNOS) și crește considerabil nivelul celei inductibile (iNOS), pe când izoforma neuronală rămâne neschimbată, fapt care sugerează o participare diferită a lor în patogeniza maladii [6]. Într-un studiu recent, atât administrarea L-argininei, cât și tratamentul cu inhibitorul NOS, au contribuit la diminuarea fibrozei la animalele supuse intoxicației cronice cu CCl₄. Totuși, s-a constatat că aplicarea L-argininei a fost mai eficientă în aplanarea formării de collagen, reducerea expresiei iNOS, activității factorului nuclear kappa-B (NF-kB) și a activatorului proteinei-1 (AP-1) [7].

O altă explicație a reducerii nivelului amoniacului și a celorlalți derivați toxici de azot din organism ar fi, că L-arginina, pe calea arginazelor, se transformă în L-ornitină și uree, cu preluarea unei noi molecule de amoniac. Recent s-a constatat, că în fragmentele de ficat, prelevate de la pacienții cu ciroză hepatică, scade semnificativ expresia și activitatea arginazei-I (izoforma hepatică, indispensabilă ureogenezei), care corelează direct cu stadiul clinic al maladii. Pe de altă parte, crește compensator expresia și activitatea arginazei-II (izoforma extrahepatică, implicată în reglarea concentrațiilor intracelulare arginină/ornitină) [8]. Se presupune, că reducerea arginazei-I este responsabilă de diminuarea concentrației plasmatice de arginină, iar inducția arginazei-II poate fi mai mult importantă în reglarea sintezei NO și a altor mecanisme implicate în patogeniza cirozei hepatice [9].

Cu toate beneficiile, pe care le promovează, indicarea suplimentului cu arginină în tratamentul cirozei hepatice este

necesar de a fi coordonată cu investigarea minuțioasă a parametrilor cardiovasculari pentru a evita perturbarea perfuziilor tisulare, cauzate de rezistența vasculară scăzută [10].

Este stabilită contribuția benefică a spironolactonei în tratamentul ascitei din ciroza hepatică [11]. Indicarea spironolactonei se face în concordanță cu dinamica masei corporale [12]. În experimentele noastre nu s-au atestat modificări considerabile ale greutateii corporale la animalele intacte, tratate cu Neamon-Hepa. Probabil, cantitatea mică de spironolactonă (24,0 mg din 834,0 mg masa totală a unei capsule), ceea ce constituie 2,87%, nu a cauzat reducerea greutateii corporale. Totodată, o contribuție în menținerea greutateii corporale, probabil, a fost asigurată de proprietățile metabolice ale argininei.

Într-un studiu recent a fost investigată eficacitatea remediului BioR în tratamentul encefalopatiei hepatice de gradul II în ciroza hepatică virală C. Administrarea BioR-ului a contribuit la ameliorarea semnificativă a tabloului clinic: dispariția tremorului, accelerarea gândirii, dispariția apatiei și bulimiei, restabilirea ritmicității somnului. S-a atestat o îmbunătățire evidentă a nivelului aminoacizilor investigați, inclusiv a componentelor ciclului ornitinic. BioR-ul a contribuit la ameliorarea testelor biochimice și a traseului ECG [13].

Noul medicament autohton Neamon-Hepa este un preparat policomponent, având la bază aspartatul de arginină, spironolactona și BioR-ul, care a fost elaborat în scopul prevenirii și/sau profilaxiei encefalopatiei hepatice, constituind una din cauzele principale ale comei în afecțiunile hepato-biliare. Numărul de preparate, care au la bază sursele vegetale cu proprietăți polivalente și totodată și stimulative, este însă foarte redus, interacțiunile concurente dintre microelemente, nivelul scăzut de asimilare a lor în cazul suplimentelor cu conținut asemănător, sunt printre cauzele eficienței reduse ale utilizării lor cu succes în ameliorarea diverselor situații clinice.

Concluzii

1. În cadrul tratamentului cu Neamon-Hepa nu se determină reducerea greutateii corporale și creșterea masei ficatului la animalele intoxicate cronic cu CCl₄.

2. Utilizarea remediului policomponent Neamon-Hepa contracarează intensitatea citolizei, reduce componentul inflamator, ameliorează metabolismul lipidic și circulația intrahepatică a bilei în cadrul intoxicației cu CCl₄.

Lucrarea prezentată face parte din cadrul proiectului de inovare și transfer tehnologic: „Elaborarea și producția capsulelor cu conținut de Neamon-Hepa și eficiența preparatului în ciroza hepatică”.

Bibliografie

1. Spînu C, Iarovoi P, Vranceanu-Beneș AM, ș.a. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova. *Akademos*. 2009;1(12):76-80.
2. Manibusan MK, Odin M, Eastmond DA. Postulated carbon tetrachloride mode of action: a review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2007;25(3):185-209.
3. Weber LW, Boll M, Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit Rev Toxicol*. 2003;33(2):105-36.

4. Tajiri K, Miyakawa H, Izumi N, et al. Systemic hypotension and diuresis by L-arginine in cirrhotic patients with ascites: role of nitric oxide. *Hepatology*. 1995;22(5):1430-5.
5. Kakumitsu S, Shijo H, Yokoyama M, et al. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and hepatic circulation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27(2):377-82.
6. Wei CL, Khoo HE, Lee KH, et al. Differential expression and localization of nitric oxide synthases in cirrhotic livers of bile duct-ligated rats. *Nitric Oxide*. 2002;7(2):91-102.
7. Leung TM, Tipoe GL, Liong EC, et al. Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis. *Int J Exp Pathol*. 2008;89(4):241-50.
8. Chrzanowska A, Gajewska B, Barańczyk-Kuźma A. Arginase isoenzymes in human cirrhotic liver. *Acta Biochim Pol*. 2009;56(3):465-9.
9. Wei CL, Hon WM, Lee KH, et al. Induction of arginase II in livers of bile duct-ligated rats. *Biochem Pharmacol*. 2002;63(6):1043-50.
10. Vissers YL, Debats IB, Luiking YC, et al. Pros and cons of L-arginine supplementation in disease. *Nutr Res Rev*. 2004;17(2):193-210.
11. Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187-92.
12. Magni P, Motta M. Aldosterone receptor antagonists: biology and novel therapeutic applications. *Curr Hypertens Rep*. 2005;7(3):206-11.
13. Condrațchi Ludmila. Modificările clinico-metabolice și corecția lor la pacienții cu encefalopatie în ciroza hepatică: Teza de doctor în medicină. Chișinău. 2009;109.

Liliana Rusnac, dr. farm., conferențiar cercetător
 Centrul Științific în Domeniul Medicamentului
 USMF „Nicolae Testemițanu”
 Chisinau, bd. Ștefan cel Mare, 165
 Tel.: 205238
 Tel/fax: 205239
 E-mail: lrusnac@yahoo.com

Recepționat 05.02.2010

ARTICOLE DE PROBLEMĂ, SINTEZĂ ȘI PRELEGERI

Some Temperature-Mortality Relationships to the “Warm Season” in Chisinau

R. Corobov¹, N. Opopol²

¹Project MGI-2318-CH-02

²Department of Hygiene and Epidemiology

Nicolae Testemițanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova

Abstract

The paper presents results from the statistical description of total daily mortality dependence on ambient air temperature in the Chisinau municipality. Total daily deaths, taken from death certificates, characterize mortality in the period of April 1 to September 30 for the years 2000-2008. Mean (Tmean), maximal (Tmax) and minimal (Tmin) temperatures were used as independent variables. The extremely hot “warm season” of 2007 was excluded from the study. Pertinent statistical procedures were used to describe the statistical dependencies. The thermal optimum (minimal mortality temperature, MMT) was defined as a 2°C temperature band. It was shown that minimal daily mortality was observed at Tmean about 22°C. In the first half of the period, each 1°C increase of Tmean is accompanied by a 1.43%-decrease in daily mortality. Analogous analysis for Tmax and Tmin identified corresponding MMTs as 27-28°C and 17-18°C, and decreases in deaths as 1.41% and 1.47%, respectively. In August-September, air temperature decrease determines, depending on the temperature variable used, between 19.3% and 23.9% of total mortality, and each 1°C decrease of Tmean, Tmax and Tmin causes respectively 0.64%, 0.61% and 0.80% increase of mortality.

Key words: mortality, time factors, air, temperature, global warming.

Взаимозависимость между температурой воздуха и смертностью в Кишинёве

В статье представлена статистическая зависимость ежедневной общей смертности от температуры атмосферного воздуха в Кишиневе. Ежедневная общая смертность характеризует период с 1 апреля по 30 сентября 2000-2008 годов. В качестве независимых переменных использованы средняя (Tmean), максимальная (Tmax) и минимальная (Tmin) температуры. Экстремально теплый период 2007 года исключен из обработки. В работе использованы соответствующие целям методы статистической обработки. Определен термальный оптимум, т.е. температура, при которой отмечается минимальная смертность (ТМС). Выявлено, что минимальная ежедневная смертность (15,2 смертей) отмечается при Tmean равной 22°C. В первой половине теплого периода каждый градус увеличения Tmean сопровождается снижением ежедневной смертности на 1,43%. Аналогичные расчеты для Tmax и Tmin идентифицировали соответствующие значения ТМС равные 27-28°C и 17-18°C и снижение количества смертей на 1,41% и 1,47% на каждый градус увеличения температуры. В августе-сентябре снижение температуры воздуха обуславливает, в зависимости от использованной переменной, снижение общей смертности от 19,3 до 23,9%, а каждый градус снижения Tmean, Tmax и Tmin сопровождается 0,64%, 0,61% и 0,80% приростом суточной смертности, соответственно.

Ключевые слова: смертность, временные факторы, воздух, температура, глобальное потепление.

Introduction

It is well known that mortality incidence rates are dependent on ambient temperature, and have long been associated with the effects of both heat and cold. In the last few decades, research by epidemiologists and climatologists regarding this issue has grown rapidly, driven by anthropogenic global warming, especially after heat waves in Europe in 2003 left a dramatic death toll in many western European countries and were considered as 'a shape of things to come' (Beniston 2004).

The effect of high temperature on mortality is well studied and documented. It is enough to only name some recent works (Basu et al. 2008; Carson et al. 2006; Confalonieri et al. 2007; Hajat et al. 2006; Gosling et al. 2007, 2009; Jendritzky and de Dear 2009; Laaidi et al. 2006; Matthies et al. 2008; Menne et al. 2008; Schär et al. 2004). In these, and other research analyses, a J- or U-shaped relationship was identified between daily temperature and mortality, with several associated critical points or threshold temperature values reported. Two main approaches have been widely applied to solve the task: (1) the time-series epidemiological analysis of long-term dependence of population-level mortality on temperature as well as on other meteorological, environmental and social confounding factors (e.g. Basu et al, 2005; 2008) and (2) the heat-episode analysis (e.g. Kysely and Křiz 2008). While analysis of isolated heat waves provides a useful insight into the short-term response of populations to these events, the time-series analysis examines a temperature-mortality association over a long time period, thus enabling the investigation and quantification of not only a general temperature-related mortality but also various additional risk factors.

Air temperature is usually expressed in terms of its mean, maximum or minimum values, as well as the composite indices such as apparent temperature (AT), which takes into account humidity conditions (Steadman 1984). For specific aims, the biometeorological indices, for example the Universal Thermal Climate Index (UTCI), are being developed (Jendritzky and de Dear 2009) and used as exposure variables for modeling the effects on mortality and morbidity. It was also noted by Gosling et al. (2009a) that very little attention is paid to the explicit role of a diurnal temperature range (DTR).

This paper presents a part of the comprehensive analysis of heat impacts on human health carried out in the framework of climatological and epidemiological justification of the development of a Heat Health Warning System (HHWS) in Moldova. The research, as a corresponding project, was triggered by: the general drying of Moldova's climate, the record drought and heat waves the country experienced in 2007, as well as the nearly complete lack of national biometeorological research in recent times. Without overstatement, the above mentioned project is the first modern study of the Moldovan population's mortality dependences on air temperature. Being the first in the series of subsequent publications, this paper is targeted away from understanding the various mortality risk factors and towards a description of relationships between different air temperature variables and the total incidence of mortality. In other words, the research involves explaining

mortality as a health outcome measure based upon air temperature (considered as a predictor) and potentially confounding variables, e.g. season. In such types of analysis, a research time unit is usually one day (Gosling et al, 2009a).

Materials and methods

Initial data

Proceeding from the goal of the research on the whole – *scientific support of heat health early warning* – the air temperature exposure was examined only during a warm season, rather than considering a full year, or limiting data to only periods of extremely high temperatures. The study period included a six month period (April 1 to September 30) for the eight years between 2000 and 2008, with that of 2007 excluded.

Daily mortality data comprised total daily counts of deaths from all causes in the resident populations of the municipality of Chisinau. This information was retrieved from the National Center of Management in Health database. The data heavily represent both urban and rural populations. As of January 1, 2009, from among 785.400 residents of the municipality 716.920 (91.3%) resided in the city itself and 68.500 (8.7%) resided in suburban areas. On the whole, the study encompasses about a quarter of Moldova's population, including about one half of the urban population.

Daily meteorological data were taken from the site of the Word Data Center: <http://cliware.meteo.ru/inter/data.html>. The daily values were calculated as the average of eight 3-h measurements.

The chosen period is assumed to be long enough for statistical processing and does not include a significant long-term trend in air temperature (Tab. 1). Moreover, because the idea of the research was to find the shape of relationships between air temperature and mortality for 'typical' years and to escape a bias in the results caused by extremely hot years, the warm period of 2007 (when extremely intensive heat waves were recorded) was excluded from the analysis. This year is considered separately, as a heat-episode analysis that deserves a special publication.

Table 1

Mean air temperature and aggregated daily deaths in April-September in Chisinau, 2000-2008

	Years								
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Air temperature	18.5	18.1	18.5	18.4	17.3	18.2	18.0	19.9	18.2
Mortality counts	2802	2748	2966	2939	2880	3115	2978	3108	3117

To identify temperature-mortality relationships, both dependent (death incidents) and independent (temperature characteristics) daily variables were averaged across the entire sample (period of 2000-2008, without the year 2007)¹. Such averaging smoothed the possible long-term trends and year-

¹ Hereafter, the sake of simplicity, in all descriptions of the 2000-2008 period it is implied that year 2007 is omitted.

to-year variability in data. Combining the observations also reduces randomness by allowing the positive and negative random effects to partially offset each other.

Because mortality has an inherent seasonal cycle that can bias interpretation of the weather impacts, the mortality data are usually “de-seasoned” by different methods (Carson et al. 2006; Davis et al. 2004; Gosling et al., 2007; Najat et al. 2006; Pascal et al. 2006). In our study the Simple Moving Average procedure was used to choose the optimal degree of smoothing (length of the moving average) and thereby avoiding an over-smoothing that can result in removing some informative long-term and seasonal patterns from initial data. Concurrently, to account for seasonality, a simple regression analysis of daily mortality on the day of a year was used.

Since the main task of this work was to test methodical approaches allowing the adequate description of real temperature-mortality relationships, the different forms of regression analysis have served as a reliable research tool. However, such a straightforward approach sometimes has a serious limitation: it shows dependence of mortality on temperature irrespective of which part of the regression curve this dependence is estimated. Is a change in daily deaths the same when temperature increases to its optimal value, or decreases after this point? The left and right slopes of the U-like curve represent, symbolically speaking, the ‘cold’ and ‘hot’ risks of temperature change; the possible differences in these risks undoubtedly need to be accounted for. Thus, given that temperature-mortality relationships are a U- or J-like

curve, the important moment in any epidemiological research is to find the breakpoint where mortality stops decreasing during its transition from the cold to *optimum temperature values* and starts to increase later. This *thermal optimum* (Laadi et al. 2006) corresponds to the average temperature with the lowest mortality level. Some works, e.g. Vigotti et al. (2006), use the term ‘minimum mortality temperature’ (MMT) to describe this point. As far back as the 1990s, the Europe-wide Eurosummer project (Keatinge et al. 2000) had revealed the existence of a relatively narrow temperature band in which mortality is lowest. This band varies substantially within the European continent, as well as in the U.S. and other countries (e.g. Donaldson et al. 2003).

Different methods are used to identify the thermal optimum (Donaldson et al. 2003; Gosling et al. 2007; Laadi et al 2006). In our research, the “narrow-band approach” has proved itself to be the best identifier of thermal optimums and excess death thresholds in heat-event studies. We grouped daily deaths into 2°C temperature class intervals with 0.01°C increments. Such intervals smooth the high variability in daily mortality sometimes evident at higher temperatures (Gosling et al. 2007); the selected increment also allowed us to completely preserve initial information, attributing it to the center of an interval, expressed in integer Celsius degrees. It was also decided to directly examine the long-term temperature-mortality dependences for MMT identification. As it will be shown below, the results are encouraging.

Table 2

Descriptive statistic of monthly averages of total daily mortality in Chisinau, 2000-2008 years

Month	Tmean, °C	Death counts								
		Sum	Average	Sd	CV, %	Min	Max	Range	Skewness	Kurtosis
April	10.8	536	17.9±0.28	1.69	9.4	14.5	20.5	6.0	-0.08	-1.11
May	16.8	517	16.7±0.27	1.76	10.5	13.1	20.5	7.4	-0.09	-0.43
June	19.8	480	16.0±0.28	1.64	10.2	12.8	18.8	6.0	-0.95	-0.60
July	22.6	462	14.9±0.27	1.15	7.7	11.6	16.5	4.9	-1.71	0.63
August	22.4	475	15.3±0.27	1.40	9.2	12.2	18.2	6.0	-0.66	-0.71
September	16.2	475	15.8±0.28	1.44	9.1	13.1	19.4	6.3	1.10	0.23
Period	16.1	2946	16.1±0.26	1.79	11.1	11.6	20.5	8.9	1.53	-0.35

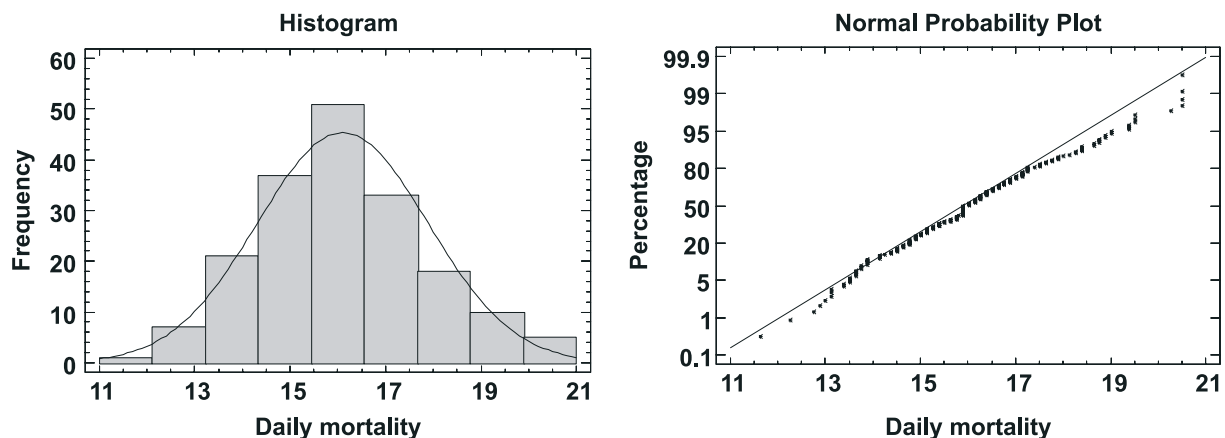


Fig. 1. Normal distribution fitting of daily mortality in Chisinau in warm periods, 2000-2008.

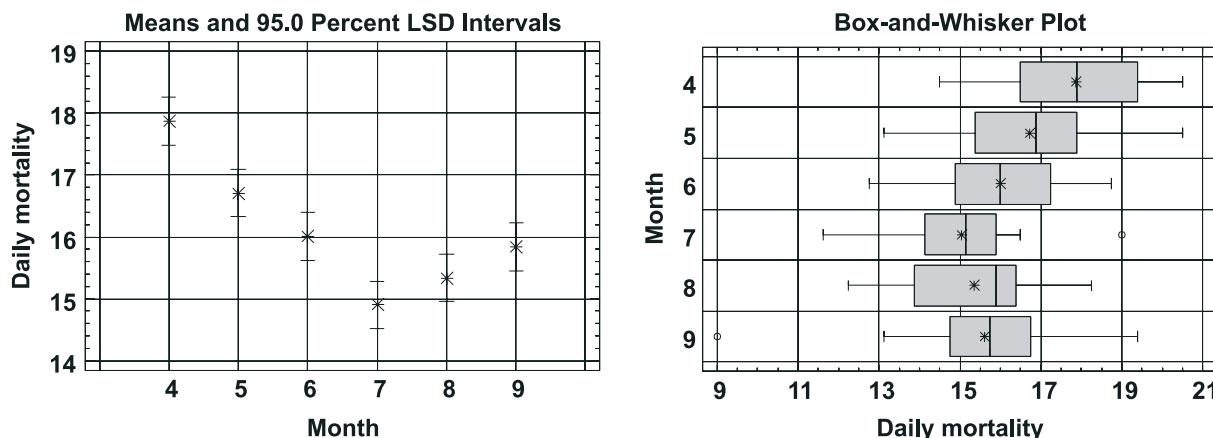


Fig. 2. Mean and Box-and-Whisker Plots* of daily deaths in warm period in Chisinau.

* The Box-and-Whisker Plot divides data into four equal areas of frequency. The central boxes cover the middle 50% of the mortality, the box's sides are lower and upper 25% quartiles, the vertical line – the median, and the whiskers – the range. The means and outliers are marked as a single point (+ and ±, respectively).

All statistical computations were performed using the *StatGraphics Centurion Data Analysis and Statistical Software* (Statgraphics 2009).

Results and discussion

Descriptive statistics of mortality

Reference or basic averaged mortality in 2000-2008 is shown in Table 2. Minimal mortality (15 deaths a day) was registered in July (the warmest month in Chisinau), while maximum mortality (about 18 deaths a day) was found in April. Thus, the range of monthly averages was only 3 deaths; while the range of their year-to-year variation is twice more than that – 6-7 deaths. Coefficient of correlation (CV), derived as the percentage ratio of standard deviation (Sd) to the average value, amounted to 9-10%. The standardized skewness and kurtosis of monthly deaths are within the range of -2 to + 2, thereby indicating the normal distribution of monthly death averages. A reliable normal distribution fitting is observed for daily deaths during warm periods on the whole (Fig. 1).

To identify the statistically grounded differences among monthly averaged deaths, or the presence of seasonality in daily mortality, the One-Way Analysis of Variance (ANOVA) statistical tool was applied. Fig. 2 demonstrates two outputs of ANOVA.

Means plot shows monthly death averages and Fisher's Least Significance Differences (LSD) intervals (Statgraphics 2009). The overlapping of intervals signifies that two means are the same with 95.0% confidence. In our case, the death means in April are statistically different from all other months, in May – from all months except June, in June – from July. All other combinations of monthly deaths show no significant differences between them. Both plots clearly demonstrate a seasonal course in mortality.

Daily mortality smoothing and approximation

Fig. 3a demonstrates the scatterplot of daily mortality averaged for the whole period. One can see that seasonality

in data is evident and well approximated by the 2nd order polynomial. Coefficient of determination (R^2) shows that 30.7% of daily mortality depends directly on the day of a year. This dependence is described by the equation:

$$Md = 26.47 - 0.108 \cdot Day + 0.00026 \cdot Day^2; R^2 = 30.72; p = 0.000, (1)$$

where Md – daily total deaths, Day – day of the beginning of year (Julian day).

Thus, we can state that in the warm period, starting from April 1, with each consecutive day the mortality is increasing up to a moment when the quadratic term of Eq.1 will exceed the first term. Let us presuppose that in this moment the thermal optimum is observed. The polynomial curve can also be considered as a hypothetical seasonal course of daily mortality with unlimited lengthening of the period of observations or the period of smoothing.

Table 4

Dependence of daily mortality statistics (deaths number) on the degree of smoothing

Statistics	Length of simple moving average, days				Polynomial
	0	3	7	31	
Count, day	183	181	177	153	183
Average	16.1	16.1	16.1	15.9	16.1
Sd	1.79	1.35	1.16	0.76	0.99
Minimum	11.6	13.2	14.3	14.9	15.2
Maximum	20.5	19.5	19.2	17.8	18.8
Range	8.9	6.3	4.9	2.9	3.6
Sum	2946	2900	2830	2418	2946

Really, this assumption is well demonstrated in Fig. 3b, where daily mortality is smoothed using simple moving averages of different lengths. With increasing the moving period from zero to 31 days, the corresponding plots approach the polynomial approximation. Simultaneously, we observed

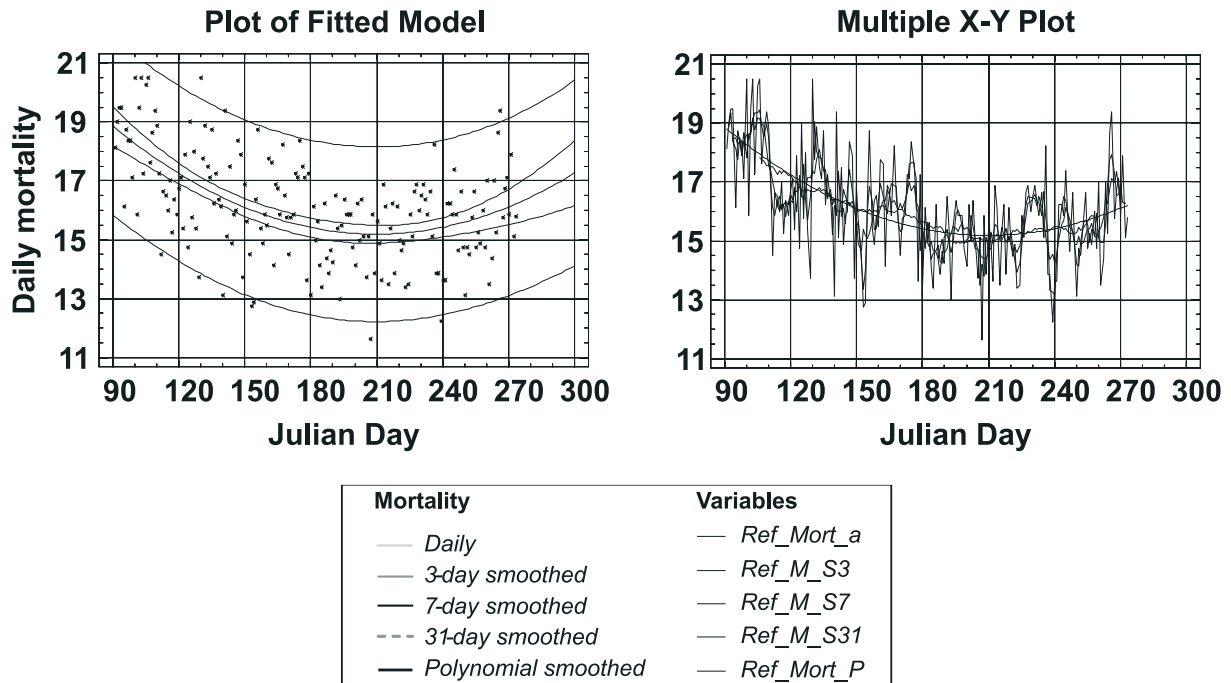


Fig. 3. Scatter plot of warm periods' daily mortality in Chisinau (2000-2008), approximated by 2nd order polynomial (left) and simple moving averages of different lengths (right).

gradual decreases in variances, expressed as standard deviation (*Sd*), and ranges of smoothed averages (Tab. 4). However, while information in this table is a good illustration of the reliability and power of the smoothing procedure, it can hardly be used for selection of the best period of averaging. For example, the 31-day moving average results undoubtedly in over-smoothing and moreover – in loss of information at borders of the deaths record. A comprehensive addressing of this discourse is possible only in the framework of a direct temperature-mortality relationship investigation.

Dependence of daily mortality on mean temperature

Based on the above-shown dependency of death counts on each day of the year, we can presuppose that this evidence is caused, along with other weather factors, by the seasonal course of air temperature. Really, in warm periods the dynamic of mean air temperature is also very well approximated by the 2nd order parabolic curve (Fig. 4) that can be described by an equation:

$$T_{mean} = 32.06 + 0.55 \cdot Day - 0.0014 \cdot Day^2; R^2 = 92.04, p = 0.000 \quad (2)$$

where *T_{mean}* – daily mean temperature; *Day* – Julian Day.

The inverse arches of the temperature curve against the concave one for daily mortality (Fig. 3) presuppose negative correlations between air temperature and mortality. Table 4 presents the results of a simple regression analysis of daily mortality vs. daily temperature where both linear and polynomial models were used and calculated with different lengths of simple moving averaging of the initial data. All variants of associating the daily mortality with air temperature result in statistically significant models (*p* < 0.001) showing the

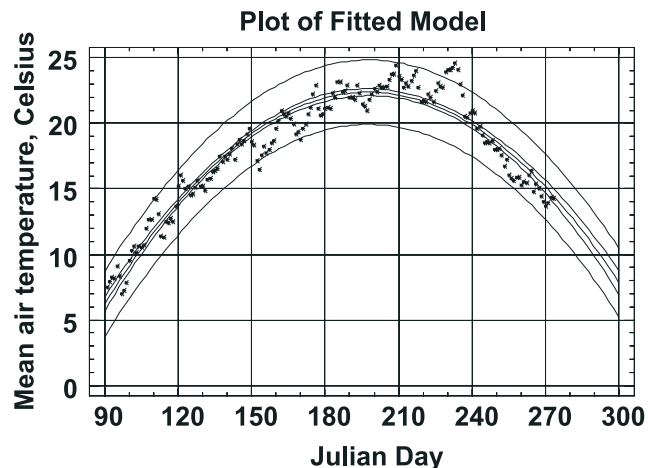


Fig. 4. Plot of the dependence of mean air temperature on Julian day in Chisinau.

increase of correlation and decrease of errors with extension of the smoothing period up to 31 days.

However, using the linear regressions to correlate the two curves (the upper part of Table 5) is not correct, and these models were applied with only one goal: to estimate roughly the response of mortality on a change in temperature. Really, all linear regressions, regardless of the level of smoothing, show very close values of the regression coefficient – about – 0.20 to – 0.21. This means that with average daily deaths of 16.1 during Chisinau's warm season, a 1°C change in mean daily temperature causes 1.2-1.3%-change in all-causes mortality. These figures are in the range of European estimations – between 0.7% and 3.6% (WHO, 2009).

The polynomial models (e.g. Fig. 5) demonstrate somewhat better, although with practically the same behavior,

Table 5

Summary of regression analyses of warm period daily mortality on mean air temperature for different lengths of smoothing

Period of smoothing, days	Parameters of regressions							
	Constant	Regression coefficients		r	r ²	p	Standard error, SE	Mean abs error, MA
		Tmean	Tmean ²					
Linear regression of reference mortality on mean T								
0	19.79	-0.203	-	-0.497	24.66	0.000	1.56	1.27
3	19.83	-0.205	-	-0.651	42.33	0.000	1.03	0.82
7	19.92	-0.210	-	-0.749	56.14	0.000	0.77	0.61
31	20.02	-0.215	-	-0.929	86.28	0.000	0.28	0.20
Polynomial regressions (2nd order) of reference mortality on mean T								
0	22.71	-0.581	0.011	-0.514	26.43	0.000	1.54	1.26
3	22.76	-0.580	0.011	-0.671	45.08	0.000	1.01	0.81
7	22.82	-0.575	0.011	-0.769	59.12	0.000	0.75	0.61
31	21.63	-0.401	0.005	-0.932	86.81	0.000	0.28	0.21

dependencies of daily mortality on temperature. Both for linear and polynomial models, the 7-day moving average (if we reject 31-day smoothing,) as seen as more preferable. This length is preferable not only due to higher correlation, but also because it represents the entire weekly cycle of mortality, including the working and week-end days. Some authors (e.g. Kyselý and Kim, 2009; Kyselý and Kříž, 2008) use a special correction coefficient to allow for this factor, calculated separately for Sunday, Monday and other working days and defined as a ratio of mean mortality (on a given day/days) to overall mean mortality. "Day of the week" was added to the model as an indicating variable by Basu et al. (2008). But we don't think that such details are necessary in the assessment of general dependencies of total mortality on air temperature.

Fig. 5 also demonstrates the unacceptability to estimate a temperature-mortality dependency as uniform for the whole warm period because such approach blurs over the already

mentioned differences of the mortality response to a temperature increase at two slopes of the dependency curve.

As the first approximation, a thermal optimum could be found as the mean temperature (or another temperature variable) in the day when minimal mortality was observed. In Chisinau, if we follow the polynomial approximation (Fig. 3a), the mean daily mortality (15.2 deaths) is observed in the last week of July. In those days, the analogously approximated mean temperature reaches about 22°C. These values were examined through the narrow-band approach. Observed death counts in 2°C temperature intervals were smoothed by cubic splines (Fig. 6) that show the MMT equal to ~ 21.8°C, with a minimal daily death count equal to 15.2. These figures are practically the same as those derived from the polynomial approximation.

Considering the MMT as a certain cut-point, we modeled the 7-day smoothed mortality (Md_d) decrease in the first half of a warming period. The good estimations gave

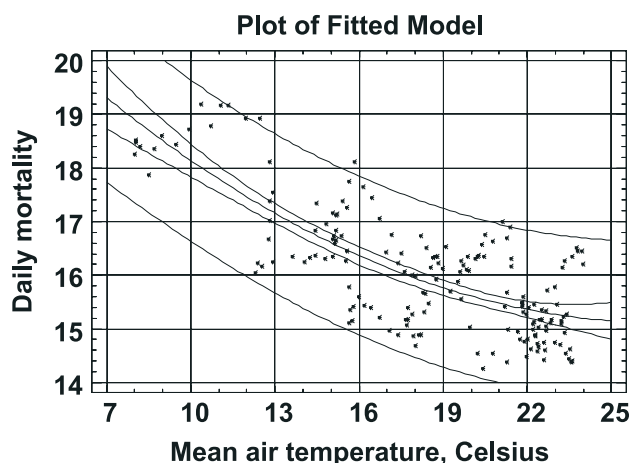


Fig. 5. 2d-order polynomial regression of daily mortality on mean temperature (both variables are smoothed by 7-days moving averages).

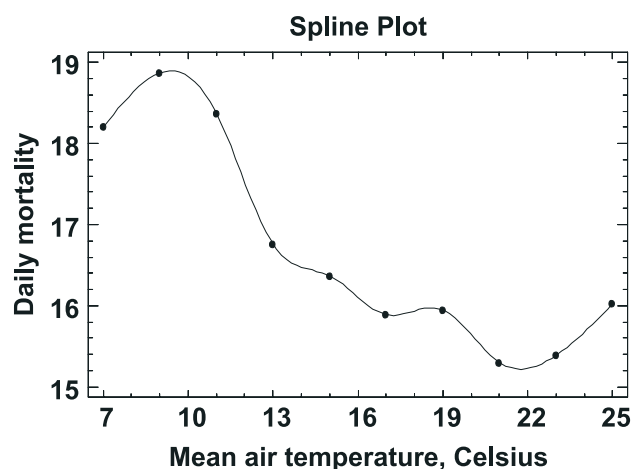


Fig.6. The third order spline of daily mortality grouped by 2°C class intervals of mean daily temperatures.

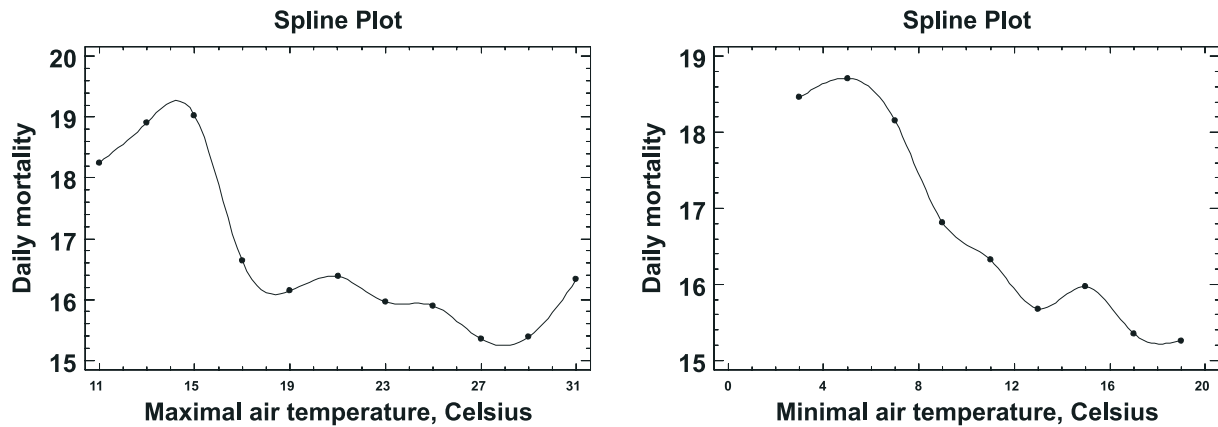


Fig. 7. The third order spline of daily mortality grouped by 2°C class intervals of maximal and minimal daily temperatures.

the simple linear model, described as the following equation (notation conventions as in Table 4):

$$Md_d = 20.51 - 0.236 \cdot T_{mean}; R^2 = 83.2\%; p = 0.000; SE = 0.69, MA = 0.54 (3)$$

Here, both daily mortality and mean air temperatures are smoothed by 7-day moving averages.

Thus, the regression coefficient on the left slope of mortality-temperature dependency is somewhat more than that for the curve on the whole (-0.236 vs. -0.203). More importantly, this value is more reliable, and we can state with high confidence ($p < 0.000$) that April–July warming in Chisinau, for example by 4°C, results in a decrease of total mortality by about one death per day.

As regards to the right, or increasing slope of mortality-temperature curve, the corresponding equation is:

$$Md_i = 14.12 + 0.100 \cdot T_{mean}; R^2 = 19.3\%; p = 0.001; SE = 0.67, MA = 0.56 (4)$$

Although relationships between daily mortality (Md_i) and mean temperature on this part of the curve is weaker, the high statistical significance of the model allows us to state that

a temperature conditioned increase in mortality in August–September is slower than the April–July decrease, amounting to one death per ten days.

Maximal and minimal temperatures as predictors of mortality

Due to high correlation among daily mean, maximal and minimal temperatures, it is not necessary to repeat-in-full the analysis afore described with regards to T_{max} and T_{min} ; the narrow-band approach, which presents the most reliable and representative results, could be sufficient here.

Splines of daily mortality grouped by 2°C class intervals of maximal and minimal temperatures and the overloaded 2-d orders polynomials are shown in Fig. 7. One can see that if we use T_{max} and T_{mean} as MMT identifiers, the thermal optimums are about 28°C and 18°C respectively. These values, identified as temperatures corresponding to the day where mortality in Chisinau is minimal, are 27.6°C and 17.4°C. Thus, once again the practical adequacy of two approaches

Table 6

Simple linear regression models of 7-day moving averages of daily mortality on decreasing and increasing parts of their dependencies on analogously smoothed daily air temperatures

Part of the regression line	Parameters of regressions						
	Constant	Regression coefficient	r	r ² , %	p	Standard error	Mean abs error
Daily mean temperature							
Decreasing	20.52	-0.236	-0.832	69,2	0.000	0.69	0.54
Increasing	14.12	0.100	0.439	19,3	0.001	0.67	0.56
Daily maximal temperature							
Decreasing	21.69	-0.231	-0.833	69,3	0.000	0.69	0.54
Increasing	13.67	0.095	0.442	19,5	0.001	0.67	0.56
Daily minimal temperature							
Decreasing	19.46	-0.241	-0.828	68,6	0.000	0.70	0.56
Increasing	14.36	0.125	0.489	23,9	0.000	0.65	0.55

– the long-term mortality approximation and narrow-band grouping – was confirmed.

The main parameters of regression models of daily mortality vs. increasing temperatures are shown in Table 6. Obviously, all three variables are good predictors of a temperature-conditioned change in daily mortality in the two periods. Although simple linear regressions are not always the best models, they are used here for an easier physical interpretation, or quantification of mortality-temperature dependencies. Regression coefficients of these models are *per se* the sensitivity of mortality to ambient temperature exposure. Proceeding from the averaged daily deaths in Chisinau in April-July (about 16.4 deaths) and from the values of regression coefficients, it can be stated that each 1°C increase of mean, maximal and minimal daily temperatures results in a 1.43, 1.41 and 1.47 percentage decrease in daily mortality, respectively. Likewise, in August-September (with a mean daily mortality of about 15.6 deaths), each 1°C decrease of these temperatures results in a 0.64, 0.61 and 0.80 percentage increase in daily mortality, respectively.

However, we should note here that if on the “left” part of the curve the air temperature explains about 69% of variability in the decrease of daily deaths, then on the “right” part it is responsible for between 19.3% and 23.9%. The use of alternative curvilinear models can increase these values by 5-10%. Such low percentages can be partly explained by insufficient duration of the research period in this part of the warm season – only two months were examined. Undoubtedly, the study of a yearly cycle of daily mortality can present more representative estimations.

Conclusion

Statistical analyses of temperature-mortality dependencies in the warm period (April-September) allowed formulating the following principal conclusions:

1. The increase of ambient temperature from spring to summer months is followed by a certain decrease in human mortality, with its minimal values observed in July (14.9 ± 0.27 deaths a day). The transition from daily mortality decreases to the following daily increases is observed in late July–early August.

2. The course of daily mortality in a warm period smoothed by simple moving averages, as the length of the smoothing period increases, approaches convergence with the second order polynomial that can be used to identify the dates of minimal mortality.

3. Dependence of daily mortality on ambient temperature must be estimated independently for descending and ascending parts of the mortality–temperature curve. A narrow-band approach, based on the distribution of daily mortality in 2°C temperature intervals with 0.01°C increments, is a good identifier of the optimal temperature.

4. Due to high multicollinearity, the prognostic power of mean, maximal and minimal temperatures are practically adequate.

References

1. Basu R, Feng W-Y, Ostro BD. Characterizing Temperature and Mortality in Nine California Counties. *Epidemiology*. 2008;19(1):138–145.
2. Basu R, Dominici F, Samet JM. Temperature and mortality among the elderly in the United States: a comparison of epidemiologic methods. *Epidemiology*. 2005;16:58–66.
3. Beniston M. The 2003 heat wave in Europe: a shape of things to come? An analysis based on Swiss climatological data and model simulations. *Geophysical Research Letters*. 2004; 31:L02202.
4. Carson C, Hajat S, Armstrong B, et al. Declining Vulnerability to Temperature-related Mortality in London over the 20th Century. *Am J Epidemiol*. 2006;164:77–84.
5. Confalonieri, U, Menne B, Akhtar R, et al. Human health. Climate Change 2007: Impacts, Adaptation and Vulnerability. Contribution of Working Group II to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge: Cambridge University Press. UK, 2007: 391–431.
6. Corobov R. Regional Climate and Environmental Change: Moldova Case Study. In: PY. Groisman, SV Ivanov. Regional aspects of climate-terrestrial-hydrologic interactions in non-boreal Eastern Europe. NATO Science Series. 2008:79–86.
7. Davis RE, Knappenberger PC, Michaels PJ, et al. Seasonality of climate-human mortality relationships in US cities and impacts of climate change. *Clim Res*. 2004; 26:61–76
8. Donaldson GC, Keatinge WR, N yh  S. Changes in summer temperature and heat-related mortality since 1971 in North Carolina, South Finland, and Southeast England. *Environmental Research*. 2003;91:1–7.
9. Hajat S, Armstrong B, Baccini M, et al. Impact of High Temperatures on Mortality: Is There an Added Heat Wave Effect? *Epidemiology*. 2006;17: 632–638.
10. Gosling SN, Lowe JA, McGregor GR, et al. Associations between elevated atmospheric temperature and human mortality: a critical review of the literature. *Climatic Change*. 2009;92:299–341.
11. Gosling SN, McGregor GR, Lowe JA. Climate change and heat-related mortality in six cities. Part 2: climate model evaluation and projected impacts from changes in the mean and variability of temperature with climate change. *Int J Biometeorol*. 2009;53:31–51.
12. Gosling SN, McGregor GR, P ldy A. Climate change and heat-related mortality in six cities. Part 1: model construction and validation. *Int J Biometeorol*. 2007;51:525–540.
13. Jendritzky G, de Dear R. Adaptation to thermal environment. In: Ebi KL, Burton J, McGregor GR. Biometeorology for Adaptation to Climate Variability and Change. *Springer*. 2009:9–32.
14. Keatinge WR, Donaldson GC, Cordioli E, et al. Heat related mortality in warm and cold regions of Europe: observational study. *BMJ*. 2000; 321:670–673.
15. Kysely J, Kim J. Mortality during heat waves in South Korea 1991 to 2005: How exceptional was the 1994 heat wave? *Clim Res*. 2009;38:105–116.
16. Kysely J, Křiz B. Decreased impacts of the 2003 heat waves on mortality in the Czech Republic: an improved response? *Int J Biometeorol*. 2008;52:733–745.
17. Laaidi M, Laaidi K, Besancenot J-P. Temperature-related mortality in France, a comparison between regions with different climates from the perspective of global warming. *Int J Biometeorol*. 2006;51:145–153.
18. Matthies F, Bickler G, Marin NC, et al. Heat-health action plans: Guidance. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark. 2008;63.
19. Menne B, Apfel F, Kovats S, et al. Protecting health in Europe from climate change. World Health Organization Regional Office for Europe. 2008;51.
20. Michelozzi P, de’ Donato F, Bisanti L, et al. The impact of the summer 2003 heat waves on mortality in four Italian cities. *Eur Surveill*. 2005;10:161–165.
21. Pascal M, Laaidi K, Ledrans M, et al. France’s heat health watch warning system. *Int J Biometeorol*. 2006;50:144–153.
22. Sch r C, Vidale PL, L thi D, et al. The role of increasing temperature variability in European summer heatwaves. *NATURE*. 2004;427(22):332–336.
23. Statgraphics Centurion XVI User Manual StatPoint Technologies, Inc. 2009;297. Available at: <http://www.statgraphics.com>
24. Steadman RG. A universal scale of apparent temperature. *J Climate App Meteor*. 1984;23:1674–1687.

25. Vigotti MA, Muggeo VMR, Cusimano R The effect of birthplace on heat tolerance and mortality in Milan, Italy, 1980–1989. *Int J Biometeorol.* 2006;50:335–341.
26. WHO Improving public health responses to extreme weather/heat-waves –EuroHEAT Technical summary. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark. 2009;60.

Acknowledgements. The research described in this publication was made possible in part by Award No. MOB-2928-CS-08 of the U.S. Civilian Research & Development Foundation for the Independent States of the Former Soviet Union (CRDF). Any opinions, findings and/or conclusions or recommendations expressed in this material are those of the authors and do not necessary reflect those of the CRDF.

Nicolai Opopol, M.D., Ph.D., Professor
Chairman of the Department of Hygiene and Epidemiology
Nicolae Testemitsanu State Medical and Pharmaceutical University
67a, Gh. Asachi str., Chisinau
Republic of Moldova
Tel.: 37322 574580
E-mail: rcorobov@sanepid.md

Manuscript received December 12, 2009; revised February 5, 2010

Tratamentul ortopedo-medical în afecțiuni displazice lombosacrate la copii

N. Șavga

Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”
Catedra Chirurgie Pediatrică, Laboratorul Infecției Chirurgicale la Copii, USMF „Nicolae Testemițanu”

The Methods of Conservative Treatment in Children with Dysontogenetic Process at the Lumbosacral Region of the Spine

A modern understanding of degenerate-dystrophic changes in the backbone, as a dysontogenetic process phase, views them as a disease of the whole body. Consequently, for treatment and preventive maintenance of a clinical manifestation of pathological processes in the spine, a complex approach is required. The mechanism of vertebrogenous and neuroreflex infringements should be considered as one pathological process. The possibility of such therapy, in our opinion, presents the combined prescription of manual therapy, antihomotoxic facilities and “Detenzor” therapies. Use complex antihomotoxic preparations as a basis of medication provides unique organ-tissue component treatment. On a medical basis, the treatment “Detenzor” provides effective physiological influences on a spine, improves its kinematics and corrects its functional position.

Key words: dysplastic affections, lumbosacral region, children, conservative treatment, recurrence.

Консервативное лечение детей с диспластическим процессом пояснично-крестцового отдела позвоночника

Современный взгляд на дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике, как фаза диспластического процесса, позволяет рассматривать их как заболевание всего организма. Следовательно, к лечению и профилактике рецидивов клинических проявлений патологических процессов в позвоночнике требуется комплексный подход, при котором учитывался бы механизм вертеброгенных и нейрорефлекторных нарушений, а также состояние организма в целом. Лечение этой патологии, по нашему мнению, предусматривает сочетание назначения мануальной терапии, антигомтоксических средств и «detensor»-терапии. Использование комплексных антигомтоксических препаратов в качестве основы медикаментозной коррекции обеспечивает единый, органно-тканевой компонент лечения, реализуемый на уровне костно-мышечных и хрящевых структур позвоночника. Доказано, что терапия на лечебном мате «detensor» эффективна для мягкого физиологического тракционного воздействия на позвоночник, разгрузки его кинематической системы и придания ему оптимального функционального положения.

Ключевые слова: диспластические заболевания, пояснично-крестцовая область, дети, консервативное лечение, рецидив.

Actualitatea temei

Abordarea contemporană a schimbărilor degenerativ-distrofice, distinse drept o etapă a procesului displazic al coloanei vertebrale, permite a le considera drept o maladie a întregului organism. Respectiv, pentru tratamentul și prevenirea recidivelor manifestărilor clinice ale proceselor patologice ale coloanei vertebrale, este necesară abordarea complexă, care va lua în considerație mecanismul dereglărilor vertebrogene și neuroreflectorii, precum și starea organismului în ansamblu.

Posibilitatea aplicării unei astfel de terapii, la părerea noastră, permite combinarea indicării terapiei manuale, a preparatelor antihomotoxice și terapia cu Detensor. Utilizarea preparatelor antihomotoxice complexe, în calitate de modulatori medicamentoși de bază, asigură obținerea unei componente organo-tisulare terapeutice unice, realizate la nivelul structurilor osoase, musculare și cartilajinoase ale coloanei vertebrale. Eficacitatea terapeutică a saltei Detensor este determinată de acțiunea sa lejer tracțională asupra coloanei vertebrale,

a descărcării ei cinematice și obținerea unei poziții optim funcționale. Până în prezent, cercetări consacrate studierii efectelor aplicării combinate a terapiei manuale, Detensor terapiei și preparatelor antihomotoxice, n-am găsit în literatura de specialitate. Dar, există cercetări, în care s-a studiat separat atât eficacitatea preparatelor antihomotoxice, cât și a saltelei Detensor, aceste cercetări subliniind valoarea lor în diverse programe de reabilitare [6,13,14].

Terapia antihomotoxică. Preparatele AHT au fost selectate în tratamentul proceselor displazice ale coloanei vertebrale datorită acțiunii lor terapeutice asupra întregului spectru de dereglări (degenerative, trofice) caracteristice procesului displazic. Aceste preparate nu provoacă reacții alergice, efecte adverse, nu au contraindicații și limite de vârstă pentru administrare, permit obținerea unui efect clinic rapid, sunt compatibile cu medicamentele tradiționale.

În scopul stopării sindromului algic și al corijării mecanismelor microcirculatorii, cauzate de procesele degenerative, declanșate pe fundal displazic al coloanei vertebrale (regiunea lombosacrată), am utilizat preparate antihomotoxice (firma Heel: Zeel (injecții), Discus compositum (injecții), Traumel S (injecții). Preparatele s-au administrat paravertebral, în zonele maxim durabile. La copiii cu sindrom algic acut s-a utilizat următoarea schemă:

1. Traumel S – 2,2 ml, zilnic, nr. 10.
2. Zeel – 2,2 ml, nr. 5.
3. Discus compositum – 2,2 ml, o dată în zi, peste o zi (alternat cu Zeel), nr. 5.

În cazul unui sindrom algic moderat (cronic), am utilizat alte scheme:

Varianta I: Zeel - 2,2 ml., o dată în zi, peste o zi, nr. 5; Traumel S – 2,2 ml, o dată în zi, zilnic, nr. 10.

Varianta II: Discus compositum – 2,2 ml, o dată în zi, peste o zi, nr. 5; Traumel S – 2,2 ml, o dată în zi, zilnic, nr.10.

Varianta III: Zeel – 2,2 ml, o dată în zi, peste o zi, nr. 5; Discus compositum – 2,2 ml, o dată în zi, peste o zi (alternant cu Zeel) , nr. 5.

În condiții de ambulator se indică preparatul Zeel în tablete, câte o pastilă de 3 ori pe zi, timp de o lună.

Preparatele menționate au fost selectate datorită efectelor dovedite în utilizarea lor: antiinflamator, antidematos, analgezic, hondroprotector și hondrostimulant.

Detensor terapia. Detensor-ul este un sistem cinematic original, care permite distracția în segmentele coloanei vertebrale, sub influența propriei greutate a corpului pacientului (fig.1). Este demonstrat că efectul Detensorului este determinat de reducerea presiunii intervertebrale cu 18-25%. Aceasta permite rehidratarea discului prin ameliorarea funcției sale de „hidropompă”, ceea ce ameliorează procesele metabolice ale structurilor segmentului vertebral, micșorează rigiditatea curburilor coloanei vertebrale [K. Kienlein, I. Ștraus, I. Moiseev]. Eficacitatea aplicării metodei date se manifestă prin diminuarea sau dispariția sindromului algic, ameliorarea sau recuperarea funcțiilor fiziologice ale coloanei vertebrale.

Metoda detensorie constă în utilizarea unei tehnici speciale de culcare și coborâre a pacientului pe/de pe saltea

Detensor. Durata unei ședințe – 45 min, sunt recomandabile două ședințe pe zi. Seria de tratament – 10 zile.



Fig. 1. Detensor-terapia.

Terapia manuală. În pofida opiniei cunoscute de toți, considerăm că prezența displaziilor (anomaliilor) nu poate constitui o contraindicație pentru terapia manuală. Mierau D. et al. au comparat eficiența terapiei manuale la pacienții cu și fără displazii, și nu au găsit diferențe esențiale în eficacitatea metodei sau unele complicații mai specifice [1, 3, 8, 11].

Terapia manuală s-a efectuat conform următoarelor indicații:

- în cazul unor complicații fixaționale după stereotipul de mișcare, precum și în unele sindroame mionice și neurodistrofice extravertebrale;
- în cazul unor procese disfixaționale se scot doar blocurile articulare;
- în cazul prezenței factorului de compresie (se folosesc diferite metode decompressive).

Tehnica terapiei manuale pentru coloana vertebrală este constituită din trei grupuri de manipulări de bază:

În relaxarea musculară (etapa de relaxare), se folosesc tehnici ușoare, menajante. Pentru segmentul lombar al coloanei vertebrale, la copiii cu procese displastice, noi am folosit următoarele metode de terapie manuală:

1. Mobilizarea în poziție neutră, decubit lateral (după I.V. Ciucurov) (fig.2).

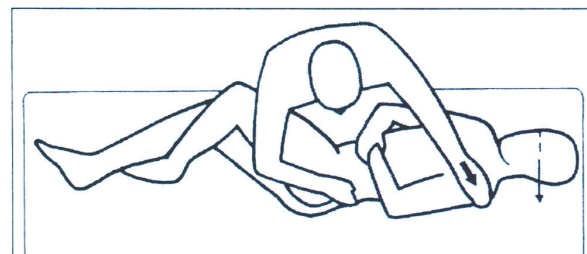


Fig. 2. Mobilizarea în poziție neutră, decubit lateral.

2. Mobilizarea cu deplasarea dorsală S₁, L₅, L₂, decubit lateral (după I.V. Ciucurov) (fig.3).

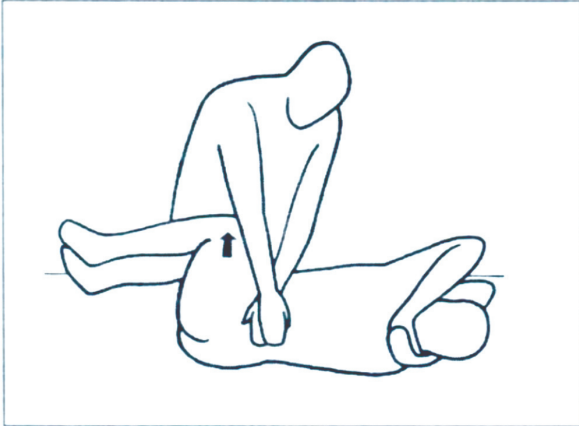


Fig.3. Mobilizarea cu deplasarea dorsală S₁, L₅, L₂, decubit lateral

3. Compresia ischemică. Medicul exercită o presiune asupra punctului „trigger” cu pernuțele degetelor până când pacientul simte o durere pronunțată timp de 40/60 secunde, cu scurtarea izometrică și cu urmarea unei relaxări postizometrice. Repetând de câteva ori, pe fonul relaxării musculare și durerii, de asemenea, se mărește treptat forța de compresie.

4. Release-efect. Metoda constă în întinderea pielii, a formațiunilor subcutanate, inclusiv structura musculo-fascială deasupra zonei trigger, în părți, până la atingerea barierei în decurs de 1-2 minute.

Tehnica relaxării postizometrice a mușchilor. Esența metodei constă în relaxarea musculară, obținută după extinderea pasivă ca urmare a lucrului efectuat de ea în regim izometric, timp de 7-12 secunde. Încărcarea statică și extinderea pasivă a mușchilor se repetă de 3-5 ori, până la instalarea unui efect analgezic și a unei relaxări a mușchiului corespunzător. Are loc o întindere musculară maximală.

Metodele de acțiune unimomentane asupra articulațiilor cu efect de pârghie - manipulații asupra coloanei vertebrale.

La prima etapă s-au folosit exerciții orientate spre relaxarea musculară a acelor mușchi, situați circular în jurul segmentului blocat, în combinație cu relaxarea postizometrică musculară, ceea ce duce la diminuarea sindromului dolo. În regiunea lombosacrată s-au executat exerciții ușoare, simetrice, de încălzire a mușchilor paravertebrali, masându-i, extinzând mușchii regiunii lombare cu amândouă mâinile, dispuse în formă de evantai. Aceste manevre se asociază cu încordarea mușchiului iliac: bolnavul culcat pe spate flectează piciorul și se străduie să țină strâns genunchiul lipit la piept, iar medicul care îndeplinește manopera îi opune rezistență. Apoi medicul încet întinde mușchiul, realizând extensia piciorului.

La etapa a doua a terapiei manuale, se execută exerciții, care mobilizează coloana vertebrală. În cursul manevrelor asupra coloanei vertebrale, fiecare exercițiu se efectuează de câteva ori, durata procedurii poate ajunge până la 45 minute.

Semnele clinice ale lichidării blocajului funcțional – dispariția limitării mișcărilor, senzații de căldură, dispariția senzației dureroase în locul palpării proceselor transversale.

La etapa de acutizare a bolii, pentru înlăturarea simptomelor de durere s-a indicat: „Detensor” terapia, tehnicile menajante de terapie manuală. O stabilizare pasivă s-a obținut

prin urmarea regimului ortopedic, în decurs de 2-3 zile și cu utilizarea unor fixatoare – orteză semidură.

După jugularea sindromului algic, în stadiul de regresie, s-au aplicat manevre ale terapiei manuale, mijloace pentru crearea unei miofixări musculare locale, active, pacientul a practicat exerciții de autotraining postizometric, iar pe partea lombară i s-a aplicat parafină.

Metoda de gimnastică izometrică este similară cu metoda mai sus menționată, diferențiindu-se doar prin faptul, că nu se folosește faza de întindere a mușchiului.

Complexul de exerciții fizice terapeutice, conform metodei PIR (expusă de K. Levit) se indică diferențiat: în blocuri funcționale, în regiunea lombară cu lordoză atenuată, în blocuri funcționale în regiunea lombară cu scolioză antalgică, în patologii discogene ale segmentului lombar cu sindrom bulbar. În instabilitatea segmentului lombar al coloanei vertebrale, s-a utilizat tehnica PIR, elaborată în cadrul Institutului de Patologie a Coloanei Vertebrale „M. I. Sitenko” din Harkov, cu modificările noastre.

Aplicarea mijloacelor pentru imobilizare în terapia manuală este contraindicată persoanelor cu sindrom dureros foarte pronunțat, când nu sunt posibile numai unele schimbări în segmentul lombar, precum și la prezența unor deformații structurale (scolioză displazică de orice grad, cifoza fixată, spondilolisteză etc). O imobilizare exagerată, în acest caz, poate duce la o decompensare a procesului patologic de bază și la progresarea deformației. Metoda de relaxare postizometrică nu are contraindicații.

Bibliografie

1. Bogduk N. Modern manual therapy of the vertebral column / Ed. GP Grieve. Edinburg, 1986;396-404.
2. Dvorak J, Dvorak V. Stuttgart. *Manuelle Medizin (Therapie)*. 1986;1:62-81.
3. Levin KH, Covington EC, Deveraux MW, et al. Neck and Back Pain. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000;19106:204.
4. Crieve CP. Modern manual therapy. Churchill Livingstone. 1995;856.
5. Frish H, Roex J. *Terapia manuala*. Warszawa, 2001;192.
6. Șavga NG, Șavga NN. Terapie antihomotoxică în sindromul algic extravisceral. În: Simpoziul științific internațional „Terapie antihomotoxică: realizări și perspective”. Chișinău, 2001;43-45.
7. Șavga NG, Șavga NN. Utilizarea sistemului „DETENSOR” în sindromul algic extravertebral. *Buletin de Perinatologie*. 2001;1:142.
8. Веселовский ВП. Медицинские стандарты вертеброгенных заболеваний нервной системы. *Неврологический журнал*. 1997;2:27-30.
9. Иваничев А. Нейрофизиологические механизмы вертебровисцеральной боли. *Мануальная медицина*. 1993;5:26-29.
10. Корж АА, Хвисюк НН, Продан АН. Мануальная терапия остеохондроза позвоночника. *Ортопедическая травматология*. 1990;10:69-76.
11. Красноярова НА. Мануальная терапия как патогенетический метод лечения вертеброгенных и миофасциальных болевых синдромов. Клинические и теоретические аспекты боли. Москва, 2001;145-146.
12. Лиев АА. Мануальная терапия миофасциальных болевых синдромов. Днепропетровск, 1993;141.
13. Штраус И, Кинляйн К, Балакирева О, и др. *Клин. Вестн*. 1996;1:64-65.

Nicolae Șavga, dr., conferențiar
Catedra de Chirurgie Pediatrică
USMF „Nicolae Testemițanu”
Laboratorul „Infecții chirurgicale la copii”
 Chișinău, str. Burebista, 93
 Tel.: 559653
 E-mail: niknik20086@rambler.ru

Recepționat 6.11.2009

Particularitățile infecțiilor respiratorii acute, asociate cu infecțiile herpetice, la copiii de vârstă fragedă

T. Țurcanu

Spitalul Clinic Pentru Copii nr. 1, Chișinău

Peculiarities of Acute Respiratory Infection Associated with Herpes Infections in Young Children

The group included 54 children investigated for patients with fatal severe acute respiratory infections who were hospitalized in the respiratory-diseases section of Childrens Hospital N 1 during the years 2008-2009. Patients were divided into three groups according to age: I - patients aged 6 months to 12 months (18.8%), II - 12 to 24 months (62.9%), III - 24-36 months (18.3 %). Children were subjected to clinical-laboratory complex exploration. Diagnosis of herpes infection was confirmed by the methods PRC and humoral immunity. Conclusions: 1. The presence of herpes infection in both parents presents a serious risk for infection in children. 2. Acute respiratory infections in children associated with herpes infections are characterized by severe progression of the disease and are manifested by acute pneumonia, complicated with cardiomyopathy and toxic encephalopathy and pancreatitis. 3. Mixed Herpes (HSV + CMV) was found in most patients: 1/3 of children had developed acute infections and 2/3 had persistent herpes infections. 4. Acute infections and the intracellular herpes affect 2/3 of cellular immunity cases (decreasing CD 8, CD 4, CD 20) and the humoral immunity cases (decreasing IgA and IgG).

Key words: respiratory tract infections, herpesvirus infections, immunologic diseases.

Особенности острых респираторных заболеваний в сочетании с герпесинфекцией

Группу исследованных детей составили 54 ребенка с тяжелым течением ОРИ, которые были госпитализированы в ГДКБ № 1 в 2008-2009 гг. По возрасту дети были распределены на 3 группы: I - дети в возрасте 6-12 месяцев (18,8%); II - 12-24 месяцев (62,9%); III - 24-36 месяцев (18,3%). Пациентам было проведено комплексное клинично-инструментальное обследование. Диагноз герпесинфекций был подтвержден методами ПЦР и ИФА. Гуморальный иммунитет определен методом Mancini, клеточный иммунитет - с помощью эритроцитов барана. У всех пациентов установлен положительный эпидемиологический семейный анамнез по герпесинфекциям. Анализ результатов исследования проведен с помощью методов медицинской статистики. Выводы: 1. Наличие герпетических инфекций у родителей представляет высокий риск для инфицирования детей. У всех детей с тяжелым течением ОРИ, родители которых перенесли CMV или HSV инфекции, подтверждены герпесинфекции - методом ПЦР у 82% больных, ИФА - у 12%. 2. ОРИ, протекающие на фоне герпетических примо-инфекций или персистирующих форм, характеризовались тяжелым течением болезни: осложненные формы пневмоний с ДН 1 степени, кардиомиопатией и энцефалопатией инфекционно-токсического генеза, реактивным панкреатитом. 3. Смешанная форма герпетической инфекции (HSV+CMV) установлена у преобладающего большинства обследованных детей: 1/3 из них реализовали примо-инфекцию и 2/3 - персистирующую форму. 4. Сочетание ОРИ с HSV+CMV инфекциями способствовало возникновению вторичного иммунодефицита в 2/3 случаев (понижение уровня CD-8, CD-4, CD-20, сывороточных фракций IgA и IgG).

Ключевые слова: респираторные инфекции, герпесвирусные инфекции, иммунологические расстройства.

Actualitatea

Conform studiilor epidemiologice mondiale, afecțiunile aparatului respirator la copiii de vârstă fragedă reprezintă 76-86% din structura patologiei. Anual, fiecare a treia persoană de pe glob prezintă un episod de infecție acută respiratorie (4).

Dar nici acești indici mari nu reflectă morbiditatea adevărată cu infecții respiratorii acute. Conform studiilor randomizate, efectuate de savanții din Moscova în domeniul pediatriei, în Rusia ponderea infecțiilor acute respiratorii este de 90% din numărul total de afecțiuni la sugari și preșcolari. Dintre aceștia 15-75% prezintă episoade frecvente - până la 8 episoade pe an. Infecțiile respiratorii recurente se asociază deseori cu activarea florei condiționat patogene, cu infecțiile persistente intracelulare, inclusiv și celei herpetice, care în final pot duce la imunodeficiențe secundare.

Familia Herpesviridae cuprinde peste 100 de viruși, dintre care doar 8 sunt strict patogene pentru om: HSV-1, HSV-2, virusul varicelozosterian (VZV)-3, virusul

Epstein-Barr (EBV) - 4, citomegalovirusul (CMV)-5, virusurile herpetice umane (Human herpes virus-HHV) (3, 6, 7).

Este necesar de menționat, că studierea infecțiilor herpetice la copii, nu atrăgea atenția specialiștilor mult timp, dar posibilitățile contemporane de diagnostic (PCR și metoda imuno-enzimatică) a schimbat calitativ situația.

Conform studiilor, efectuate de un grup de experți al OMS, infecția cu VHS-1 se înregistrează la 70% din populația adultă a țărilor europene, până la 95% - în America Centrală, Africa și Asia. Datele statistice mondiale confirmă, că 33% dintre copiii de până la 5 ani, atestă anticorpi față de HVS-1, ceea ce constituie un indice indirect al deficitului imun. Incidența cu infecția CMV la adulți este de 45-98%, la copii - între 50%-64% (4).

Conform estimărilor OMS, infecțiile intracelulare sunt cele mai răspândite infecții de pe planetă, mortalitatea cauzată de infecția herpetică se situează pe locul doi (15,8%) în grupul infecțiilor virale, după gripă (35,8%). Infecția HSV, tip 1 și tip 2 sunt ubicuitare (4).

Infecția cu HVS tip 1, de obicei, se produce în copilărie și evoluează preponderent (în 90% cazuri) asimptomatic, sau subclinic (9%). Doar la 1% dintre copii se înregistrează gingivostomatită herpetică, herpes labial, encefalită herpetică (3).

Afecțiunile cu HSV-2 apar în adolescență, incidența lor crește odată cu activitatea sexuală.

În ultimii 25 ani incidența herpesului neonatal a crescut de 10-20 ori, constituind în SUA 28,2 cazuri la 100000 de nou-născuți, în Europa fiind de 1:70000 de nașteri.

Transmiterea poate fi realizată prin pasaj transplacental (85%), la trecerea prin filiera genitală (8-10%) sau de la persoanele, cu care au venit în contact (inclusiv personalul medical), care atestă herpes (5).

Unele studii afirmă, că infecțiile herpetice, în 80% cazuri, provoacă infecțiile intrauterine (9).

HSV este un virus cu dimensiunile de 120-150 nm, compus din genom, nucleocapsidă icosaedrică, tegument, anvelopă. Nucleocapsida conține o moleculă de ADN dublu-catenar, precum și 80 de gene, fiecare dintre ele codificând o proteină virală, care are capacitatea de a inhiba imunitatea T-celulară și funcția citotoxică a limfocitelor. Tropismul acestor virusuri spre B-limfocite, favorizează persistența lor pe tot parcursul vieții.

Datorită procentului mare de indivizi cu infecții asimptomatice, fenomenului de latență virală, persistență, aceste virusuri favorizează apariția disfuncțiilor imunologice la copii, prin afectarea celulelor imunocompetente, inclusiv și T-limfocitelor, fapt care contribuie la apariția imunodeficiențelor secundare și formelor generalizate ale infecțiilor (3, 6).

Astfel virusul herpetic persistă în formă integrală cu ADN-ul celular în ganglionii trigeminali sau în ganglionii senzitivi paravertebrali, toată viața. Persistența herpesvirusurilor în ganglionii sistemului nervos dereglează activitatea, atât a sistemului vegetativ, cât și a sistemului nervos central. Este necesar de menționat, că între encefalitele de etiologie virală, meningoencefalita cauzată de HSV, ocupă primul loc în Europa și cauzează mortalitatea înaltă (80%) (4).

Despre rolul important al herpesvirusurilor în inițierea modificărilor aterosclerotice în peretele vascular, confirmă dezvoltarea schimbărilor aterosclerotice pronunțate la 80% dintre bolnavi, la care s-a efectuat transplantul organelor, pe fundalul infecției cronice cu CMV.

Examinarea pacienților în perioada de pregătire pentru tratamentul chirurgical și evaluarea modificărilor aterosclerotice ale vaselor cordului, a dus la constatarea, că la 70% dintre ei, s-a depistat titrul înalt de anticorpi la HVS și CMV.

Este necesar de subliniat, că s-a majorat incidența asocierii infecțiilor herpetice cu alți germeni intracelulari, așa ca chlamidiaza și micoplasmoza, fapt care contribuie la agravarea evoluției IRA la copii.

Sursele de combatere a infecțiilor herpetice includ preparate antivirale, care nu micșorează riscul recidivelor. Aplicarea vaccinilor specifice contra virusurilor herpetice contribuie la majorarea imunității umorale și celulare, ceea ce previne infecțiile herpetice la pacienți (3, 4, 5).

Așadar, incidența ubicuitară a infecțiilor herpetice, tendința de asociere cu alți germeni intracelulari și persistența

poliorganică, afectarea sistemului imun la copii, ne obligă să excludem infecțiile cu HSV și CMV la bolnavii, cu evoluția severă a IRA, în special la pacienții cu anamneză epidemiologică pozitivă, având ca scop corectarea managementului terapeutic pentru prevenirea complicațiilor grave.

Expunere generală

La copiii de vârstă mică, cu afecțiuni respiratorii, evoluția severă a acestora, se pare că este asociată cu stările tranzitorii de imunodeficiență, cât și cu infecțiile herpetice persistente. Severitatea bolii s-a constatat prin prezența la sugari a următoarelor semne: febră înaltă persistentă, vome repetate, inapetență, somnolență, convulsii, polipnee, retracție sternală, tiraj al cutiei toracice.

Infecțiile herpetice respiratorii apar, în general, la pacienții cu răspuns imun anormal, mai ales la pacienții, care asociază malnutriție și anemie carentială. Acești pacienți ridică probleme deosebite de tratament în evoluție.

Scopul

Studierea particularităților clinice, de anamneză, epidemiologice ale statutului imunologic la pacienții cu infecții respiratorii cu evoluție gravă și în asociere cu infecțiile herpetice persistente la copiii de vârstă mică.

Obiective

1. Determinarea ADN-ului herpetic în sânge și urină la pacienții cu anamneză epidemiologică pozitivă.
2. Determinarea Ac-anti - CMV, IgG, IgM și Ac-anti - HVS tip 1,2, IgG, IgM în serul sanguin.
3. Studiul statusului imunologic celular și umoral.
4. Evaluarea datelor clinico-pacelinice la pacienții cu infecții respiratorii acute, forme grave.

Materiale și metode de cercetare

Investigațiile au vizat 54 de bolnavi cu infecții respiratorii acute, cu evoluție gravă, pe parcursul anilor 2008-2009.

Au fost interpretate statistic date de anamneză și epidemiologice despre evoluția bolii, antecedente personale fiziologice și patologice.

Conform vârstei pacienții au fost grupați astfel:

- 18,8% - bolnavii în vârstă de 6 - 12 luni;
- 62,9% - 12 - 24 luni;
- 18,5% - 24 - 36 luni.

Interpretarea datelor de anamneză a permis evidențierea următoarelor aspecte:

- 62% dintre copiii investigați au avut scorul Apgar la naștere 6/7.
- 38% - nota 7/8.

Greutatea la naștere: între 2500 gr și 3000 gr au avut 17% dintre copiii investigați, 30% au avut greutatea între 3000 gr și 3500 gr, doar 8% au avut greutatea mai mare de 3500 gr.

Datele de anamneză au permis evidențierea următoarelor aspecte:

- 92% dintre mame au prezentat infecții herpetice cutanate recidivante;

- 18% au prezentat infecții CMV;
- 16% cazuri, din totalul copiilor, au fost diagnosticați cu infecții herpetice.

Investigațiile utilizate inițial au inclus: hemogramă, urocultură, coprocultură, radiografie pulmonară.

Ulterior la copiii cu infecții respiratorii, formă severă, s-au utilizat investigațiile virusologice (utilizarea reacției de amplificare genică (PCR) în materialele biologice: urină și sânge).

Evaluarea răspunsului imun specific s-a realizat prin:

- analiza imunoenzimatică pentru evidențierea anti - HCV IgM, IgG ,anti - CMVI gM,I gG;
- testarea imunității celulare (limfocitele T) și umorale (limfocitele B, IgA, IgM,IgG).

Evidențierea ADN – ului viral reprezintă metoda de elecție pentru diagnosticul infecției herpetice. Această metodă tinde să devină de primă importanță pentru diagnosticul excretorilor asimptomatici de HSV. Diagnosticarea excretorilor asimptomatici este deosebit de importantă la gravide, în scopul profilaxiei infecției neonatale.

Tabelul 1

Determinarea ADN-ului în sânge și urină

Tip ADN	Nr. de copii	Depistat în plasmă	%	Depistat în urină	%
ADN-CMV	54	14	25,9	40	70
ADN-HSV, Tip.1,2	54	6	11	4	7,4
AND-HSV, tip. 6	54	9	16,6	0	

Rezultatele expuse în tabelă demonstrează, că mai frecvent s-a depistat ADN-ul CMV, atât în plasmă, cât și în urină (tab.1).

ADN – ul HSV tip 1, 2, 6 s-a depistat doar la 19 copii.

Determinarea anticorpilor specifici (titru mai mare de 3 ori decât normal), este util pentru aprecierea stării de infecție herpetică latentă, persistentă.

Tabelul 2

Concentrația anticorpilor specifici în ser

Tipul imunoglobulinei	Număr copii	%	Media (M)	Eroare med (m)
IgM-anti CMV	6	11	0,78	0,155
IgG-anti CMV	48	88,8	54,76	29,018
IgM-anti HSV tip. 1,2.	0	0		
IgG-anti HSV tip. 1,2.	48	88,8	57,38	4,597

Rezultatele demonstrează, că la toți copiii examinați, s-a depistat titru înalt de anticorpi specifici la infecția CMV (tab. 2).

La 88,8% dintre copii s-a depistat titrul mare de anticorpi la HSV, tip. 1, 2.

Determinarea imunoglobulinelor IgA, IgM, IgG în sers-a efectuat conform metodei de imunodifuziune în gel după Mancini.

IgA este cea de-a doua imunoglobulină ca frecvență în sângele uman și imunoglobulina predominantă în secrețiile

mucoase. IgA secretorie poate neutraliza virusurile, previne legarea bacteriilor de celulele epiteliale ale mucoasei.

Tabelul 3

Indicii imunității umorale în ser

Denumirea	Număr bolnavi	%	Media (M)	Eroare med(m)
IgA - valori normale	13	24		
IgA - valori scăzute	41	75,9	60,61	5,971
IgG - valori normale	39	72,2		
IgG - valori scăzute	15	27,7	771,26	61,291

Deficit de IgA s-a semnalat la 75,9% dintre toți copiii investigați, 27,7% au avut insuficiență de IgG. (tab. 3).

Răspunsul imun specific este un proces complex, care angajează mai multe tipuri de celule. Limfocitele rămân, însă, "actorii principali", proliferarea, diferențierea acestora asigură specificitatea răspunsului imun și controlul activității celorlalte celule imune (macrofagi), determinând în final îndepărtarea agresorului.

Odată ce microorganismul este îndepărtat, mecanismele de amplificare ale răspunsului imun dispar și prin feedback negativ.

Rezultatele studiului imunologic au depistat supresiunea imunității T-celulare, la 34,5% s-a determinat limfocitopenia.

Tabelul 4

Indicii imunității celulare în ser

Denumirea	Număr de bolnavi	%	Media (M)	Eroare med (m)
CD8 < N	45	83,8	532,85	51,833
CD8 > N	0	0	0	0
CD8 = N	6	11	755,50	122,50
CD4 = N	38	70,3	1290,22	69,571
CD4 < N	12	22	702,60	52,64
CD4 > N	4	7,4	2191,67	150,72
CD20 = N	36	70,3	933,43	45,150
CD20 > N	6	11	1604,25	93,49
CD20 < N	10	18,5	536,60	24,22
CD3 = N	37	68,5	1918,67	164,42
CD3 > N	1	3,7	3280	0
CD3 < N	0	0	0	0

La 83,8% de pacienți s-a constatat diminuarea CD8, care reprezintă limfocitele T citotoxice, responsabile de neutralizarea celulelor infectate cu virusuri sau cu unele bacterii intracelulare. Micșorarea CD4 (22%), care reprezintă populația de T helperei, demonstrează diminuarea activității: macrofagilor, B limfocitelor (secreție de IgG). Limfocitele citotoxice : CD4 și CD8 recunosc antigenii prelucrați sub formă fragmentară peptidică, pe suprafața macrofagilor. C20, la marea majoritate a copiilor, prezentau

valori normale și au contribuit la producerea anticorpilor specifici și a celor nespecifici (tab. 4).

Rezultatele obținute demonstrează, că 83,8% dintre copiii examinați au atestat deficiență de limfocite citotoxice, grație infecțiilor virale intracelulare și au contribuit la apariția bolilor respiratorii cu evoluție gravă (tab. 4).

Discuții

Infecția cu herpesvirusuri este o importantă problemă de sănătate publică din următoarele motive:

- frecvența crescută a infecțiilor congenitale;
- caracterul de infecție virală persistentă;
- frecvența crescută a stărilor imunopatologice.

Riscul de infecție fetală este cu atât mai mare, cu cât infecția gravidei apare mai precoce. Infecția se poate realiza în timpul vieții intrauterine, dar mai ales perinatal și postnatal, precum și în copilărie.

În 90% dintre cazuri, nou-născuții infectați nu prezintă simptome la naștere, dar 10-15% dintre aceștia nu sunt imuni la manifestările viitoare ale infecției (13).

Diferite studii (5) susțin, că pe lângă virusul Epstein – Barr și virusurile herpetice umane 6 și 7, CMV este unul dintre agenții patogeni majori, responsabili de hepatita la copii. Diagnosticul pozitiv necesită, pe lângă datele clinice (icter prelungit, convulsii, sindrom toxic) și examene de laborator serologice, virusologice, determinarea statutului imunologic umoral și celular.

Concluzii

1. Infecțiile respiratorii acute la copii, asociate cu infecțiile herpetice persistente, sau cu evoluție latentă, se caracterizează prin evoluție gravă, severă.

2. Infecțiile herpetice persistente intracelulare afectează imunitatea celulară, dar în combinație cu alte infecții virale sau bacteriene, pot afecta frecvent și sever și imunitatea umorală.

3. Majoritatea copiilor investigați au prezentat infecții mixte: infecție herpetică +CMV.

4. Două treimi dintre copii au prezentat infecție herpetică persistentă (IgG crescută de mai mult de 3 ori).

5. La majoritatea copiilor s-au constatat tulburări ale imunității celulare și umorale.

Recomandări

1. Utilizarea algoritmului de diagnostic al infecțiilor herpetice, ar da posibilitatea de monitorizare a acestor copii de către medicul de familie și infecționist, cu intervenții posibile terapeutice.

2. Testarea statusului imun la copiii cu infecție herpetică, este recomandată pentru a determina dereglările de imunitate celulară umorală, asociată cu o eventuală intervenție terapeutică.

Bibliografie

1. Aderem A, Underhill DM. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annual Rev. Immunolog.* 1999;17:593-623.
2. Bara C. Esențial de imunologie. București:All. 2002;29-33.
3. Bistricianu Valeriu, Justin Diaconu. Clinica DV Loghin București „Herpes Simplex”: propunere de Standard Național. 2000;170-187.
4. Maladies à herpétovirus: prevention et traitement. 1 Partie. Diagnostic clinique et laboratoire et chimiothérapie. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé.* 1985;63(3):415-453.
5. Chen FH, Wang QW, Zonghua Shi Yan, et al. Clinical investigation on the treatment of HCMV hepatitis in children. 2004;18(1):76-79.
6. Spînu C, Rusu G, Bîrcă L. Infecția cu Herpes Simplex: particularități clinico-epidemiologice, de evoluție, diagnostic, tratament, profilaxie. Chișinău. 2006.
7. Ершов ФИ, Гарашченко ТИ. Возможен ли контроль острых респираторных заболеваний у детей? Москва, 2001;1-7.
8. Ivanova LA. Statutul citokinelor la copiii cu evoluție persistentă a malariei Ebstein Barr și infecție cu citomegalovirus. *Perinatologie și Pediatrie.* 2003;55-56.
9. Livov DK, Brînschii IF. Probleme actuale în infecțiile herpetice. Moscova, 2004;4-10.
10. Sidorova IS, Cernienco IN. Infecțiile intrauterine: chlamidioza, mononucleoza, infecțiile herpetice. *Perinatologie și Pediatrie.* 1998;3:7-13.
11. Song WC, Sarrias MR, Lambris JD. Complement and innate immunity. *Immunopharma.* 1999;49(1-2):187-98.
12. Tuzanchina IA. Stările imunopatologice la copii și măsurile de reabilitare. Ecaterinburg, 2000;1-9.
13. Voiculescu M. Boli infecțioase. Vol. 2. București: Ed. Medicală. 1990;141-150.

Tamara Țurcanu, doctorand
Șefa secției Maladii Respiratorii Acute
Spitalul municipal de copii nr. 1
Chișinău, str. S. Lazo, 8
Tel.: 243556
E-mail: tamara-turcanu@rambler.ru

Recepționat 17.02.2010

Abordări terapeutice de formulă nouă în tratamentul complex al stomatitei herpetice

D. Uncuța

Catedra Chirurgie Oro-Maxilo-Facială și catedra Stomatologie pediatrică și Pedodontie, USMF "Nicolae Testemițanu"

New Therapeutical Approaches in Complex Medication of Herpetic Stomatitis

This study tested complex medical solutions in the treatment of herpetic stomatitis in 85 patients with a new systemic therapy in addition to valaciclovir (Valtrex), the classic antiviral remedy, and BioR, a natural, biological preparation. The patients treated in the usual program applied the stomatological treatment of BioR. The gel was administered as a topical treatment in the systemic regimen combined with Valtrex. The significant effects were evident in the rapid, efficient and continuing remission of the disease. This new formula can be used as a therapy and as a prophylactic as well.

Key words: herpetic stomatitis, herpes simplex, herpesvirus hominis, Valtrex

Новый терапевтический подход к комплексному лечению герпетического стоматита

В статье анализируются методы комплексного лечения герпетического стоматита с использованием новой комбинированной формулы с суммарным эффектом классического противовирусного препарата валацикловир (Валтрекс) и нового, натурального происхождения, противовирусного лекарства БиоР у 85 пациентов. Сочетание этих препаратов показано, как при остром, так и при рецидивирующем герпетическом стоматите. Данный метод показал свою эффективность в достижении стойких ремиссий. Комбинация вышеуказанных препаратов рекомендована как в лечебных, так и в профилактических целях.

Ключевые слова: стоматит герпетический, герпес простой, герпесвирус человеческий, Валтрекс.

Actualitatea temei

Agravarea situației ecologice și tensiunile psihoemoționale, cu care se confruntă condiția fizică a omului contemporan, au diminuat rezistența organismului acestuia la infecțiile oportuniste, inclusiv la virusul *herpes simplex* (VHS). La rândul-i, și infecția herpetică dezvoltată compromite rezistența naturală a omului la alte infecții, în special la cele induse de flora saprofită levuriformă [6, 7, 14, 18].

Herpesul simplex este o maladie infecțioasă, care se manifestă prin erupții veziculoase unice sau aglomerate, care tind să recidiveze. Agentul provocator este un virus dermatoneurotrop dotat cu DNA – virusul herpetic simplu. Rezervoarele virusului, care conțin germele în stare de latență, sunt ganglionii regionali senzitivi (în special, cei retrași în ganglionii spinali și craniocerebrali faciali). Virusul latent se poate reactiva ca formă infecțioasă, provocând infecția recurentă – herpesul recidivant [2, 3, 9, 15, 16].

La prezumtivele mecanisme, care reactivează VHS-ul se atribuie provocațiile prin factori fizici și afectivi, modulațiile climatice de sezon, deteriorarea rezistenței imune. În ipostaza de factori declanșatori se pot manifesta infecțiile virale acute, gripa, dereglările digestive, neuroendocrine, stresul emoțional, radiațiile cu ultraviolete, diferite traumatisme [4, 5, 8, 21, 23].

Tactica curativă, abordată de medic în situația bolnavului cu stomatită herpetică acută, inclusiv și a celei în recidivă, trebuie să se determine în funcție de severitatea maladiei și de etapa de desfășurare a acesteia. În caz de maladie cu severitate medie și în formele severe evolutive la bătrâni și la copii, tratamentul general se va indica, preferențial, de comun acord cu pediatrul și cu medicul de familie.

După ce s-au elaborat remediile antivirale [17, 22, 23], chimioterapia s-a impus pe o poziție prioritară în raport cu

infecțiile herpetice acute, cu atingeri ale sistemului nervos central și ale altor sisteme, cât și în cazul infecției herpetice la nou-născut. Extrem de utile sunt substanțele antivirale în tratamentul formelor recurente de *herpes simplex* pe tegumente și pe mucoase.

Atitudinile față de terapia maladiilor virale acute de pe mucoasa orală pot fi diferite în funcție de țară, zonă geografică și chiar de instituție medicală [25].

Raționalitatea, mai exact, preferința pentru unul sau pentru alt remediu se deduce în funcție de o serie de caractere clinice, sociale și economice ale pacientului abordat. Medicul va lua în calcul vârsta pacientului, prezența maladiilor asociate, situația epidemiologică și, desigur, statutul social al familiei bolnavului.

Durata terapiei antivirale de sistem se decide în funcție de dinamicul tabloului clinic. Mai mulți autori [24, 27] recomandă remedii antivirale în primele 2-3 zile, majoritatea insistă ca acestea să se administreze în decurs de 5-10 zile.

Armentariul de preparate antivirale de forță, care se produc în prezent, este destul de variat, dar cel mai frecvent în practica clinică se face apel la analogii guanozinici: *aciclovir*, *ganciclovir*, *valaciclovir*, *famciclovir*, *penciclovir* [1, 4, 8, 11, 20, 26].

Majoritatea cercetărilor, care s-au realizat până în prezent, constată că asistarea medicamentoasă eficientă contra primoinfectării cu herpes – virusuri este un deziderat foarte dificil de realizat, de aceea se mizează pe calitatea tratamentului antiherpetic, care, fiind bine condus și complex, poate asigura o protecție mai mult sau mai puțin durabilă contra reactualizării infecției herpetice [21, 24].

Ultima apreciere vizează în modul cel mai direct stomatitele herpetice. Astfel, toate herpes-virusurile umane sunt

dotate cu proprietăți biologice absolut unice: *persistența*, adică calitatea de a se replica continuu în structurile, pe care le-au preferat pentru atac și, prin care în organism va persista și pericolul permanent de reinițiere a procesului infecțios; *latența* – facultate prin care virusul herpetic va rămâne cantonat în forme morfologic și imunologic modificate în celulele nervoase ale ganglionilor senzitivi regionali (în raport cu locul de inserție al herpes – virusului), până când, sub influența diferitor factori intracelulari sau externi, se produce reactivarea virusului și revenirea infecției virale, și, în sfârșit, *tropismul tisular* al virusului, care preferă anumite structuri nervoase.

Deci, miza de suport a profilaxiei pentru stomatitele herpetice, cea mai frecventă formă de primoinfecție cu virusul *herpes simplex*, este instituirea unui tratament antiviral eficient, pentru care se aplică preparate antiherpetice de înaltă specificitate – nucleozide aciclice, care sunt niște analogi sintetici ai componentelor DNA uman și ai virusului herpetic. Primul, și până la moment, cel mai eficient preparat antiviral este Aciclovirul (Zovirax).

Au fost elaborate și testate și alte preparate antivirale, dar pentru un atac complex și cu mai multă siguranță a remisiunilor îndelungate, se aplică preparate antiherpetice în combinație cu agenții imunotropi. Și pentru acest fel de abordare s-au pronunțat mulți specialiști, mai ales, că suplimentarea terapiei cu remedii, ce intervin echilibrant în sistemul imun al organismului, este un gest de justificare etiopatogenică, reactivarea infecției virale demonstrând lipsa de vigilență imună a organismului gazdă [7, 10, 15].

Dacă primele tranșe curative sunt bine cunoscute de către medicii din teren și se aplică la modul indicat, în ceea ce se referă la tratamentul adjuvant și la consolidarea terenului organic, există încă numeroase necunoscute.

În căutarea de remedii, care să fie inofensive și eventual protective în raport cu țesuturile afectate, am decis să testăm sub acest aspect calitățile curative ale unui recunoscut remediu natural – BioR. Acesta este un preparat autohton de elaborare recentă și aplicat cu succes în tot mai multe domenii medicinale în formula, care combină efectele cu un antiviral clasic – Valtrex (valaciclovir).

Scopul studiului

Extinderea arsenalului de remedii destinate pentru tratamentul maladiilor mucoaselor bucale de etiologie virală, în particular a herpesului perioronazal și a celui bucal. Testarea BioR-ului în calitate de remediu antiviral, datorat efectului de stimulare a producerii de interferoni, observând, în special, oportunitatea lui curativă în completarea formulei antivirale cu preparate de efect recunoscut.

Materialul și metodele de cercetare

Studiul a testat un preparat biologic autohton – BioR (în fiole) și BioR Gel, în stomatitele herpetice, indicat în completarea terapiei antivirale sistemice. Cercetările au vizat două loturi de bolnavi: 47 de pacienți (cu vârste cuprinse între 15-27 ani și 35 de ani), catalogați ca suferinzi de stomatite herpetice recidivante, și 38 de cazuri declarate ca primoinfecții cu virusul *herpes simplex* și pentru tratamentul cărora s-a folosit

BioR, administrat în aplicații locale și sistemice, concomitent cu terapia antivirală locală și sistemică, în volumul și cu durata indicată de severitatea fenomenelor curente, de evoluția maladiei, de numărul, de pusee de reactivare.

Protocol curativ: de 4-8 ori în zi se clătește cavitatea bucală cu o soluție de clorhexidină gluconat 0,06% timp de 30-60 sec, apoi pe sectoarele afectate ale mucoasei se aplică gel *Lidoclor*, se prelucrează cavitatea bucală cu o soluție ozonizată de NaCl 0,9%, care conține 4-5 mg/l de ozon, timp de 3-5 min, iar peste 3-5 min se aplică gelul BioR 0,1%. Totodată, zilnic, se administrează de două ori pe zi *per os*, 500 mg de Valtrex timp de 5-7 zile și de 1-2 ori în zi, în funcție de severitatea afectului herpetic, intramuscular se injectează 1 ml BioR, 0,5%.

Pacienții încadrați în primul lot se află sub observarea serviciului stomatologic pe parcursul diferitor intervale de timp (1-3 ani) și fac tratamente, inclusiv reluate pentru pusee de reactivare a infecției herpetice.

Pacienții din lotul II (38 – în majoritatea lor adolescenți, tineri, adulți) s-au prezentat pentru prima dată la serviciul stomatologic cu erupții herpetice localizate periorobucal sau pe mucoasa intrabucală, afectele având o vechime de la 1-4 până la 6-7 zile (17 pacienți aveau elemente herpetice localizate labial, 11 – cu erupții cantonate labial și extinse pe tegumentul facial, 10 – cu cruste herpetice nazale și perioronazale).

Tuturor acestor bolnavi li s-au aplicat toate îngrijirile, impuse de intensitatea fenomenelor specifice invocate (adică de senzațiile subiective), manopere medicale topice de aseptizare, calmare a durerii și terapia de sistem necesară.

Așadar BioR-ul s-a administrat în formulă combinată cu Valtrex (brevet de invenție MD 3724 G2 2008.10.31), remediu antiviral de forță, pentru a consolida acțiunea antiherpetică a complexului terapeutic prescris, dar și pentru a durabiliza efectul curativ. Obținut prin tehnologii originale de sinteză orientată, extragere succesivă din biomasa de *Spirulina platensis* (Nordst) Geitl, BioR-ul a fost recunoscut și validat oficial ca remediu citoprotector și stabilizant al membranelor celulare și lizozomale și a fost remarcat de mai mulți specialiști pentru efectul său de stimulare a producției de interferoni. Am mizat și noi, similar altor specialități medicinale [12,19], pe distinsele sale calități, care se definesc de componența lui unică, care include o gamă largă de aminoacizi, oligopeptide, vitamine liposolubile și hidrosolubile și microelemente de valoare esențială, pentru buna derulare a proceselor vitale ale organismului. Prin efectul membranostabilizant, pe care îl deține, BioR-ul poate realiza și efecte de agent antiviral, deoarece s-a observat, că blochează transcinderea virusului în celulă și astfel se sistează multiplicarea virală.

Rezultate

Efectele curative, iar, ulterior și preventive, ale BioR-ului gel se datorează în primul rând, compoziției sale relevante: extrase cu efecte benefice recunoscute de milenii din cianobacteriile *Spirulina platensis*. Autorii remediei BioR Gel (brevet de invenție MD 2671 G2, 2005.01.31) au suplimentat dimetilsulfoxidul, cu proprietăți favorabile transbordului membranocelular, apoi și gelifiant cu excipienți și apă. Interacțiunea componentelor menționate a atribuit produsului

final un efect sinergic, ce asigură intensificarea considerabilă a efectului antiviral și, în special, antiherpetic, în lipsa oricăror efecte adverse. Este vorba deci de o compoziție ajustată optim: dimexidul favorizează penetrarea profundă în țesutul zonei lezionale a substanțelor biologic active, care se conțin în extractul de biomasă *Spirulina platensis* și blochează pătrunderea virusului în interiorul celulei. Substanțele bioactive, pătrunse în celulă, favorizează accelerarea proceselor regenerative, ameliorează imunitatea celulară, iar, prin efect sinergic, și intensificarea activității antivirale ale componentelor de ingredientă, inclusiv a preparatului antiviral clasic Valtrex.

Valtrex-ul (sinonim – Valaciclovir) este un analog nucleozidic al purinei (Guanină), aplicat ca remediu antiviral care, potrivit firmelor producătoare, este rapid și aproape complet transformat în Aciclovir. Acesta din urmă este un inhibitor specific al virusului herpetic, cu activitate *in vitro*, împotriva virusului *herpes simplex* (VHS), tipul 1 și tipul 2, dar și al virusului de varicela Zoster (VZV), citomegalovirusului (CMV), virusului Epstein-Barr (EBV) și al virusului herpes uman 6 (HHV-6). Aciclovir-ul inhibă sinteza ADN-ului virusului herpetic, imediat ce a fost fosforilat la forma activă trifosforică. Prima etapă, cea a fosforilării, implică antrenarea unei enzime specifice virusului. În cazul virusurilor HSV, VZV și EBV, această enzimă este timidinkinaza virală (TK), care este singura prezentă în celulele infectate cu virus. Aciclovir trifosfatul inhibă competitiv polimeraza ADN-ului viral și, astfel, întrerupe lanțul proceselor de sinteză a ADN-ului viral, prin care se blochează replicarea virală.

Proprietăți farmacocinetice: la administrarea orală Valaciclovir-ul (Valtrex) se absoarbe rapid, fiind transformat în Aciclovir. După prima doză de 1000 mg de Valaciclovir, concentrația maximă plasmatică este de 25 mM (5,7 μg/ml), la un interval de 1,75 ore după administrare. Biodisponibilitatea Aciclovir-ului din Valaciclovir este de 54% și nu este afectată de alimentație. Timpul de înjumătățire plasmatic al Aciclovir-ului, după doze unice sau multiple de Valaciclovir, este de 3 ore. Mai puțin de 1% din doza de Valaciclovir administrată este eliminată urinar.

Remediul *BioR-gel* a fost aprobat în Clinica Stomatologică a USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Stomatologie Pediatrică, Spitalul Clinic Republican pentru copii „E. Coțaga” [11, 12].

Probele monitoringului de laborator atestă, că aproape toți pacienții care au beneficiat de complexul terapeutic, elaborat de noi: BioR-gel și soluția fiolată se administrează ușor, nu produce iritări, senzații dureroase. Efectele clinice observate asupra celor 85 de pacienți, incluși în tratament, se manifestă prin ameliorarea certă și rapidă a statutului local: dispariția de edem, hiperemie, prurit, stingere și dispariție a elementelor veziculoase, erozive și a crustelor. Este remarcabil și detaliul, că procesul de epitelizare a focarelor eruptive și ameliorarea stării generale a pacienților survine în termene mai accelerate, decât se raportează obișnuit în stomatitele herpetice de severitate medie și cele severe evolutive. Astfel, se reduce mult din timpul de tratament, dar momentul cel mai de valoare este efectul obținut și care este durabil. La mulți pacienți din aceștia boala (79 cazuri) nu mai recidivează.

Prezentare de caz, nr. 1

Pacienta V., în vârstă de 21 de ani, s-a prezentat cu eroziuni extinse localizate la nivelul mucoasei bucale, limbă, buze; jenă la masticatie; dureri de cap; salivatie abundentă (fig. 1). Manifestările clinice au apărut brusc, iar starea generală s-a agravat după o suprarăcire, inițial fiind prezentă o subfebrilitate de 37,6°. Inițial pe mucoasa jugală au apărut vezicule, care s-au spart a doua zi, formând elemente dureroase.

Obiectiv: mucoasa orală este hiperemiată, se atestă prezența elementelor herpetice multiple (eroziuni, afte), localizate în sectorul buzelor, al limbii, al palatului dur și extrem de dureroase la atingere. Se simte un miros fetid din cavitatea bucală, iar ganglionii limfatici regionali sunt măriți în volum, dureroși la palpate.

Antecedentele heredocolaterale nu sunt semnificative. Investigatiile hematologice și biochimice uzuale s-au situat în limite normale. Datele clinice, anamnestice și de laborator existente nu au fost suficiente pentru stabilirea unui diagnostic de certitudine.



Fig. 1. Stomatită herpetică acută, elemente herpetice angajate pe limbă și pe buze.



Fig. 2. Stomatită herpetică acută, după tratament.

Pentru precizarea diagnosticului la toți pacienții s-au efectuat:

- Investigații generale de laborator;
- Examine virusologice;

- Utilizarea reacției de amplificare genică (PCR);
- Examenul citomorfologic;
- Examenul bacteriologic al florei microbiene a mucoasei bucale și al sensibilității la preparatele chimioterapice.

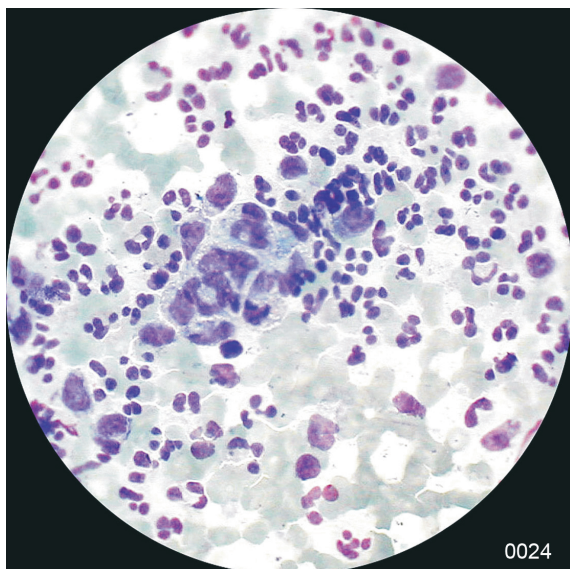


Fig. 3. Stomatită herpetică. Infiltrații masive cu polimorfonucleare alterate. Celule multinucleate gigante-celulele Unna. x100.

Diagnosticul. Stomatită herpetică acută, forma medie.

Acest diagnostic a fost elaborat în urma examenelor citologice și virusologice (prezența ADN viral de VHS, tip 1 în conținutul secreției orale), imunologice (IFN gamma 76,15 pg/ml), citologice (prezența celulelor patognomice gigante multinucleate Unna, fig. 3).

S-a efectuat tratamentul conform metodei propuse. Elementele herpetice s-au epitelizat la a patra zi (fig. 2). Nu s-au observat recidive. La o lună după tratament datele de laborator au fost: virusologice (ADN viral al VHS, tipul 1, nu s-a depistat), imunologice (IFN gamma 192 pg/ml), citologice (celule epiteliale, fără modificări patologice). Starea generală s-a apreciat în continuare bună. Bolnavei i s-a recomandat să se prezinte pentru controale reluate la 2, 6 și 12 luni.

Prezentare de caz, nr. 2

Pacientul I., în vârstă de 32 ani a solicitat consultație medicală pentru ulcere dureroase, care produc jenă în timpul masticației și la vorbire, febra – 38,3°; suferă de insomnie.

Istoricul bolii: ulcerele apar pe parcursul a 2 ani, la fiecare 3-4 luni. Pacientul susține că recurența acestor elemente dureroase este în corelație cu stresurile permanente de la serviciu și cu afecțiunile respiratorii frecvente.

Examenul obiectiv: mucoasa orală – eritematoasă; elemente herpetice caracteristice – erozive, localizate pe marginile laterale și inferioare ale limbii, pe mucoasa labială și pe roșul buzelor, la nivel parietal, palatin – în total 17 elemente eruptive (fig. 4). Salivație abundentă, halenă orală, ganglionii limfatici regionali sunt măriți în volum și dureroși.

Diagnosticul. Stomatită herpetică recurentă. Acest diagnostic a fost confirmat de datele virusologice (prezența

ADN-ului viral de VHS tipul 1, în conținutul secreției orale), imunologice (IFN gamma 65,56 pg/ml), al examenelor citologice (prezența epiteliocitelor „ochi de taur” sau a celulelor epiteliale gigante multinucleate), dar considerând recurențele induse de diferite situații endo - și exogene, s-a realizat și un studiu de diferențiere diagnostică.

Diferențierea diagnostică a luat în calcul următoarele posibilități de departajare:

- stomatita aftoasă cronică,
- recidivantă,
- maladia Behcet,
- stomatita herpetică acută,
- (primară),
- stomatita candidozică,
- stomatita medicamentoasă,
- eritemul polimorf,
- sindromul Stevens-Johnson,
- lichenul plan eroziv,
- pemfigus vulgar.



Fig. 4. Stomatită herpetică recidivantă, multiple elemente herpetice.

În conformitate cu severitatea elementelor herpetice și cu statutul imun compromis, s-a adoptat și programul curativ, care s-a aplicat în formula combinată, elaborată de noi și având ca agenți esențiali BioR-ul și Valtrex-ul, Vitrum-ul antistres. Vindecarea completă a elementelor herpetice a survenit în a cincea zi. La o lună după tratament datele de laborator au fost: virusologice (ADN viral al VHS-ului, tipul 1, nu s-a depistat), imunologice (IFN gamma 104 pg/ml), citologice (celule epiteliale obișnuite). Nu s-au observat recidive și, după toate evidențele, vindecarea este durabilă, deoarece la toate vizitele de supraveghere subcurativă și postcurativă (3, 6 luni, 1 an), bolnavul nu a mai invocat niciun puseu de recrudescență a fenomenelor herpetice orale.

Prezentare de caz, nr. 3

Pacienta S., 21 de ani.

Acuze: Prezența erupțiilor frecvente și a crustelor în sectorul buzei inferioare și celei superioare, cojirea lor, prezența unei presiuni, disconfort al buzelor (fig. 5). Apar vezicule la nivelul buzelor și al tegumentelor cutanate în jurul buzelor, care apoi se sparg și se acoperă cu cruste gălbui. Rămân pete pigmentate, care dispar foarte încet. Au fost recomandate

diferite unguente ca: Euvirox, Aciclovir, Zovirax, dar cu efect provizoriu.

Antecedente: prezența herpesului după orice suprarăcire de 3-4 ori per an, pe parcursul a 3 ani, stres, imunitate scăzută, anemie feriprivă; stă la evidența medicului de familie.

Obiectiv: mucoasa bucală – fără elemente lezante herpetice. În sectorul buzelor și perioral prezența veziculelor grupate în buchet, care apoi s-au spart, transformându-se în cruste dureroase la atingere și o suprafață sângerândă. Mucoasa buzei inferioare este acoperită cu scuame de aspect neglijent, localizate mai ales în zona Klein.



Fig. 5. Herpes labial și perioral recurent. Cheilită exfoliativă.



Fig. 6. Aspect clinic postcurativ al herpesului labial și perioral recurent.

Diagnostic. Herpes labial și perioral recurent. S-a administrat:

I. Terapie sistemică: Valtrex a câte 500 mg, de 2 ori per zi, 5 zile. Polivitamine Vitrum antisres – 1pastilă de 2 ori per zi, BioR-1 ml în zi, i.m, 10 zile.

II. Proceduri de îngrijire locală: prelucrarea medicamentoasă cu 1% sol. H₂O₂, sol. 0,9 % fiziologică ozonată, gel Lidochlor, apoi aplicări cu BioR-gel 20 min. De prelungit la domiciliu aplicările cu BioR-gel.

Obiectiv: epitelizarea completă a elementelor lezante după 5 ședințe de tratament. Se recomandă de prelungit tratamentul complex (fig. 6).

Tratamente preventive: asanarea cavității bucale, igiena cavității bucale, periaj dentar cu paste dentare, care conțin ierburi medicinale, s-a prezentat la control peste o lună, 3, 6 luni, peste 1 și peste 2 ani.

Ultimul control a apreciat starea generală bună. Mucoasa orală și a buzelor fără elemente lezante. S-a recomandat respectarea tuturor rigorilor de igienă bucală.

Comentariul nostru. Cele trei cazuri prezentate diferă ca severitate clinică și ca substrat organic definitoriu, dar efectele curative rezultate sunt foarte apropiate, adică maladia cedează destul de rapid, elementele eruptive se sting fără cicatrice și nu mai revin pe tot parcursul de supraveghere postcurativă. De consemnat, jugularea precipitată a simptomelor bolii, restabilirea rapidă a funcției și structurii membranelor celulare. Rezultatele se definesc prin elaborarea unei abordări complexe față de tratamentul stomatitei herpetice de severitate medie și severă, ceea ce favorizează accelerarea proceselor regenerative, ameliorarea imunității celulare, precum și eliminarea virusului *herpes simplex* din organismul omului. Astfel a fost testat un preparat biologic autohton – BioR în fiole și BioR-gel, indicat în completarea terapiei antivirale cu Valtrex, atât bolnavilor cu afecțe herpetice recrudescențe, cât și celor cu semne de primoinfecție herpetică. Efectele reușite au fost evidente, mai rapide și mai eficiente sub aspectul durabilizării remisiunilor intercritice. Astfel, s-a conchis, că noua formulă se poate indica și ca terapie de moment, și ca terapie preventivă farmacologică eficientă.

Discuții

Terapia infecției cu *herpes virus* încadrează toate rigorile valabile pentru infecțiile virale, când trebuie respectate restricțiile de contaminare și de extincție a infecției, combaterea eficientă a tuturor fenomenelor clinice, care specifică afectarea herpetică, dar și prevenirea cronicizării prin consolidarea rezistenței organismului, care la toți pacienții cu recidive de herpes bucal în scenariu desfășurat, este compromisă obligatoriu. De aceea am considerat oportun să suplimentăm terapia cu BioR, care să consolideze imunitatea antiherpetică specifică.

Lucrarea analizează modalitățile de soluționare medicală, oportună și complexă, a stomatitelor herpetice, apreciind disponibilitatea și eficiența unei formule noi ce combină efectele unui antiviral clasic – valaciclovir (Valtrex) cu cele ale unui nou antiviral de origine naturală – BioR.

Preparatul BioR este indicat bolnavilor din lotul de studiu, în formulă combinată cu un preparat antiviral de forță Valtrex, fiind relevantă, în special operativitatea de soluționare a erupțiilor, cea de amendare a senzațiilor de arsură, prurit și dureri în teritoriul orofacial, care adesea sunt de intensitate remarcabilă în evoluția infecției herpetice.

Reieșind din rezultatele acestui sondaj clinic, specialiștii vor putea miza pe o nouă calitate a tratamentului antiherpetic, care pentru un atac complex și cu mai multă siguranță a remisiunilor îndelungate, a fost suplimentat reușit cu un agent, care combină efecte antivirale și imunotrope demonstrate și în alte situații de teren organic compromis.

Concluzii

1. Fiecare pacient care se prezintă la serviciul de asistență stomatologică cu elemente herpetice necesită să fie informat despre caracterele specifice ale infecției *herpes simplex*, el fiind instruit cum să prevină recidivele și cum se poate suprima aproape definitiv sau pentru un mare interval de viață revenirea maladiei.

2. *Valtrex* se poate administra pacienților cu herpes perioral recidivant nu doar pentru terapia sigură a manifestărilor acute, ci și pentru a preveni reactivarea infecției herpetice, deoarece în combinație cu BioR-gel, asigură consolidarea terenului organic.

3. Administrarea combinată a 500 mg de Valtrex de 2 ori pe zi pe os și a 1 ml de BioR 0,5%, im., inhibă activitatea biologică a virusului herpetic, blocând dezvoltarea lui, previne sigur transmiterea virusului altor persoane și anulează rapid intoxicația organismului, reechilibrează și apoi fortifică imunitatea locală și totală.

4. Metoda de tratament propusă realizează amendarea fenomenelor eruptive în regim consecvent și ireversibil, iar combinația unică de preparate permite inactivarea ADN-ului viral în interiorul celulei și, astfel, reușește suprimarea mecanismelor, care exaltează revenirea bolii.

Bibliografie

- Bacon TH, Levin MG, Learn GG, et al. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clinical microbiol. Review.* 2003;16:114-28.
- Birek C, Fecarra G. The diagnosis and management of oral herpes simplex infection. *Curr. Infect Dis. Rep.* 2006;8(3):181-8.
- Cawson RA, Odell EW. Diseases of the oral mucosa introduction and mucosal infections. In: Cawson's essentials of Oral pathology and oral medicine, eighth edition. Elsevier, Churchill Livingstone. 2008:206-220.
- Femiano F, Gombos F, Scully C. Recurrent herpes labiales: a pilot study of the efficacy of zinc therapy. *J. Oral Pathol Med.* 2008;34(7):423-5.
- Gilbert S, Corey L, Cunningham A, et al. An update on short-course intermittent and prevention therapies for herpes labialis. *Herpes.* 2007; 14(Suppl.1):13A-18A.
- Kolokotronis A, Doumas S. Herpes simplex virus infection, with particular reference to the progression and complications of primary herpetic gingivostomatitis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006;12(3):202-11.
- Lascaris G. Primary Herpetic Gingivostomatitis. Secondary Herpetic Stomatitis. In: Pocket Atlas of Oral Diseases. Second Edition. Stuttgart. New York. 2006;101-135.
- Miller CS, Cunningham LL, Lindroth JE, et al. The efficacy of valacyclovir in preventing recurrent herpes simplex virus infections associated with dental procedures. *J. Am Dent Assoc.* 2004;135(9):1311-8.
- Neville B. Recurrent Herpes labialis. In: Color Atlas of clinical oral pathology. 1991;118.
- Nichifor M. Manifestări clinice orale ale infecției HIV la pacienții aflați sub terapie cu antiretrovirale. *Viața stomatologică*, Bucuresti. 2007;2:29.
- Rabinovich OF, Rabinovich IM, Pinegin BV, et al. Effects of immunomodulating therapy on immune status and the disease course in patients with relapsing herpetic stomatitis. *Stomatologhia (Mosk).* 2004;83(5):20-3.
- Rudic V, Gudumac V, Gulea A, Uncuța Diana, et al. Valorificarea formelor medicamentoase de BioR în stomatologie. *Intellectus.* 2006;4:47-52.
- Sims CR, Thompson K, Chemaly RF, et al. Oral topical cidofovir: novel route of drug delivery in a severely immunosuppressed patient with refractory multidrug-resistant herpes simplex virus infection. *Transpl Infect Dis.* 2007; 9(3):256-9.
- Șpinu C, Bîrca L, Rusu G. Infecția cu Herpes simplex – particularități clinico-epidemiologice de evoluție, diagnostic, tratament, profilaxie (ghid practic). Chișinău. 2006;125. 15. Spruance SL. Pathogenesis of Herpes simplex labialis: Excretion of Virus in the Oral Cavity. *Journal of Clinical Microbiology.* 1984;19(5):675-79.
- Straten NA. Review of Antiviral Therapy for Herpes Labialis. *Arch. Dermatol.* 2001;137:1232-35.
- Singh F, Weinberg JM. Therapeutic options for herpes labialis, I. Oral agents. *Cutis.* 2004;74(1):31-4.
- Thomas E. A complication of primary herpetic gingivostomatitis. *Br. Dent. J.* 2007;14;203(1):33-4.
- Țurcanu A, Rudic V, Dumbrava V. Dinamica concentrației serice a IFN alfa și IFN gama la pacienții cu hepatita virală B și C sub terapia cu BioR. *Buletinul Academiei de Științe a RM. Științe medicale.* 2010; (în curs de apariție).
- Uncuța Diana. Certitudinea și operativitatea diagnosticului citomorfologic al stomatitelor herpetice. *Viața stomatologică.* București. 2007;3:41-45.
- Wu F, Brentgens M. et al. Valacyclovir in the treatment of herpes simplex, herpes zoster and other viral infections. *J. Cutan Med. Surg.* 2003;7:372-381.
- Барер ГМ, Волков ЕА, Гемонов В, и др. Герпетическая инфекция. In: Терапевтическая стоматология. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Часть 3. Москва, 2005;65-67.
- Барер ГМ, Зорян ЕВ, Агапов ВС, и др. Герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта. Противовирусные средства. In: Рациональная терапия в стоматологии. Москва, 2006;79-86.
- Данилевский НФ. Герпетическая инфекция. In: Заболевания слизистой оболочки полости рта. Москва. 2001;76-97.
- Елизарова ВМ, Дроботько ЛН, Страхова СЮ. «Имудон» в медикаментозной терапии острого герпетического стоматита у детей. *Стоматология для всех.* 2000;3:11-12.
- Исаков ВА, Рыбалкин СБ, Романцов МГ. Герпесвирусная инфекция. Рекомендации для врачей. Санкт- Петербург. 2006;94.
- Мельниченко ЭМ. Клиника, лечение, прогнозирование и профилактика рецидивирующего герпетического стоматита. *Здравоохранение Белоруссии.* 1992;6:60-63.

Diana Uncuța, dr., conferențiar

Catedra Stomatologie pediatrică și Pedodontie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. V. Alecsandri, 2

Tel.: 728144, 728114

E-mail: uncutsa@rambler.ru

Recepționat 18.01.2010

Vitamin D as a Prevention Factor in Acute Respiratory Infections

A. Voloc

Pediatrics-Semiology and Child Development Course

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

Abstract

Respiratory diseases are commonly found in children with a vitamin D deficiency. These diseases are caused by a combination of processes resulting from the lack of vitamin D, beginning with poor rib mineralization and thoracic deformations, followed by decreased resistance to infections and delayed differentiation of some pulmonary cell types. The main arguments for the immunomodulatory properties of $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ are: 1) the detection of fermented $25(\text{OH})\text{D}-1\alpha$ -hydroxylase and VDR in immune system cells, 2) the prevention of autoimmune diseases in laboratory animals with the aid of hormone D and its analogues, 3) VDR activation by hormone-D, hindering gene activity and cellular immunity factors such as interleukin 2 (IL-2), coloniosimulator factor granulocyte-macrophage (FCS-GM), and γ -interferon (γ - IFN).

Key words: respiratory tract infections, children, vitamin D.

Витамин D как фактор профилактики острых респираторных инфекций

Респираторные заболевания часто встречаются у детей с дефицитом витамина D. Они представляют собой сочетание процессов, которые, в свою очередь, вызваны недостаточностью витамина D: дефективная минерализация реберного каркаса грудной клетки, а также низкая сопротивляемость инфекциям и задержка дифференциации некоторых типов легочных клеток. Главными аргументами в пользу иммуномодулирующих свойств $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ выступают: 1) обнаружение ферментера $25(\text{OH})\text{D}-1\alpha$ -гидроксилазы и рецепторов к витамину D (РВД) в клетках иммунной системы; 2) предотвращение с помощью гормона D и его аналогов аутоиммунных заболеваний у лабораторных животных; 3) активация гормоном D РВД затормаживает активность генов и клеточных факторов иммунитета, таких как интерлейкин-2 (ИЛ-2), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), γ -интерферон (γ - ИНФ).

Ключевые слова: респираторные инфекции, дети, витамин D.

Respiratory diseases are common in children with vitamin D deficiency. They result from a combination of processes caused by the lack of vitamin D: beginning with poor rib mineralization and thoracic deformations, and followed by decreased resistance to infections and delayed differentiation of some pulmonary cell types. The basis of $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ effect on the immune system is represented by its impact on white blood cells growth and differentiation [1-5]. Many years ago it was established that the development of carential rickets is accompanied by a decreased immune response and a high rate of pulmonary diseases [6, 7]. Scientific evidence-based explanations of this phenomenon have started to be given only recently [8, 9, 10, 11-14].

Some studies have established that the number of hematopoietic stem cells in the bone marrow of vitamin D-loaded and depleted rats was twice as low as in the vitamin D-deficient group [1]. These data suggest that vitamin D is essential for stem-cell differentiation during embryonic development. Vitamin D deficiency in chickens is manifested by a functional decrease in B and T lymphocytes and monocytes' activity. Protein $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ receptors have been found in thymus lymphocytes [15], in pulmonary monocyte-macrophage series cells [16], in bone marrow cells, in activated monocytes-macrophages and in lymphocytes. $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ regulates the proliferation, differentiation and function of myeloid cells through the VDR.

Extensive in vitro studies have analyzed the effects of $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in human HL-60 leukemic cells. These cells express a large number of receptors to $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (more than 4 000 copies in one cell). It was proven that the hor-

mone stimulates rapid maturation of macrophages-like cells [17]. This process is accompanied by an inhibition of cell proliferation and by the amplification of phagocytic activity. The stimulation of macrophages differentiation under the influence of $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ is observed in vivo in rats [2]. 1.25 -dihydroxvitamin D₃ increases the number of alveolar macrophages both by directly influencing the processes of precursor cells differentiation, and by stimulating the development of splenic cells. The cultures of splenic cells show that approximately 90% of cells 3 days after 1.25 -dihydroxvitamin D₃ administration transform into macrophages with a degree of maturation directly correlated to the hormone dose.

Aside from being target cells for $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$, macrophages express $25(\text{OH})\text{D}-1$ -hydroxylase activity. Macrophages from pulmonary alveoli in humans produce $3\text{H}-1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ when cultivated with a $3\text{H}-25\text{OHD}_3$ marked substrate [4]. The activity of 1-hydroxylase increases rapidly under the influence of interferon and is in direct relation with its dose. Both an increase in the number of macrophages and in their antibacterial function occur, representing an important therapeutic factor. This mechanism encountered locally in macrophages helps the $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ enhance the human monocyte/macrophage capacity to inhibit the growth of tuberculosis mycobacteria in vitro [18]. In addition, activated T-lymphocytes from patients with tuberculosis contribute to the local production of $1.25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ [19]. This explains in part the well-known examples of the beneficial effects of vitamin D₃ in the treatment of tuberculosis as well as the hypercalcemia encountered in 10%-20% of the patients with tuberculosis or granulomatous diseases such as sarcoidosis.

Interleukin 2, the production of which is controlled by $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$, modulates the transformation of macrophages in mononuclear giant cells – osteoclasts [2]. This transformation is accompanied by the loss of receptors for $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Thus, the receptor disappears completely in the last stage of monocyte-macrophage-osteoclast cell line differentiation, and $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ loses its influence on osteoclasts [20].

$1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ promotes the differentiation of hematopoietic and monocyte-macrophages cell lines. The first experiments carried out in 1983-1984 have shown its positive effect on differentiation of promyelocytic leukemic cell lines (HL-60 line) into macrophage type cells. These in vitro results have since been amply confirmed and extended to the identification of multiple effects on the normal lines of circulating monocytes-macrophages. Thus, $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ promotes monocytes differentiation into macrophages and the fusion of these cells to give rise to multinucleated cells. It controls the proliferation and recruitment of these cells in regulating lymphocyte and monocyte production of growth factors, such as IL-3 and GM-CSF. Finally, it increases the ability of adhesion, phagocytosis, bactericidal activity and antitumoral cytotoxicity of these cells.

Inversely, $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ appears to be able to play an immunosuppressive role. It first decreases the ability of monocytes-macrophages to activate T cells. This effect requires the presence of IL-4, and has at least three known effects. Vitamin D inhibits the differentiation and maturation of dendritic cells of a monocytic origin into antigen presenting cells. It increases the ability of spontaneous mature cells apoptosis. Finally, it decreases the expression of HLA class II and protein B7.2 molecules by these cells, a costimulator of major histocompatibility complexes recognition by T lymphocytes. It also decreases the secretion of IL-12 by antigen presenting cells, which is a Th1 cells activating cytokine. These effects lead to the recruitment of less responding, less specific and less gamma-interferon secreting T cells.

$1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ also directly acts on lymphocytes by decreasing the production of immunoglobulins by B cells, by reducing the proliferation of CD4+ and CD8+ T lymphocytes, by reducing the production and function of cytotoxic killer cells ("Natural Killer" NK, and Cytotoxic T lymphocytes, CTL), and by modulating the immunosuppressive activity of T lymphocytes. In regards to T cells, its action is exerted preferentially on Th1 helper cells and mainly on their ability to secrete IL-2 and gamma-interferon, which decreases.

Chronic administration of $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and of some analogs decreases the level of circulating IL-2 and IgG immunoglobulins without modifying the number and repartition of circulating lymphocytes subtypes, or of leukocytes and platelets.

The clinical observations of an altered resistance to infectious disorders in carential rickets have been reported long before the modern conception of rickets physiopathology and vitamin D metabolites action was defined [18]. The main arguments are the increased receptivity to acute respiratory infections in breastfed infants with rickets, the permanent identification of pathological manifestations of rickets in

children who have died within the first year of life, and the lower values of these indices if specific ante- and postnatal preventive measures with adequate doses of vitamin D have been undertaken.

Clinical epidemiology in frequently ill children from the Republic of Moldova has demonstrated the presence of rickets in all these children. The majority of children with signs of rickets had frequent episodes of acute respiratory diseases and relapsing forms of pneumonia with a subacute evolution. The description of the flourishing rickets includes data on a reduced resistance to infections, possible association with carential anemia, as well as the notion of rachitic lung. The term "rachitic lung" includes a group of anatomic and functional changes related to rickets, which aggravate dyspnea in respiratory pathologies following intrication of infectious and rachitic factors. Rickets has a primordial mechanical action, impairing the respiratory dynamics, while the osseous factor (extreme softening of costal arches, with rib cupping and flaring, forming the "rachitic rosary"), as well as the muscular factor (rachitic muscular hypotony) impair the respiratory kinetics. Rachitic bronchomalacia and reduced resistance to infections are additional pathological conditions characteristic of rachitic lung. Vitamin D deficiency and hypocalcaemia are accompanied by a significant decrease in sialic acids level, which inhibit the neuraminidase of bacterial and viral agents; it is also manifested through an impaired monocyte/macrophage activity, phagocytosis, pinocytosis, membrane channels function following a reduced activity of 3.5-cAMP [12, 13].

Thus $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ acts as one of the main regulators of calcium metabolism both at the cellular level and in the body as a whole, having a severe impact on an infant's immune system strengthening against infectious agents, and, specifically, against acute respiratory infections.

Bibliography

1. Wientroub S, Hagen MP, Reddi AH. Reduction of hematopoietic stem cells and adaptive increase in cell cycle rate in rickets. *Amer J Physiol.* 1982;243:303-306.
2. Abe E, Miyaura C, Tanka H, et al. $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃ promotes function of mouse alveolar macrophages both by a direct mechanism and by spleen cell - mediated indirect mechanism. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1983;80:5583-5587.
3. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, et al. Specific high affinity receptors for $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: Presence in monocytes and introduction in T lymphocytes following action. *J Clin Endocrin Metab.* 1983;57:1308-1311.
4. Koefler HP, Reichel H, Bishop JE, et al. γ -interferon stimulates production of $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃ by normal human macrophages. *Biochem Biophys Research Communications.* 1985;127:596-603.
5. Rook GAW, Steele J. Macrophage regulation of vitamin D₃ metabolite. *Nature.* 1987;326:21-22.
6. Provvedini DM, Manolagas SC. $1,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ receptor distribution and effects in subpopulations of normal human T lymphocytes. *J Clin Endocrin Metab.* 1989;68:774-777.
7. Chesney RW. Vitamin D deficiency and rickets. *Ind J Pediatr.* 1988;55(4): 504-511.
8. Claesson BA, Trollfors B, Brodin IE. Etiology of community-acquired pneumonia in children based on antibody responses to bacterial and viral antigens. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8:856-862.
9. Holick M, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. 2006;106-114.

10. Voloc A, Moroşanu L, Rusnac T, et al. Rahitismul - fiziopatologie, tablou clinic și paraclinic, diagnostic diferențial, principii de tratament. In: Voloc A, Țurea V. Dezvoltarea copilului în maladiile nutriționale. Chişinău. 2007;190-219.
11. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* 2003;89:552-572.
12. Антипкин ЮГ. Патогенетические особенности нарушений регуляции кальций-фосфорного гомеостаза при рахите, современные аспекты его классификации, профилактики и лечения: дисс. докт. мед. наук. М., 1990;360.
13. Хайсам АС. Использование витамина D для коррекции иммунологических нарушений у детей раннего возраста, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями: дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Киев. 1992.
14. Омельченко ЛИ, Антипкин ЮГ, Служкин ИИ. И др. Комплексная коррекция иммунологических нарушений у часто болеющих детей с включением витамина D. *Педиатрия, акушерство и гинекология.* 1992;2:28-29.
15. Таточенко ВК. Бронхиты у детей (пособие для врачей). М., 2004;5-18.
16. Pizas JE, Turner RT, Hawaed GA, et al. Cell isolated from embryonic intestinal syntesiezes 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 24,25- dihydroxyvitamin D3 in culture. *Endocrinology.* 1983;112:378-380.
17. Tanaka Y, Frank H, De Luca HF. Biological Activity of 1,25 - dihydroxyvitamin D3 directly induced fusion of alveolar macrophages by mechanism involving RNA and protein synthesis. *FEBS Letters.* 1984;174:61-65.
18. Mangelsdorf DJ, Koeffler HP, Donaldson CA, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 - induced differentiation in human promyelocytic leukemia cell like (HL - 60); receptor - mediated maturation to macrophage - like cells. *J Cell Biol.* 1984;98:354-358.
19. Cadranel J, Garabedian M, Milleron B, et al. 1,25(OH)2D2 production by T lymphocytes and alveolar macrophages recovered by lavage from normocalcemic patients with tuberculosis. *J Clin Invest.* 1990;85(5):1588-1593.
20. Хачанова НВ, Шварц ГЯ, Демина ТЛ. Рассеянный склероз, остеопороз и витамин D. *Неврологический журнал.* 2006;4:43-47.

Corresponding author

Alexandru Voloc, M.D., Ph.D., Associate Professor
Pediatrics-Semiology and Child Development Course
Nicolae Testimianu State Medical and Pharmaceutical University
7, S. Lazo Street, Chisinau, MD-2004
Tel.: 373 22 513795
E-mail: alexandru.voloc@gmail.com

Manuscript received December 30, 2009; manuscript revised March 22, 2010

The False Positive Reactions for Syphilis as a Problem in Medical Practice

O. Tabuica

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

Abstract

This paper presents the primary causes of false positive reactions for syphilis and describes clinical cases of patients with false-positive serological reactions. The data suggest that positive reactions to either the nontreponemal or the treponemal test do not always indicate the presence of syphilis.

Keywords: syphilis, false positive serologic reactions to syphilis, immunoblotting.

Ложноположительные реакции на сифилис – проблема в медицинской практике

В работе рассмотрены основные причины ложноположительных реакций на сифилис (ЛППРС) и представлено описание клинических случаев острых ЛППРС у пациентов с различными заболеваниями. На основании собственных данных высказывается мнение, что положительные трепонемные и нетрепонемные реакции не всегда свидетельствуют о наличии сифилиса.

Ключевые слова: сифилис, ложноположительные реакции на сифилис, иммуноблотинг.

In the Republic of Moldova, syphilis is still a great public health problem. The World Health Organization estimates that there are approximately 12 million new cases of syphilis in adults worldwide. The vast majority of these are seen in developing nations, but an increase in new cases has also been noted in Eastern Europe since the dissolution of the Soviet Union.

Laboratorial diagnosis of syphilis is crucial to the epidemiological and diagnostic evaluation of the disease. Syphilis has several clinical manifestations, making laboratory testing a very important aspect of diagnosis. Despite several advan-

ces in key areas, the management of patients with syphilis remains difficult and controversial (8, 10). In the Republic of Moldova, many unsuspected cases are discovered by laboratory testing.

The serologic detection of specific antibodies to *T. pallidum* is of particular importance in the diagnosis of syphilis, since the natural course of the infection is characterized by periods of latency. Latent syphilis can only be diagnosed by serological tests. In fact, in the Republic of Moldova the majority of syphilis cases are identified at the latent stage by serological tests (55%). The etiological agent, *Treponema*

pallidum, cannot be cultured, and there is no single optimal alternative test.

The complexity of syphilis serology means that the services of reference laboratories and clinical experts are often needed. Therefore, the laboratorial diagnosis is performed mainly by serological tests, which are divided into nontreponemal tests for screening and treponemal tests for confirmation. The nontreponemal tests include the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), RPR (Rapid plasma reagin) which is useful for screening and evaluation of treatment responses.

Treponemal tests are used to confirm the diagnosis and include hemagglutination assay (TPHA), fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS) as well as enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and to detect specific anti-treponemal antibodies. All nontreponemal tests measure both immunoglobulin IgG and IgM antiphospholipid antibodies, formed by the host in response to lipoidal material released by damaged host cells early in infection, and lipids from the cell surfaces of the treponem itself. All treponemal tests use *Tr. pallidum* or its components as the antigen. If lesion exudate or tissue is available, direct examination is performed, followed by a nontreponemal serology test. A reactive nontreponemal test is then confirmed by a treponemal test. A confirmed serological test result is indicative of the presence of treponemal antibodies but does not indicate the stage of disease, and depending on the test, it may not differentiate between past and current infection. The sensitivity and specificity of serological tests vary depending on the type of test and stage of the disease.

All of the serologic tests for syphilis have been shown to possibly give false results when several different conditions are present: other spirochetal diseases, autoimmune disorders or human immunodeficiency virus infection. Consequently, the use of a single method is considered insufficient to achieve the best diagnostic performance, and the quest for new, simple, reliable and money-saving diagnostic methods continues. In theory, a confirmatory serologic test should have at least equivalent sensitivity, but greater specificity, than the screening test that uses a different methodology (4, 11).

Nontreponemal tests are widely available, rapid, inexpensive and are necessary for determining the efficacy of treatment or confirming the reinfection. There are, however, a number of limitations associated with nontreponemal tests:

- First, they lack sensitivity in late stage of infection: 30% of patients with late latent or late active syphilis will show a non-reactive result.
- Secondly, 1-2% of patients with secondary syphilis exhibit a prozone reaction. Prozone occurs when an excess of antibody in undiluted serum inhibits flocculation with the antigen, giving rise to weakly reactive, atypical or occasionally false negative results.
- Finally, antibodies detected by nontreponemal tests are not only produced as a consequence of treponemal infection, but also in response to other conditions where tissue damage occurs.

Because nonspecific or false-positive reactions occur with the nontreponemal tests, usually as a result of damage to the host's tissue by infection, immunization or autoimmune disease, the search for a specific serologic test for syphilis continues. The incidence of false-positive reactions depends on the test used and the population studied (1, 4). Therefore, false-positive nontreponemal test reactions can have multiple causes, their incidence is generally 1% to 3% (6, 8). The rate of false-positive tests during pregnancy is greater than that seen in the general population. Additionally, as many as 28% of positive RPR results in pregnant women are biological false positives (13). It is also about 10% higher among intravenous drug users. The interpretation of the results of the nontreponemal tests depends on the population being tested. The predictive value of the nontreponemal tests is increased when combined with a reactive treponemal test. Therefore, when the nontreponemal tests are used as screening tests in a low-risk population, all reactive results should be confirmed with a treponemal test. In some low-risk populations, every reactive result may be a false-positive result (12).

False-positive reactions occurring with the nontreponemal tests can be divided into two groups: those that are acute false-positive reactions of <6 months in duration and those that are chronic false-positive reactions that persist for >6 months (8, 9). Acute false-positive nontreponemal reactions have been associated with hepatitis, infectious mononucleosis, viral pneumonia, chicken pox, measles, other viral infections, malaria, immunizations, pregnancy, tuberculosis, Lyme disease, neoplasm, HIV infection and laboratory or technical error (4, 5, 8).

Chronic false-positive reactions have been associated with connective tissue diseases, such as systemic lupus erythematosus or diseases associated with immunoglobulin abnormalities, which are more common in women; thus, chronic false-positive reactions are more common in women than in men. Other conditions associated with chronic false-positive reactions are narcotic addiction, aging, leprosy and malignancy. Generally, up to 90% of false-positive reactions have a titer of less than 1:8, and reactive nontreponemal tests with titers less than 1:8 and subsequent nonreactive treponemal tests are considered to be biological false-positive reactions.

The titer of false-positive reactions is usually low, but on rare occasions it can be extremely high; therefore, the quantitative titer cannot be used to differentiate between a false-positive reaction and syphilis. This is especially true for persons who inject illegal drugs. More than 10% of intravenous drug users have false positive test results with titers less than 1:8. Chronic false-positive reactions persist for more than six months and are often associated with autoimmune disorders and chronic inflammatory conditions (4, 6, 8, 11).

The problem is complicated because false-positive reactions can also occur with treponemal tests.

The specificity of the FTA-abs (fluorescent treponemal antibody) is also poorer than that of the other treponemal tests.

Approximately 1-2% of the normal population will show a false positive FTA-abs result. False positives have also been

reported with narcotic addiction, autoimmune haemolytic anaemia, some viral infections and in the elderly (5).

The TPHA test is highly sensitive in all stages of the disease except, possibly, in early primary syphilis. It also has very high specificity with as few as 1.5% false positives. These false positives have been reported in some patients with infectious mononucleosis, connective tissue diseases, leprosy and with intravenous drug use. The EIA can be false positive in LES, neoplasms, leprosy, rheumatoid arthritis. The non-recognition of serological false-positive tests for syphilis may have negative prognostic and social implications. Therefore, careful clinical interpretation of test results and other evidence is necessary for proper diagnosis. Significant research advances in recent years have influenced the management of patients with syphilis.

The ideal test for syphilis should have both high sensitivity and specificity, be suitable for monitoring response to treatment, give a negative result after adequate therapy and also give a clear indication of reinfection. Unfortunately, such a test does not exist. Instead a combination of tests must be used (14). Technological advances have resulted in improved serodiagnostic tools for syphilis.

The Western blot (WB) method has been used for the past 15 years to investigate the immune response to individual *Treponema pallidum* antigens in sera from experimentally infected animals and from humans with naturally occurring syphilis.

Immunoblotting allows for the detection of antibodies to individual proteins. In the Treponemal Western blot, solubilized *T. pallidum* proteins are separated by gel-electrophoresis according to their molecular size. The separated proteins are then transferred onto a nitrocellulose membrane which is dried and cut into strips. After incubating the strips with patient's serum, antigen-antibody complexes are visualized by adding enzyme-conjugated anti-human globulin followed by substrate, which causes a color reaction. It is generally agreed that detection of antibodies to immunodeterminants with molecular masses of 15, 17, 44.5 and 47kDa are diagnostic for acquired syphilis (3, 9, 14). A recent development is the use of recombinant antigens instead of fractionated proteins. The use of recombinant antigens could avoid the difficulties in purifying specific *T. pallidum* proteins due to the complex antigenic structure of this spirochete, and it has the potential to increase the specificity of serologic investigations (3, 7, 9).

Currently the Treponemal Western Blot Test is a confirmation test for syphilis. It is not intended to be used for routine confirmation, but is reserved for situations where the clinical picture and other serological test results do not give a clear status of infection. The western blot has highest specificity and sensibility in all stage of syphilis (2, 7, 9). The IgG immunoblot using recombinant antigen is recommended as supplementary confirmatory test when a positive EIA screening test is not confirmed by the TPPA (TPHA) test or when a positive TPPA (TPHA) screening test is not confirmed by the EIA test (2).

Finally, we would like to present our cases of personal medical practice.

Patient N., 71 years old, is suffering from hepatitis C, hepatitis B and rheumatoid arthritis. He had no evidence of clinical symptoms or history of syphilis. His wife's serological studies for syphilis were negative. He had the RMP 1:8 titer, EIA weakly reactive, TPHA 1:80, WB negative. We diagnosed the false-positive test for syphilis in this patient.

Patient K., 20 years old, virgin, is suffering from rheumatism. He had no evidence of clinical symptoms or history of syphilis. He had RW 4+ 1:5 titer, RMP1:3 titer, TPHA 1:80, WB negative, ELISA negative. We diagnosed the false-positive test for syphilis in this patient.

Patient W., 53 years old, is suffering from prostate cancer with metastasis. His wife's serological studies for syphilis were negative. He had no evidence of clinical symptoms or history of syphilis. RMP 4+ 1:3 titer, RW 4+ 1:10, TPHA and EIA weakly positive. We diagnosed the false-positive test for syphilis in this patient.

Patient R., 24 years old, is pregnant, suffering from hepatitis B and genital herpes. Her husband's serological studies for syphilis were negative. He had no evidence of clinical symptoms or history of syphilis. Serological tests: RW3+, RMP3+, TPHA negative, EIA reactive, WB negative. We diagnosed the false-positive test for syphilis in this patient.

Patient Z., 49 years old, suffering from diabetes, chronic renal insufficiency and is on hemodialysis. He had no evidence of clinical symptoms or history of syphilis. His wife's serological studies for syphilis were negative. Serological results: RW4+ 1:10, RMP 4+1:4, TPHA, EIA reactive, WB negative. We diagnosed the false-positive test for syphilis in this patient.

Patient X., 35 years old, is suffering from Lyme disease. He had no evidence of clinical symptoms or history of syphilis. His sexual partner's serological studies for syphilis were negative. Serological tests results: RW 4+1:10, RMP4+1:4, EIA, TPHA reactive, WB negative, Lyme test titer positive. We diagnosed the false-positive test for syphilis in this patient.

In conclusion, serologic tests provide only indirect evidence of syphilis and may be reactive in the absence of clinical, historical or epidemiologic evidence of syphilis, and are, therefore, very important for the laboratory diagnosis to be as reliable as possible. We can conclude that many of the false-positive reactions can be resolved using the Western-blot assay and its use can improve the reliability of syphilis serology.

Bibliography

1. Egglestone SI, Turner AJ. Working Group. Serological diagnosis of syphilis. *Communicable Disease Public Health*. 2000;3:158-162.
2. French P, Gomberg M, Janier M, et al. European Guidelines on the Management of Syphilis, 2008.
3. Hagedorn H-J, Kraminer-Hagedorn A, De Bosschere K, et al. Evaluation of INNO-LIA Syphilis Assay as a Confirmatory Test for Syphilis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;3(40):973-978.
4. LaFond RE, Lukehart SA. Biological Basis for Syphilis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2006;19(1):29-49.
5. Larsen SA, Pope V, Johnson RE, et al. A Manual of Tests for Syphilis. Washington DC: American Public Health Association. 1998.
6. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clinical Microbiology Reviews*. 1995;8:1-21.

7. Moyes A, Seagar L, McMillan A. Novel recombinant antigen enzyme immunoassay for serological diagnosis of syphilis. *J. Clin Microbiol.* 1998;36:913-917.
8. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16(1):45-51.
9. Sambri V, Marangoni A, Eyer C, et al. Western immunoblotting with five *Treponema pallidum* recombinant antigens for serologic diagnosis of syphilis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8:534-9.
10. Stoner B. Clinical Current Controversies in the Management of Adult Syphilis. *Infectious Diseases.* 2007;44:S130-S146
11. Wicher K, Horowitz HW, Wicher V. Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium. *Microbes Infect.* 1999;1:1035-49.
12. Young H. Syphilis serology. *Dermatol Clin.* 1998;16:691-8.
13. Peeling RW; Ye Htun. STI Surveillance, Department of HIV/AIDS, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Corresponding author
Oleg Tabuica, postgraduate student
 Department of Dermatovenereology
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 6, Costiujeni str., Chisinau
 Republic of Moldova
 Tel.: (37322) 794121
 E-mail: tabuica_oleg@yahoo.com

Manuscript received November 23, 2009; revised manuscript March 15, 2010

Neurological Disorders Associated with Polycystic Ovary Syndrome

V. Cozac¹, N. Corolicova²

Department of Neurology¹ and Department of Obstetrics and Gynecology²
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova

Abstract

This article presents a general analysis of contemporary data on the correlation between polycystic ovarian syndrome (SOPC) and neurological diseases. The most frequent neurological disorder associated with SOPC is epilepsy, which is a serious health problem. Data show a higher frequency of SOPC in women suffering from epilepsy, and some of the authors link this phenomenon to the adverse effects of treatments with valproic acid. Other the neurological diseases associated with SOPC also include non-convulsive disorders.

Key words: polycystic ovarian syndrome, epilepsy, neurological disorders.

Неврологические нарушения при синдроме поликистозных яичников

Дан анализ современных представлений о взаимосвязи синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и патологий нервной системы. Частота сочетания СПКЯ и неврологических нарушений представлена, в первую очередь, эпилепсией при СПКЯ, что является актуальной медицинской проблемой. Имеются данные о повышении частоты СПКЯ у женщин больных эпилепсией, причем ряд авторов связывают этот феномен с применением препаратов вальпроевой кислоты. Среди неврологических патологий, сочетающихся с СПКЯ, встречаются также и бессудорожные нарушения.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, эпилепсия, неврологические нарушения.

Introduction

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) was originally reported by Stein and Leventhal in 1935 when they studied a group of women suffering from amenorrhea, infertility, enlarged polycystic ovaries and hirsutism. Most women who suffer from this condition experience infrequent or irregular menstrual cycles.

Polycystic ovary syndrome is an endocrine disorder that affects between 5% and 15% of all women of reproductive age [1]. It occurs among all races and nationalities, and is a leading cause in 73% of women with anovulatory infertility [2, 3]. The majority of specialists consider PCOS a heterogenous pathology, whose principle features are obesity, anovulation, acne and excessive amounts or effects of androgenic hormones. The symptoms and severity of the syndrome vary greatly among women. Insulin resistance, diabetes and obesity are

all strongly correlated with PCOS, although the causes are still disputable.

Other names for this syndrome include polycystic ovary disease (PCOD), functional ovarian hyperandrogenism, Stein-Leventhal syndrome (original name, not widely used in modern literature), ovarian hyperthecosis and sclerocystic ovary syndrome.

Common symptoms of PCOS include:

- Oligomenorrhea, amenorrhea
- Infertility
- Hirsutism
- Hair loss
- Acne vulgaris
- Seborrhoeic dermatitis
- Obesity or weight gain
- Deepening of voice

Mild symptoms of hyperandrogenism, such as acne or hyperseborrhea, are frequent in adolescent girls and are often associated with irregular menstrual cycles. In most instances, these symptoms are transient and only reflect the immaturity of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis during the first years following menarche [4].

The heterogeneity in the signs and symptoms of PCOS has led to considerable controversy in this area due to the difficulty in establishing a uniformly accepted definition of PCOS. What is clear, however, is that women with the disorder do not ovulate in a predictable manner and women with PCOS also produce excessive quantities of androgens (particularly testosterone). Polycystic ovaries are not present in all women diagnosed with PCOS. Also, many women with regular menstrual periods and normal levels of testosterone have cystic ovaries.

Two definitions are commonly used to describe the pathology:

1) The National Institutes of Health (NIH 1990) criteria for PCOS require both:

- a) the presence of ovulatory dysfunction;
- b) clinical and/or biochemical evidence of hyperandrogenism with exclusion of other endocrinopathies [5].

2) The revised European Society of Human Reproduction and Embryology (Rotterdam 2003) criteria for PCOS require 2 out of 3 symptoms mentioned below:

- a) oligoovulation and/or anovulation;
- b) clinical and/or biochemical evidence of hyperandrogenism;
- c) polycystic ovaries and exclusion of other endocrinopathies [6].

The Rotterdam definition is wider and includes many more patients; notably, patients without androgen excess are included whereas in the NIH 1990 definition androgen excess is a prerequisite [6].

PCOS is traditionally divided in Russian and ex-Soviet scientific literature into "primary," which manifests in puberty and is considered a separate nosological form, and "secondary," which develops due to different endocrinopathies (adrenogenital, metabolic, Cushing's syndrome etc.) [7].

Several metabolic abnormalities are characteristic of PCOS. Impaired glucose tolerance, as evidence of insulin resistance, is present in about 31% to 35% of women with PCOS and can occur in both lean and obese women. In contrast, insulin resistance occurs in about 8% of the general population [8]. Further, hyperinsulinemia resulting from insulin resistance perpetuates the development of PCOS. Insulin inhibits hepatic production of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and testosterone-binding globulin. The free fraction of both IGFBP-1 and testosterone, therefore, will be increased, but this is only part of the cascade of events. Insulin and IGFBP-1 both stimulate thecal androgen production; therefore, the net effect of hyperinsulinemia is higher androgen production in the ovary as well as a greater bioactive fraction of androgen [8].

Another key hormonal feature of PCOS is elevated luteinizing hormone (LH) secretion from the pituitary and an

increased ratio of LH to follicle-stimulating hormone (FSH). LH stimulates ovarian steroidogenesis, and an elevated LH-to-FSH ratio will produce follicles that do not fully mature, but instead become numerous and cystic. Immature follicles are deficient in aromatase, the enzyme that produces estrogen in the ovary by converting it from its precursor, testosterone. In this manner, the PCOS ovarian follicle manufactures primarily androgens. The abnormality is reinforced further by the conversion of androgen to estrogen by aromatase in the periphery, which results in elevated circulating estrogens that feed back to the pituitary and disrupt normal LH secretion [7].

Among the variety of clinical manifestations and pathophysiology of PCOS, the correlation to neurological disorders is an issue worthy of further investigation. Most reports given in this regard have discussed an interrelation between PCOS and epilepsy, which is a serious health problem.

PCOS and Epilepsy

The correlation between PCOS and epilepsy has been reported by many authors during recent decades [9]. Previous studies have described an association between epilepsy and features of the polycystic ovarian syndrome (PCOS) among women receiving treatment with antiepileptic drugs (AEDs), including valproic acid (VPA) [10]. This association with PCOS has been attributed to epilepsy itself by some investigators [11], and to the use of VPA by others [10].

Table 1

Association between epilepsy and PCOS

Study	No.	No. (%) with PCOS	Odds ratio	95% CI	P
Herzog et al., 1986	50	10 (20%)	3.4	1.2-9.1	0.01
Bilo et al., 1988	20	3 (15%)	2.4	0.4-10.1	0.18
Isojarvi et al., 1993	2381	3 (3.1%)	0.4	0.1-1.6	0.28
		to	to	to	
		7 (7.1%) ²	1.1	0.3-3.0	1.1
Bauer et al., 2000	93	6 (6.5%)	0.9	0.3-2.8	1.0
Bilo et al., 2001	50	13 (26%)	4.8	1.9-12.2	<0.001

Note: Odds ratios, 95% confidence intervals (95% CI), and two-sided Fisher's exact test are used to compare prevalence of PCOS in each study with the maximum estimated community prevalence of 6.8% (13 of 192 women).

¹Ninety-eight women of 238 total subjects had complete evaluation for PCOS (31 VPA, 49 carbamazepine, 18 clonazepam, phenobarbital, clonazepam and/or carbamazepine).

²The proportion with PCOS calculated from data available on 98 women for whom menstrual cycle irregularity (n = 47), hirsutism (n = 4), and menstrual irregularity with hyperandrogenemia (n = 3) was reported. The range is reported because it is unclear whether women with hirsutism were the same as those with menstrual irregularity and hyperandrogenemia.

The percentage of women reported in each study to have PCOS varies widely because different researchers have used different definitions of the syndrome and have studied different groups. Estimates range from as low as 3.1% to as high as 26% of all women in the studies (Table 1) [12, 13,

14, 15, 16]. This information is derived from a total of five clinical case series involving between 20 and 238 premenopausal women receiving outpatient care in epilepsy centers in the United States [13], Italy [14, 16], Germany [15] and Finland [12]. In population-based studies, PCOS has been estimated to occur in 4.0–6.8% of premenopausal women [10, 11]. The prevalence of PCOS in epileptic populations was elevated in three of five studies when compared to the maximum predicted community prevalence of 6.8% (Table 1) [13],[14] and significantly so in two studies, including the study by Bilo et al. [16].

Thus, reproductive endocrine disorders, such as PCOS, are common in women with epilepsy [10], however, there is uncertainty as to whether it is epilepsy or its treatment that predisposes them to PCOS. Both epilepsy and antiepileptic drugs (AEDs) can have an effect on the feedback loop of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis, which controls the synthesis and concentrations of sex hormones [17].

An examination of the reports, mentioned above, and other clinical series reveals significant disagreement among them in their conclusions about the association between epilepsy and PCOS. Several factors may explain the discrepancy in the findings. The studies are all relatively small, permitting chance observations and selection bias to exert substantial effects. The referral pattern for each of the epilepsy clinics in which studies were conducted may differ such that some may over-represent women with reproductive-endocrine disorders. In addition, the type of epilepsy (generalized, focal), the location of seizure focus (temporal lobe, extra-temporal) and the responsiveness to therapy of study subjects varies among the clinical reports. Associations between PCOS and generalized epilepsy [13], temporal-lobe epilepsy [12], and no specific epilepsy type or seizure focus location [12, 16] have been reported. Moreover, the frequency of use of specific AEDs and the proportion of women receiving no treatment for their epilepsy varies substantially among the clinical reports. If an association of epilepsy with PCOS is mediated or caused by one or more AEDs, the number of subjects receiving that medication must be large enough to permit accurate analysis. Finally, personal characteristics of study subjects that may modulate the relationship between epilepsy and PCOS—such as ethnicity and body weight—vary markedly among the clinical reports.

In another study, the same group (Herzog et al.) found that there was a significant difference between the EEG laterality distributions associated with polycystic ovarian syndrome and those associated with hypogonadotropic hypogonadism [18]. Patients with PCOS and untreated temporal lobe epilepsy had predominantly left-sided interictal epileptiform discharges in the EEG. This distribution differed significantly from that of women with epilepsy who had no reproductive endocrine disorders. The fact that PCOS appears to be more frequent with left-sided than with right-sided unilateral temporal lobe epileptogenic discharges would also suggest that epilepsy induces PCOS [19].

Features of PCOS Associated with Valproate

An alternative explanation for the association between epilepsy and PCOS, is that PCOS is induced by use of VPA [19]. Several studies have been conducted in order to determine the effects, if any, of AEDs on endocrine disorders. Scandinavian studies have suggested that there is a possible link between valproate and PCOS [12],[20],[21]; however, the impact of AEDs on endocrine disorders is debated. In 1993, Isojarvi et al. [12] reported the first association between valproate and cystic ovaries. The authors stated that nearly half of the 28 women treated with valproate monotherapy for epilepsy had amenorrhea, oligomenorrhea, or prolonged menstrual cycles, compared with 19% of the 120 women taking Carbamazepine monotherapy. The presence of menstrual disturbances was associated with elevated free testosterone in women taking valproate alone or valproate plus Carbamazepine. Forty-three percent of women receiving valproate alone had PCOS, compared with 22% of women taking Carbamazepine alone. This study does not clearly differentiate between the possibility of an effect of valproate administration and the effects of epilepsy itself on menstrual disturbances or elevated free testosterone. However, it is supportive of an association between valproate administration and cystic ovaries. In 1996, a second report from the same group demonstrated that 11 of 22 obese women with epilepsy, taking valproate, had insulin resistance and elevated androgen levels [20].

The results of Isojarvi et al. have been widely publicised. However, they are not supported by the results of two recent studies [22],[23]. Bauer et al. [22] conducted a prospective study in 93 women with partial epilepsy in order to determine whether PCOS is a common finding in women treated with AEDs. In this study the incidence of PCOS in patients treated with valproate monotherapy (11.1%) was similar to that for patients treated with Carbamazepine (10%) and also to that in patients receiving no medication (10.5%). This suggests that the manifestation of PCOS in women with focal epilepsy is not related to the administration of either valproate or Carbamazepine [22]. In another study investigating the effects of valproate, Phenobarbital and Carbamazepine on sex hormones and luteal function, Murialdo et al.[23] found that the prevalence of PCOS did not differ significantly between treatment groups.

The theory that VPA induced weight gain leads to increased insulin resistance with consequent hyperinsulinemia, and finally PCOS, does not explain why PCOS and/or hyperandrogenism was also high in lean VPA-treated patients. In an editorial comment on this study, Herzog [19] proposed that epilepsy may induce PCOS and that PCOS is treated by enzyme-inducing AEDs, but not by valproate, which is an enzyme-inhibiting AED. By inducing hepatic enzymes that reduce biologically active testosterone in the serum and by increasing the binding and metabolism of testosterone, some AEDs may inadvertently treat hyperandrogenism and thus PCOS, while valproate therapy may not. SHBG is uniformly elevated by chronic treatment with Phenytoin, Carbamazepine, Primidone and Phenobarbitone, but not with valproate [23]. Weight gain is a well-known side effect of valproate,

but it is not a primary diagnostic feature of PCOS. Insulin resistance can be produced by weight gain itself; however, it is present as an independent endocrine dysfunction in both obese and lean women with PCOS. It is unknown whether valproate is associated with insulin resistance in patients who do not gain weight while taking the drug. Menstrual dysfunction and anovulation have been reported more frequently in women with epilepsy, but their association with valproate and epilepsy is mixed. PCOS seems to be overrepresented in women with epilepsy and, in some reports, is specifically associated with valproate. The clinical significance of this fact as an independent finding is unclear, but it is likely to at least be a harbinger of anovulation and subfertility.

PCOS and Other Neuropathies

In 2006, a case of **thoracic myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL)** in a patient with polycystic ovary syndrome was reported by authors from Japan [24]. A 24-year-old woman presented with a three-week history of muscle weakness and sensory disturbance in her bilateral lower extremities. She also exhibited "moon-face," hirsutism, obesity and hyperglycemia. Myelography and computer tomography were performed, and OPLL was recognized at levels T3 to T9 of the spine. Hypercholesterolemia and abnormally high testosterone levels were found. She also had polycystic lesions in both ovaries on magnetic resonance imaging, thus the diagnosis of polycystic ovary syndrome was established. Her neurological symptoms worsened rapidly and she developed paraplegia.

The characteristic findings of obesity, insulin resistance with compensatory hyperinsulinemia, increased levels of free insulin-like growth factor-I (IGF-I) and hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome were suspected to be related to the occurrence of OPLL. The stature of female patients with OPLL in the thoracic spine corresponded to patients with polycystic ovary syndrome. IGF-I was reported to be involved in the development of OPLL. It was proposed that hormonal surveys for patients with OPLL in the thoracic spine might be useful for clarifying the pathogenesis of OPLL.

In 2007 a case of **benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri), visual impairment, and hypothyroidism in association with polycystic ovary syndrome** was reported in Austria [25]. A 20-year-old obese woman developed menstrual cycle irregularities beginning at 14 years of age, initially accompanied by bitemporal headache and later by diffuse headache, as well as bilateral visual impairment, described as sparkling black points. Ophthalmologically there was a recurrent papilledema. Clinical neurologic investigations revealed sore neck muscles. Magnetic resonance imaging of the brain, orbita and cervical spine, and investigations of cerebrospinal fluid were non-informative. Visually evoked potentials revealed demyelination of the optic nerves. Gynecologic investigations revealed PCOS and endocrinologic investigations hypothyroidism and hyperandrogenism. A possible relationship between pseudotumor cerebri and the ophthalmologic, gynecologic, and endocrinologic abnormalities is discussed.

In 2008, a study was conducted by a group of specialists from Iran; the aim was to assess the prevalence and characteristics of **headache, especially migraine, in patients with PCOS** compared with women without this disease [26]. One hundred thirty-three women with PCOS and 107 controls were interviewed by two neurologists experienced in headache diagnosis. The headache disorders were classified according to the International Headache Society criteria. Forty-five women (33.8%) of the 133 cases without PCOS complained of headache. Of the PCOS patients, 48 women (44.9%) suffered from headache. Thus migraine was not more frequent in women with PCOS. It was concluded that male sex hormones, and especially testosterone, do not play an important role in the exacerbation of migraine headache.

In 2008, a case of **multiple cerebral infarctions associated with polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)** was reported by a group of scientists from Korea [27]. A 31-year old woman was admitted with a chief complaint of left-sided motor weakness and motor aphasia. She had been diagnosed at an infertility clinic 6 months previously as having oligo-ovulation, infertility and polycystic ovaries. Her medical history was unremarkable: no history of hypertension, migraine or obesity. Induction of ovulation began 28 days prior to focal neurological symptoms. The patient received oral clomiphene citrate (100 mg/day for 5 days) and injections of human menopausal gonadotropin (75 IU/day for 5 days). Two weeks later, oocytes were retrieved and eventually 6 embryos were transferred to her endometrium.

Laboratory tests demonstrated that the serum white blood cell count and levels of liver enzymes were elevated, while serum albumin was decreased. Human chorionic gonadotropin (hCG) was 8.3 mIU/ml (normal range at 2nd week after conception: 0–400 mIU/ml); serum estradiol and progesterone levels increased up to 4,300 pg/ml (normal range during 1st trimester: 100–5,600 pg/ml) and 60.0 ng/ml (normal range during 1st trimester: 11.2–90.0 ng/ml), respectively. Blood urea nitrogen, serum creatinine, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, homocysteine and protein C were within normal limits. Anticardiolipin antibody, lupus anticoagulant and activated protein C resistance were negative. MRI of the brain revealed an acute ischemic lesion on diffusion-weighted and T2-weighted imaging in the territory of the right middle cerebral artery, but no occlusions of the major intracranial arteries and extracranial carotid and vertebral arteries were found on MR angiography.

The patient was started on intravenous heparin (21,600 U/day) to prevent further thromboembolic complications; however, nystagmus and vomiting developed on day 3 after admission. A repeated brain MRI showed newly developed left cerebellar infarction. On hospital day 12, serum hCG was found elevated to 3,463 mIU/ml (normal range at 4th week after conception: 1,000–20,000 mIU/ml), with subsequent abdominal ultrasonographic examination showing a triple pregnancy in the uterus. Therapeutic surgical abortion was performed on hospital day 21, and serum hCG, estrogen and progesterone levels returned to normal after the operation.

The patient was placed on 100 mg/day aspirin prophylaxis, and a follow-up examination at 6-months revealed residual, mild, left-arm weakness and motor aphasia. It was concluded that the occurrence of progressive, multi-territorial infarctions, without atherosclerotic lesions in cerebral arteries visible on MRA and the absence of a cardioembolic source suggested that systemic conditions conducive to a hypercoagulable state may have been responsible for cerebral infarction in this case. It was speculated that sustained high levels of hCG due to triple pregnancy, combined with a prior history of polycystic ovaries, might have led to severe OHSS and subsequent cerebral infarction, despite anticoagulation treatment. In addition, hyperactivation of the hemostatic system likely played a role in the development of thromboembolism. Therefore, the alterations of hemostatic factors may also have contributed to the development of cerebral infarction. OHSS occurs more frequently and severely when combined with polycystic ovary syndrome [28, 29]. Although the exact mechanism of this phenomenon is not clearly defined, it may be related to the exaggerated response to gonadotropin in polycystic ovary syndrome.

Conclusions

PCOS has multiple etiologies; none is fully understood [10]. Its occurrence is under genetic influence as well as related to ovarian, hypothalamic, and glucose-modulating dysfunctions. In this light, it is difficult to state which is the specific reproductive dysfunction related to epilepsy.

One explanation for the connection between PCOS and epilepsy: women whose seizures begin in the left temporal lobe may be more likely to have certain hormonal abnormalities that prevent ovarian follicles from maturing. This leads to anovulation, the collection of cysts, and the release of more male hormones — all the criteria for a diagnosis of PCOS.

PCOS has another link to epilepsy: it may increase or worsen seizures. The hormonal abnormalities related to anovulation include a lack of progesterone, which the ovaries usually produce in the days after ovulation. Progesterone has antiseizure and mood-stabilizing properties. The ovaries of women with PCOS, on the other hand, continue to produce estrogen, which promotes seizures and anxiety.

Theories underlying the occurrence of PCOS in epilepsy concern the mechanism of elevated LH. Investigators speculate that epilepsy affects the brain in such a manner that it secondarily influences the reproductive system; by affecting the hypothalamic–pituitary axis (HPA), for example. This hypothesis was first proposed by Herzog et al. in 1986 but has been studied very little since then. The sequence of events leading to elevated LH secretion begins as follows: seizure discharges, either ictal or interictal and involving medial temporal areas, stimulate the secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH). Next, increased GnRH pulse frequency promotes the secretion of LH at greater levels than the secretion of FSH, resulting in an elevated LH/FSH ratio [18].

Herzog et al. [19] studied LH pulse frequencies in women with epilepsy and found that the pulse frequency is increased with an especially marked increase in left temporal lobe

epilepsy. Furthermore, evidence for reproductive dysfunction in epilepsy based on a mechanism of HPA dysfunction has been reported. Earlier-than-expected menopause has been described in women with high seizure rates - a finding that is also likely a manifestation of subtle HPA dysfunction, leading to early ovarian failure. Therefore, the reproductive abnormalities in women of reproductive age with epilepsy (that is, ovulatory dysfunction and elevated circulating androgens,) which either look like or actually are PCOS, could be the result of seizures or interictal discharges affecting the HPA.

Mechanisms by which valproate can cause elevation of androgens and PCOS result from induction of androgen synthesis in the ovary, likely as a result of multiple processes. One study using human, ovarian, thecal cell cultures showed that valproate induced ovarian androgen synthesis by augmenting transcription of steroidogenic genes [20]. Another report used ovarian follicles in culture with ovarian thecal and granulosa cells (so as to replicate an ovary,) and showed that valproate increased testosterone secretion from follicles but had differing effects based on the degree of LH stimulation in the culture and on maturity of the follicles. Further, valproate decreased the conversion of testosterone to estradiol, suggesting an inhibitory effect on the converting enzyme, aromatase [21].

Valproate produced ovarian cysts in nonepileptic Wistar rats at very high, supratherapeutic doses. A study more applicable to humans, however, evaluated the effects of valproate on nonepileptic, normally cycling female Rhesus monkeys. The monkeys were treated for 12 to 15 months, having achieved therapeutic levels of valproate similar to those seen in humans, and compared with control monkeys. No effects on menstrual cycling (which normally is nearly identical to that in humans), ovulation, androgen levels, LH/FSH ratio, insulin response, or lipid profiles were found. The ovaries, on pathologic evaluation, were normal as well. These results suggest that the effects of valproate in women with epilepsy could be due to valproate exacerbating an already disturbed system, which is unable to compensate for its androgen-promoting actions.

More information is needed about the use of valproate in women with epilepsy and its risk of inducing PCOS. Common sense would dictate that, for a woman with epilepsy who has evidence of PCOS, the use of valproate should be judiciously considered.

Finally, it appears that PCOS occurs significantly more often in women with epilepsy than in others, especially among certain groups. Studies using much larger groups will be needed for doctors to find out the details of how PCOS is related to the many types of epilepsy and seizure medicines. The exact mechanisms of other reported cases of correlation between PCOS and neurological disorders are not clearly defined; it may be related to a dis-hormonal state in PCOS.

References

1. Манухин И, Геворкян М. Синдром поликистозных яичников. *Медицинская газета*. (Электронная версия: www.mgzt.ru). 2002;38.
2. Шилин ДЕ. Синдром поликистозных яичников: Международный диагностический консенсус (2003) и современная идеология терапии.

- Гинекологическая эндокринология.* 2004;6(9):27-30.
3. Marshall Keri. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Considerations. *Alternative Medicine Review.* 2001;6(3):84-86.
 4. Зеленина НВ, Долгов ГВ, Бескровный СВ, и др. Синдром поликистозных яичников, обусловленный нарушением циркадного ритма активности яичников. *Российский вестник акушерства и гинекологии.* 2004;4(2):129-132.
 5. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91(3):781-5.
 6. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 2004;81(1):50-54.
 7. Попова СС. Синдром поликистозных яичников: современная трактовка термина и принципы диагностики. *Здоров'я України.* 2006;14(1):16-21.
 8. Pasquali Renato, Pelusi Carla, Ragazzini Cecilia, et al. Glucose tolerance, insulin secretion and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Journal of the pancreas.* 2002;3(1):1-7.
 9. Joffe Hadine, Taylor Ann E, Hall Janet E. Polycystic Ovarian Syndrome – Relationship to Epilepsy and Antiepileptic Drug Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2001;86(7):2946-2949.
 10. Bilo L, Meo R. Epilepsy and polycystic ovary syndrome: where is the link? *Neurological Sciences.* 2006;27:221-230.
 11. Polson David W. Polycystic ovary syndrome and epilepsy – a gynaecological perspective. *Seizure.* 2003;12(6):397-402.
 12. Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate. *New England Journal of Medicine.* 1993;329:1383-1388.
 13. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, et al. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol.* 1986;43:341-346.
 14. Bilo L, Meo R, Nappi C. Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. *Epilepsia.* 1988;29:612-619.
 15. Bauer J, Jarre A, Klingmuller D, et al. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Research.* 2000;41:163-167.
 16. Bilo L, Meo R, Valentino R, et al. Characterization of the reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2001;86:2950-2956.
 17. Mattson RH, Cramer JA. Epilepsy, sex hormones and antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 1985;26(Suppl.1):S40-S51.
 18. Herzog AG. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. *Neurology.* 1993;43:1907-1910.
 19. Herzog AG. Polycystic ovarian syndrome in women with epilepsy: epileptic or iatrogenic? *Annals of Neurology.* 1996;39:559-560.
 20. Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Knip M, et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Annals of Neurology.* 1996;39:579-584.
 21. Isojärvi JIT, Rättyä J, Myllylä VV. Valproate, lamotrigine and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Annals of Neurology.* 1998;43:446-451.
 22. Bauer J, Jarre A, Klingmuller D, et al. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Research.* 2000;41:163-167.
 23. Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV. Effects of valproate, Phobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clinical Neuropharmacology.* 1998;21:52-58.
 24. Katsuyuki Imamura, Shunji Matsunaga, Masahito Nagata, et al. Ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine in association with polycystic ovary syndrome. *Neurology India.* 2006;54(4):448-450.
 25. Finsterer Josef, Kuntscher Dagmar, Brunner Simon, et al. Pseudotumor cerebri from sinus venous thrombosis, associated with polycystic ovary syndrome and hereditary hypercoagulability. *Gynecological Endocrinology.* 2007;23(3):179-182.
 26. Pourabolghasema S, Najmib S, Aramic MA. Polycystic Ovary Syndrome and Migraine Headache, Is There Any Correlation? *European Neurology.* 2009;61(1):42-45.
 27. Song Tae-Jin, Lee Seung-Yeob, Oh Seung-Hun, et al. Multiple cerebral infarctions associated with Polycystic Ovaries and Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *European Neurology.* 2008;59:76-78.
 28. Avecillas JF, Falcone T, Arroliga AC. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Clin.* 2004;20:679-695.
 29. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, et al. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:611-616.

Corresponding author

Natalia Corolicova, M.D., Ph.D., Associate Professor
 Department of Obstetrics and Gynecology
 Nicolae Testemitsanu State Medical and Pharmaceutical University
 20, Melestiu str., Chisinau
 Republic of Moldova
 Tel.: (37322) 274015
 E-mail: vitalicozac@gmail.com

Manuscript received December 10, 2009; manuscript revised February 5, 2010



Lisinopril: eligibilitate terapeutică și efecte comparative

V. Cobet

Laboratorul Cardiomiopatii și Miocardite, Institutul de Cardiologie

Articol înaintat pentru publicare de către reprezentanța companiei farmaceutice „Gedeon Richter”

Lisinopril: Therapeutic Eligibility and Comparative Effects

This article presents some authentic evidences of the Lisinopril effects obtained in diverse clinic trials and prospective studies concerning arterial hypertension and heart failure treatment. Likewise a lot of characteristic neuroendocrine modulator effects of the Lisinopril are emphasized as well as its approved therapeutic advantages in comparison to other drugs of the angiotensin converting enzyme inhibitors class, and to angiotensin II receptor (AT1) antagonists. Through diurnal monitoring of the blood pressure and through prolonged administration, optimal results of Lisinopril were seen in regard to the indices of the heart failure mortality and of the myocardium remodeling in acute myocardial infarction. This article summarizes the main pleiotopic effects of Lisinopril which are opportune in the pathogenetic correction of the cardiovascular disorders.

Key words: Lisinopril, cardiovascular agents.

Лизиноприл: терапевтические показания и сравнительные эффекты

Представлены некоторые свидетельства эффективности лизиноприла в лечении артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, выявленные в различных клинических исследованиях. Рассмотрены характерные нейроэндокринные модуляторные эффекты лизиноприла, в том числе апробированные терапевтические преимущества препарата, по сравнению с другими представителями класса ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, а также с антагонистами рецепторов ангиотензина II (AT₁). В этом плане отмечены лучший гипотензивный эффект при суточном мониторинговании артериального давления и при длительном применении препарата, его эффективность на показатели смертности при сердечной недостаточности и ремоделирования миокарда при остром инфаркте. Обобщены главные плеiotропные эффекты лизиноприла.

Ключевые слова: лизиноприл, сердечно-сосудистые средства.

Lisinopril (Ls) reprezintă un derivat peptidic sintetic cu formula chimică $C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$ (m.m. 441.52 kD) și prin acțiunea sa farmacologică se impune drept un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), conducând, prin urmare, la limitarea sintezei angiotensinei II (Ang II) din precursorul său decapeptid, angiotensina I.

Ang II este identificată în cantități excesive în plasma și în interstițiul cardiac al pacienților cu diferite afecțiuni cardiovasculare, producând constricția arterelor periferice și coronariene, hipertrofia miocardului și a musculaturii netede vasculare, activarea stresului oxidativ, a citokinelor și a sintezei de collagen. Astfel, Ang II este conceptual vizată drept un mecanism oportun al dishomeostaziei circulatorii.

Ls are un diapazon larg de aplicare, eficiența lui terapeutică, fiind cert dovedită în hipertensiunea arterială (HTA), insuficiența cardiacă congestivă (ICC), ameliorarea remodelării miocardului și a funcționalității endoteliului vascular, precum și în prevenirea accidentelor vasculare, a complicațiilor renale și retinale la diabetici. Administrarea acestuia poate fi solitară sau în combinație cu remedii din alte clase, în special cu beta-adrenoblocantele.

Un lot mare de studii prospective demonstrează eficacitatea superioară clinico-funcțională și pronostică a Ls față de alte remedii din categoria inhibitorilor ECA.

În anul 2007 lisinoprilul a fost cel mai prescris medicament antihipertensiv în SUA – 70,5 mln prescripții. În Republica Moldova primul lisinopril înregistrat este *Diroton* (Gedeon Richter). În pofida faptului, că în prezent sunt și alte lisinoprilul, Dirotin, fiind inclus în lista medicamentelor

compensate, este cel mai indicat remediu antihipertensiv în Moldova.

Hipertensiunea arterială

Lisinopril versus Enalapril

G. Johnston și colab. [1] în studiul randomizat dublu orb, efectuat pe un lot de 169 pacienți hipertensivi, au estimat comparativ efectul hipotensiv al lisinoprilului (10 mg) versus enalapril (5 mg). S-a stabilit, că efectul hipotensiv maxim al ambelor preparate se instalează, în mediu după 6 ore. Peste o perioadă de 8 ore micșorarea valorilor TAs și TAd a fost mai considerabilă în grupul pacienților, care au administrat Ls. La sfârșitul perioadei de supraveghere de 12 săptămâni, valorile TA în acest grup au fost semnificativ ($p < 0,05$) mai joase, comparativ cu indicatorii funcționali atestați în cohorta pacienților cu enalapril: reducerea TAs și TAd cu 25 și, respectiv, 15 mm Hg contra declinul de 17 și 12 mm Hg.

Aceleași remedii au fost evaluate comparativ și la conotația aprecierii gradului de reducere a valorilor TAs și TAd diurne, în corespundere cu rezultatele monitorizării ambulatorii. Lisinoprilul, în doza de 10 mg, a condiționat o coborâre semnificativ ($p = 0,027$) mai mare, cu 5,4 mm Hg a TAs pe perioada de 24 ore, față de decrementul atins la utilizarea enalaprilului (10 mg) [2]. Mai mare a fost și reculul TAd, deși diferența de 3,3 mm Hg s-a decelat în limitele erorii admisibile. Efectul hipotensiv diurn, superior inerent lisinoprilului, poate fi suspectat pe motivul particularității farmacocinetice a acestuia la noima unui timp de semiviață majorat și a distribuției tisulare. Potrivit datelor relatate de

către B.Beermann „timpul-semiviată” a lizinoprilului măsoară circa 12,6 ore, iar a enalaprilului – 11,1 ore [3]. Mai mult de atât, metabolismul enalaprilului este indispensabil de ficat, unde acesta realizează o reacție de esterificare cu formarea compusului activ, enalaprilat.

S. Gourlay și colab. [4] au stabilit într-un studiu randomizat dublu orb, că capacitatea lizinoprilului de a inhiba activitatea ECA (enzima de conversie a angiotensinei) pe o perioadă de 24 ore este mai mare. Analiza datelor monitorizării ambulatorii a valorilor TA arată, că după 4 săptămâni de tratament (administrarea preparatelor într-o priză, 10 mg) TAs medie diurnă a fost semnificativ mai joasă cu circa 5 mm Hg în grupul cu lizinopril. De asemenea s-a individualizat o tendință mai marcată de coborâre a TAd, deși discrepanța între loturi a fost ne semnificativă. De menționat în acest context, că proba de monitorizare ambulatorie a TA este recunoscută drept o opțiune aprobată în vederea estimării eficienței terapeutice a remediilor antihipertensive [5].

M. Diamant și H. Vincent [6] au estimat valoarea declinului de zi și de noapte al TA în monoterapie cu lizinopril (10 mg) sau consecventă administrării acestuia în combinație cu diureticul, hydrochlorothiazidă, la pacienții cu HTA gr. II, după o perioadă de tratament de 4 săptămâni. Efectul hipotensiv al lizinoprilului a fost stabilit semnificativ superior ($p < 0,009$) atât vizavi de dinamica TA de zi, cât și de noapte: TA zi 129/83 mm Hg și TA noapte 116/70 mm Hg contra 133/85 mm Hg și, respectiv, 118/74 mm Hg pentru enalapril. Dacă după 4 săptămâni TAs și TAd depășeau nivelele de 140 și 90 mm Hg, dozele preparatelor se dublau, iar încă după 4 săptămâni, în caz de necesitate, monoterapia se suplina prin diuretic. De menționat, că atingerea efectului hipotensiv țintă Tas/TAd <140/90 mm Hg a fost posibilă la administrarea Ls în doza medie de 17 mg și a enalaprilului - de 18 mg. Doza medie de diuretic necesară a fost de 6 mg pentru suplینire la Ls și 8 mg pentru adaos la enalapril. De remarcat, că timpul de menținere a reducerii maxime a TA, a fost cu circa 35% mai mare în cazul administrării lizinoprilului ($p < 0,05$).

A. Coca și colab. [7] au estimat efectele antihipertensive ale lizinoprilului (10-20 mg) și ale enalaprilului (10-20 mg) pe o perioadă de administrare de 12 săptămâni la pacienții cu HTA gr. II. Valorile TA erau comparate după 4 și 8 săptămâni, precum și zilnic pe parcursul celei de a 12-ea săptămână. Pacienții, care au beneficiat de Ls, au avut la toate măsurările o coborâre semnificativ mai mare a TAs de zi ($p < 0,0062$) și de noapte ($p < 0,031$).

Lizinopril versus Quinapril

C. Motero [8] a supus analizei comparative dinamice TA la pacienții cu hipertensiune arterială gr. II, care în mod aleatoriu au administrat timp de 2 luni de zile lizinopril sau quinapril, în doză de 20 mg într-o priză, utilizând metoda de monitorizare ambulatorie. Rezultatele obținute indică eficiența antihipertensivă a Ls: 1) micșorarea TAs medie de la 157,3 până la 126,5 mm Hg ($p < 0,001$) contra reducerii de la 148 până la 137,4 mm Hg ($p < 0,05$); 2) micșorarea TAd medie de la 93,6 până la 81,7 mm Hg ($p < 0,001$) contra reducerii de la 89,4 până la 85,9 mm Hg ($p < 0,05$). Merită atenție în acest context și faptul, că lizinoprilul a coborât esențial

valorile sangvine ale colesterolului total: de la 228,7 până la 207,2 ($p < 0,05$) contra reducerii de la 247,4 până la 225,7 ($p < 0,05$). Conform indicelui Mc Call 73,4% dintre pacienții, care au administrat lizinopril, au reușit să-și mențină valorile TA și numai 62,7% din grupul cu quinapril. În plus, a fost consemnată și o dinamică clinică mai bună în cazul utilizării lizinoprilului.

În alt studiu analogic R. De Cesaris și colab. [9] au atestat eficiența hipotensivă a administrării lizinoprilului (10 mg) vs a quinaprilului (20 mg) la pacienții cu HTA moderată (TAd fiind cuprinsă între 110-95 mm Hg). După 4 săptămâni de tratament, pacienții cu TAd mai mare de 90 mm Hg au administrat doze duble de preparate (*i.s.* lizinopril – 20 mg și quinapril – 40 mg), încă pe o perioadă de 4 săptămâni. În ambele intervale de timp, Ls a demonstrat un efect antihipertensiv mai notabil, determinând la 83% din pacienți normalizarea valorilor TA, în timp ce utilizarea analogului său a condus la normalizarea valorilor TA doar la 45% dintre pacienți.

Lizinopril versus Zofenopril

E. Malacco și colab. [10] au estimat comparativ efectele antihipertensive și asupra frecvenței contracțiilor cardiace, ale preparatelor (lizinopril, 10 mg; zofenopril, 30 mg) la 164 pacienți cu HTA gr. II și vârsta mai mare decât 65 ani, randomizați în două grupe egale. Evaluările respective, făcute după 4 și 12 săptămâni de monoterapie, n-au evidențiat deferențe semnificative. Totuși, numărul de pacienți, la care TAd s-a micșorat cu peste 10 mm Hg, a fost mai mare în cohorta cu lizinopril: 77,8% contra 74,4%.

Lizinoprilul acționează benefic asupra remodelării cordului hipertensiv. Potrivit datelor lui C. Brilla și colab. (2 000), anume Ls, comparativ cu alți inhibitori ECA, a demonstrat mai concludent capacitatea de regresie a fibrozei miocardului, evidență manifestată prin micșorarea semnificativă a volumului fracției de collagen ($p < 0,05$) și a conținutului de oxiprolină ($p < 0,0001$), după 6 luni de tratament [11].

Un impact deosebit asupra homeostaziei circulatorii îl are hipertensiunea arterială, care evoluează în legătură cauzală cu *stroke*.

Datele unui trial recent placebo, controlat din componența *Phase II*, a furnizat rezultate, care validează eficiența lizinoprilului de a corecta, chiar în doze mici (5-10 mg), hipertensiunea arterială, declanșată în urma accidentului vascular cerebral acut [12]. Efectul individualizat a dat cursul unor noi studii, privitor utilitatea aplicării lizinoprilului în impactul cerebral ischemic.

Cercetările efectuate recent la universitatea Stanford (SUA, California), au pus în evidență și capacitatea distinctă a lizinoprilului de prevenire și corecție a sclerozei multiple, care evoluează și exacerbează pe fundalul hipertensiunii arteriale, efect datorat acțiunii inflamatoare a preparatului. Deși, în acest sens, au fost atestați mai mulți inhibitori ai ECA, Ls a demonstrat o proprietate autentică de stimulare a proliferării limfocitelor T, implicate în inhibiția proceselor degeneratoare de la nivelul tunicii mielinice. De menționat, că în leziunile neuronale (în circa 80% de cazuri fiind sechele ale HTA), s-a decelat o densitate mare de receptori pentru angiotensina II, cât și o cantitate sporită de octapeptid (fie liber sau legat de

receptorul AT₁). Astfel, efectul antihipertensiv al Ls suplinește și beneficii curative, în ceea ce privește complicațiile sclerotice ale hipertensiunii arteriale.

Insufiența cardiacă congestivă

Inhibitorii ECA au un efect benefic asupra remodelării miocardului și asupra evoluției reactivității cardiace de efort și se consideră prima linie de tratament în acest sens.

Rezultatele studiului de calibrul ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) au demonstrat eficiența notabilă a administrării de durată a Ls (de la 38 la 58 săptămâni) asupra indicatorilor mortalității și morbidității ai pacienților cu ICC NYHA II – NYHA IV [13]. În doze mari (52,5 mg sau 35 mg, administrate la 1568 pacienți) efectul lisinoprilului a fost mai pronunțat decât în doze mici (2,5 mg sau 5 mg, administrate la 1596 pacienți) și ceea ce este important de menționat, că preparatul în doze mari a fost tolerat nu mai rău decât în doze mici. Beneficiile respective au fost consemnate și la pacienții cu diabet zaharat, iar conform relatării lui T. Thloni (2008), lisinoprilul ameliorează statutul glicemic postprandial și reduce insulinemia, efecte asociate de reviriment asupra funcției endoteliului vascular și asupra variabilității ritmului cardiac [14].

Trialul ATLAS a dat curs utilizării pe larg a Ls în tratamentul ICC atât în monoterapie, cât și suplinitor la beta-adrenoblocante sau digitale.

Există studii, care notează, că lisinoprilul, comparativ cu alți inhibitori ai ECA, realizează efecte mai apreciable la noima tratamentului ICC.

F. Zannad și colab. [15] au comunicat datele unui studiu randomizat dublu orb, multicentric privitor estimarea comparativă a eficienței lisinoprilului (5-20 mg/zi într-o priză) vs a enalaprilului (5-20 mg/zi într-o priză) la 278 pacienții cu ICC (NYHA II), urmărind predilect dinamica clinică și acțiunea antiaritmică. Estimările făcute în perioada de supraveghere de 12 luni de zile, au pus în evidență faptul, că ambele remedii ameliorează evoluția ICC, dar la administrarea Ls timpul efortului fizic este mai mare cu aproape 6%. Acțiunea antiaritmică, toleranța și efectele adverse pentru ambele preparate sunt, practic, aceleași.

În contextul aceluiași indiciu de estimare a rezervelor funcționale ale cordului, C. Morisco și colab. au relevat o creștere mai notabilă a timpului de efort fizic la pacienții vârstnici (70 ± 0,5 ani) cu ICC (FE <34%) la administrarea lisinoprilului (5 sau 20 mg/zi) versus a captoprilului (12,5 sau 25 mg/zi): +23% vs +19% [16].

Lisinoprilul s-a recomandat în atenuarea sechelelor morfofuncționale ale cordului după infarctul miocardic acut. Trialul GISSI3, care a înrolat aproape 20 000 pacienți din Italia, a adus dovezi asupra capacității lisinoprilului, administrat pe o perioadă de 6 săptămâni (5 mg după 24 ore de la debutul infarctului), de a reduce semnificativ rata mortalității. Important de menționat, că acest beneficiu a fost menținut și în grupele pacienților cu vârstă înaintată și în a celor cu prezența a 2-3 factori de risc cardiovascular.

Unul dintre mecanismele de a discerne ale Ls *vizavi* de ameliorarea evoluției post-infarct poate fi proprietatea

inhibitorului ECA de a reduce activitatea metaloproteinazei matricei, M9. Interesant, că blocantul receptorilor AT₁, candesartan, nu a demonstrat un atare efect.

Evaluarea experimentală a acțiunii lisinoprilului și a enalaprilului asupra dimensiunii zonei de infarct demonstrează, că lisinoprilul are o capacitate mai mare în acest sens, e.g. indicele necroză/intact: 13,8% contra 14,8%.

Datele studiului multicentric, randomizat, placebo controlat, SMILE-2 (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2), realizat pe un lot de 1024 cu infarct miocardic acut (IMA), au comparat eficiența lisinoprilului (5-10 mg/zi) și a zofenoprilului (30-60 mg/zi) asupra incidenței hipertensiunii arteriale și asupra ratei mortalității pe o perioadă de supraveghere de 6 săptămâni. Nu au fost individualizate diferențe statistice semnificative în loturile de tratament, ambii inhibitori ai ECA reducând rata mortalității până la 3,8-4,0%.

Lisinoprilul este recunoscut drept un eficient inhibitor ECA în tratamentul infarctului miocardic, complicat prin diabet zaharat și al sechelelor lui tardive. Un mecanism plauzibil al acestui beneficiu ar fi determinat de acțiunea modulatoare a preparatului asupra sistemului simpato-adrenergic. Conform datelor lui Y. Akashi și colab. [17] administrarea Ls la pacienții cu IMA a condus, deja după o lună de zile, la reducerea veritabilă a nivelelor circulante de norepinefrină și la creșterea răspunsului cronotrop de efort al cordului. Există evidențe certe, care demonstrează efectul pozitiv al lisinoprilului asupra remodelării *postinfarct* a miocardului la conotația hipertrofiei lui și a expansiunii spațiului de fibroză interstițială [11,18,19].

Hipertrofia miocardului acționează detrimental asupra perfuziei coronariene, fenomen mediat prin creșterea *stiffness*-ului diastolic. Inhibiția activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron se anunță importantă la această tangentă, nu numai grație atenuării procesului de hipertrofie, dar și a ameliorării reactivității coronariene. În acest context, s-au realizat atestări comparative ale perfuziei coronariene în condițiile inhibiției activității sistemului angiotensinic local și circulant prin lisinopril sau prin losartan. S-a constatat că Ls a exercitat un efect mai pronunțat asupra rezervei funcționale coronariene, decât antagonizarea receptorului AT₁, fapt manifestat prin creșterea fluxului coronarian maximal cu circa 35%. Losartanul nu a modificat semnificativ marja funcțională coronariană.

Lisinoprilul s-a dovedit a fi un remediu cu acțiune antiischemică notabilă, asociată de ameliorarea funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng, fapt care îi justifică superioritatea curativă în ICC, evoluând pe fundalul cardiopatiei ischemice.

Această inerență este oportună, întrucât inhibiția complexă a activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron prin combinația *inhibitor ACE + antagonist AT₁* în tratamentul pacienților cu disfuncția ventriculului stâng se impune, potrivit metanalizei studiilor realizate în acest sens, printr-un risc crescut de efecte adverse (hipotensiune arterială, hipocaliemie, disfuncție renală), care, evident, necesită sistarea terapiei [20].

Studii de proporție și triale clinice au pus în evidență date, care evaluează diferite efecte pleiotrope ale lisinoprilului propice eficienței lui asupra homeostaziei circulatorii:

- Lisinoprilul diminuează semnificativ vs placebo (re-cul aproape dublu) regurgitarea mitrală, precum și volumele maxim și minim ale atriului stâng;

- Lisinoprilul majorează elasticitatea arterelor periferice și, datorită creșterii complianței lor, reduce rezistența vasculară periferică și postsarcină, fapt asociat de micșorarea masei miocardului. Normalizarea masei miocardului este nu numai rezultatul optimizării valorilor tensionale (atenuarea factorului mecanic de declanșare a hipertrofiei) și a efectului *per se* al inhibitorului ECA asupra cordului, dar și consecința redresării echilibrului simpatic/parasimpatic, deplasat mult în favoarea sistemului simpatic. Efectul diminuării activității simpaticice imanente, Ls este bine fondat și se consideră superior *versus* eficiența altor inhibitori ai ECA:

- Lisinoprilul reduce eficient microalbuminuria la pacienții cu diabet și hipertensiune arterială (peste valorile antagonistului AT₁, telmisartan);

- Lisinoprilul ameliorează funcția endoteliului vascular, activitatea citokinelor și a răspunsului inflamator la pacienții cu diabet, asociat de hipertensiune arterială și secreție renală majorată a albuminei;

- Lisinoprilul conduce la majorarea HDL în sânge și la diminuarea glicemiei postprandiale;

- Lisinoprilul reduce nivelul plasmatic al norepinefrinei și diminuează influențele simpaticice asupra cordului, cauzând descreșterea rimului cardiac la pacienții cu ICC cronică;

- Lisinoprilul reduce hipertensiunea arterială la copiii cu vârsta sub 16 ani, în doza zilnică de 0,07 mg, 0,625 sau 2,5 mg;

- Lisinoprilul controlează, cu siguranță, dinamica TA la pacienții cu sindromul post-transplant;

- Lisinoprilul majorează nivelul sanguin al citokinei antiinflamatoare IL-10 și reduce valorile plasmaticice ale citokinei proinflamatoare, IL-6, precum și ale peptidului natriuretic (tipul C și B) la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică;

- Lisinoprilul ameliorează funcționalitatea endoteliului vascular la fumătorii cronici, determinând creșterea răspunsului vasodilatator mediat prin oxid nitric și micșorarea vasoconstricției în condițiile inhibiției sintezei acestuia, precum și atenuează acțiunile mitogene și de creștere asupra structurilor peretelui vascular;

- Lisinoprilul ameliorează funcția sexuală la bărbații cu HTA de vârsta cuprinsă între 40-49 ani, în timp ce atenololul manifestă efect invers.

Bibliografie

1. Johnston GD, Banks DC, Davies S, et al. A double blind comparative study of lisinopril and enalapril in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 1991;5(5):405-410.
2. Conway J, Coats AJ, Bird R. Lisinopril and enalapril in hypertension: a comparative study using ambulatory monitoring. *J Hum Hypertens*. 1990;4(3):235-239.
3. Bermann B. Pharmacokinetics of lisinopril. *Am J Med*. 1988;85(Suppl.3B):25-30.

4. Gourlay S, McNeil J, Forbes A, et al. Differences in the acute and chronic antihypertensive effects of lisinopril and enalapril assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *Clinical and Experimental Hypertension*. 1993;15(1):71-89.
5. Lefebvre J, Poirier L, Lacourciere Y. Methodology to determine duration of action for antihypertensive drugs. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2002;36(5):874-881.
6. Diamant M, Vincent HH. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough: peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertension*. 1999;13(6):405-412.
7. Coca A, Sobrino J, Modol J, et al. A multicenter, parallel comparative study of the antihypertensive efficacy of once-daily lisinopril vs enalapril with 24-h ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *J Hum Hypertension*. 1996;10(12):837-841.
8. Motero CJ. A comparative study of the efficacy of lisinopril versus quinapril in controlling light to moderate arterial hypertension. A follow-up with ABPM. *Rev Esp Cardiol*. 1995;48(11):746-753.
9. De Cesaris R, Ranieri G, Andriani A, et al. A comparative study of the effects of lisinopril and quinapril administered once a day in essential hypertension. *Minerva Med*. 1990;81(7-8):541-546.
10. Malacco E, Piazza S, Omboni S. Zofenopril versus lisinopril in the treatment of essential hypertension in elderly patients. A randomised, double-blind, multicentre study. *Clin Drug Invest*. 2005;25(3):175-182.
11. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. Clinical investigation and reports. *J Am Heart Association*. 2000;102(12):1388-1393.
12. Eveson DJ, Robinson TG, Potter JF. Lisinopril for the treatment of hypertension within the first 24 hours of acute ischemic stroke and follow-up. *Am J Hypertens*. 2007;20(3):270-277.
13. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999;100(23):2312-2318.
14. Thloni T. Lisinopril: antihypertensive activity, effects on heart rhythm variability and carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome. *Ter Arkh*. 2008;80(10):37-41.
15. Zannad F, van den Broek S, Bory M. Comparison of treatment with lisinopril versus enalapril for congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1992;70(Suppl.C):78-83.
16. Morisco C, Condorelli M, Crepaldi G, et al. Lisinopril in the treatment of congestive heart failure in elderly patients: Comparison versus Captopril. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1997;11(1):63-69.
17. Akashi Y, Tanabe K, Osada N, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on sympathetic heart rate response during exercise in the early phase of acute myocardial infarction. *J Cardiol*. 2000;36(4):221-229.
18. Epifanio HB, Zornoff LAM, Matsubara BB, et al. Myocardial remodeling after experimental acute myocardial infarction in rats. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(1):113-119.
19. Jack PM, Cleutjens L. Regulation of cardiac extracellular matrix remodeling following myocardial infarction. *Interstitial fibrosis in heart failure*. 2007;253:239-251.
20. Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail*. 2008;14(3):181-188.

Valeriu Cobet, dr., conferențiar universitar
Laboratorul de Cardiomiopatii și Miocardite
Institutul de Cardiologie
Chișinău, str. N. Testemițanu, 20
E-mail: valcobe@mail.ru
Tel.: 727566

Recepționat 23.03.2010

Migrena cronică asociată cu diabetul zaharat tip I

I. Moldovanu^{1,2}, S. Odobescu², G. Corcea², C. Guranda², L. Rotaru², D. Concescu¹,
A. Ruseva¹, S. Albu¹, C. Voiticovschi-Iosob¹

¹ Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

² Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Chronic Migraine Associated with Diabetes Mellitus Type I

Migraine is estimated to be found in about 30% of patients with diabetes mellitus (DM) type I. The migraine associated with DM is a complex scientific and clinical problem. The article is a case presentation of a patient with chronic migraine (ChM) associated with DM type I having clinical manifestations which included daily medium to strong headaches located unilaterally or bilaterally with a compressive or pulsating pattern lasting more than 4 hours, sometimes associated with nausea, vomiting, photophobia, phonophobia or osmophobia. Headache attacks were aggravated by physical effort or stress. The patient has a genetic predisposition to migraine (her mother and brother suffered from ChM for many years). The patient underwent a complex examination: EEG, fundoscopy, angio-CT and MRI of the brain, ECG, ultrasound of the abdominal organs, and a radioscopy of the stomach. The psychometric evaluation utilized the Spielberger and Beck questionnaire. The test revealed a moderate level of anxiety and depression, as well as the patient's histrionic personality. Effective treatment of metabolic changes in DM contributed to the reduction of the intensity and frequency of migraine attacks.

Key words: migraine, diabetes mellitus, chronic disease.

Хроническая мигрень, ассоциированная с сахарным диабетом I типа

Частота распространенности мигрени высока среди пациентов, которые давно страдают сахарным диабетом (СД) I типа, в среднем около 30%. Сопутствующая сахарному диабету мигрень представляет собой сложную и интересную в научном плане задачу. Представлен клинический случай пациентки с хронической мигренью (ХМ) в сочетании с СД I типа. В клинической картине были ежедневные приступы головной боли, средней и сильной интенсивности, одно- или двухсторонние, сжимающего или пульсирующего характера, длительностью более 4-х часов, сочетающиеся с тошнотой, иногда рвотой, фото-, фоно- и осмофобией. Приступы усиливались при физической нагрузке или при психоэмоциональных стрессах. У пациентки присутствовала генетическая предрасположенность к мигрени (мать и брат страдают хронической мигренью в течение многих лет). Больная была многосторонне обследована: ЭЭГ, офтальмоскопия, ангио-КТ, МРТ головного мозга, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, Rg-скопия желудка и т.д. Психометрические тесты (Спилберг, Бек, DSM-IV опросник), выявили высокий уровень реактивной и личностной тревоги, депрессию средней степени выраженности, а также черты хистрионической личности. Эффективное лечение расстройств способствовало уменьшению интенсивности и частоты сопутствующих мигренозных атак.

Ключевые слова: мигрень, диабет сахарный, хроническая болезнь.

Introducere

Durerea de cap (cefaleea sau cefalalgia) este una dintre cele mai frecvente acuze, prezentate medicului de către pacienți. Circa 90% din populația Europei și a SUA suferă periodic de cefalee. În majoritatea cazurilor cefaleele sunt primare, adică fără modificări cerebrale organice și doar în 8-10% din cazuri, cauza durerilor de cap este o maladie severă a creierului (tumoare, traumatism craniocerebral, ictus cerebral, neuroinfecții etc.) [5].

Migrena este o tulburare neurovasculară complexă, caracterizată prin accesuri recurente de cefalee, care diferă ca intensitate, frecvență și ca durată. Studiile populaționale au demonstrat comorbiditatea migrenei cu numeroase maladii, inclusiv cardiace, ictus, gastroenterite și diabet zaharat [6].

Relația diabet zaharat (DZ) și cefalee este o problemă foarte controversată și care prezintă un deosebit interes științific. Astfel, DZ este mai frecvent înregistrat la persoanele tinere cu migrenă versus cele fără migrenă [9], iar la adulți - cu cefalee de tip tensional și cefalee secundară în comparație versus cu migrenă sau fără cefalee [6]. În rezultatul studiilor clinice s-a demonstrat, ca episoadele hipoglicemice precipită cefaleea la unii pacienți cu DZ [7, 8].

Diabetul zaharat de tip I este asociat cu hiperglicemia

cronică și expune la episoade intermitente și severe de hipoglicemie. Efectele cerebrale pentru termen lung ale acestor consecințe ale diabetului sunt încă puțin definite. În acest studiu, istoricul episoadelor severe precedente de hipoglicemie a fost examinat în legătură cu cefaleea cronică.

Studiul comorbidității cefaleei cu alte maladii poate prezenta un interes aparte pentru că acesta poate oferi posibilitatea unei înțelegeri mai bune a acestor maladii și poate releva direcții spre elucidarea fiziopatologiei cefaleei. După cum se știe, DZ afectează reactivitatea vasculară [9, 10], induce neuropatia diabetică [11], care ar putea avea un anumit impact asupra patogenezei migrenei.

Migrena cronică la pacienții cu DZ (tip I) este o problemă puțin studiată. Luând în considerație importanța problemei, impactul ei asupra sănătății și dificultățile diagnosticului, este necesar de a efectua cercetări mai ample în acest domeniu, în scopul elaborării unei strategii terapeutice adecvate și eficiente a acestor maladii.

Scopul

Scopul lucrării constă în cercetarea asocierii migrenei cronice la o pacientă cu diabet zaharat (DZ) tip I și analiza publicațiilor studiate.

Materiale și metode

A fost analizat un caz clinic, o pacientă în vârstă de 29 de ani, consultată ambulatoriu în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie (INN), Chișinău, în noiembrie 2008. Pentru stabilirea diagnosticului de migrenă au fost utilizate criteriile Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (CITC-II-2004). Pentru evaluarea durerii a fost utilizată scala vizuală numerică (SVN) de la 0 la 10, în care 0 este lipsa durerii, iar 10 este cea mai mare durere percepută de pacient. Bolnava a fost interviuată în baza unei anchete speciale, care conținea date generale (sex, vârstă, profesie, factori nocivi), anamneza maladiei (inclusiv istoricul de cefalee primară), examenul neurologic detaliat, investigații efectuate (EEG; Oftalmoscopia; Angio-CT; IRM cerebral; Roentgenografia craniului, ECG, EchoEG, Roentgenoscopia stomacului, USG abdominală), testele (probele vegetative, testul Spilberger, testul Beck, chestionarul tulburărilor de personalitate histrionică (DSM IV), consultația oftalmologului, gastrologului, urologului, nefrologului. O importanță semnificativă s-a atribuit administrării tratamentului cu insulină prin pompa de insulină, implantată pacientei și a L-thiroxinei cu evaluarea efectului acestora.

Cazul clinic

Pacienta Z. I., în vârstă de 29 de ani, căsătorită, are 1 copil, este translatoare și designer grafic. S-a prezentat în clinică cu acuze la: accese zilnice de cefalee, de intensitate severă sau moderată, uni- sau bilaterală, cu caracter de constrângere sau pulsatil, durată > 4 ore, care se agravează în timpul activității fizice sau al stresului psihoemoțional; asociată cu greață, vomă, foto-, fono-, osmofobie, care se intensifică spre seară. Intensitatea cefaleei este diversă: de la 5/10 până la 10/10 puncte (după SVN), care uneori se jugglează la administrarea analgezicelor (2 pastile de analgină). Frecvența cefaleelor în ultimele 3 luni este de aproximativ 5-6/30 de zile/lună fără tratament. De la apariția maladiei până în prezent s-a mărit frecvența atacurilor migrenoase, inițial durerea având o durată de 2-3 zile. Durerile de cap se agravează în condiții de stres, somn insuficient, oboseală, mirosuri puternice, lumini intense, zgomot, activitate fizică, încordare psihoemoțională, schimbări meteorologice. Cefaleea apare mai des ziua, decât noaptea. Pacienta uneori se trezește dimineața cu dureri de cap. Somnul, de obicei, ușurează starea pacientei. Preferă repausul la pat într-o cameră întunecoasă în timpul cefaleei. Concomitent, pacienta prezintă fenomene de alodinie la pieptănare sau la atingerea capului. De asemenea, acuză vertij, amețeli, acufene, dureri și parestezii în membrele inferioare, palpitații cardiace, cardialgii cu caracter de constrângere, care se intensifică la efort fizic minim, dispnee frecventă. Pacienta mai menționează fatigabilitate, astenie, depresie, anxietate, labilitate emoțională, tulburări de somn (coșmaruri).

Din istoricul maladiei: bolnava suferă de diabet zaharat (DZ) de la vârsta de 5 ani (glicemia = 8,8 mmol/l). Tot la vârsta de 5 ani a suportat prima comă cetoacidotică (glicemia = 13,3 mmol/l, glucoza în urină = 3%, corpi cetonici în urină ++). În același timp, i-a fost stabilit diagnosticul de DZ tip I, forma severă, fiindu-i indicată dieta Nr. 9 și tratamentul cu pastile

Adebit. La vârsta de 6 ani, a fost consultată la Institutul de Endocrinologie, orașul Kiev, unde i s-a confirmat diagnosticul de DZ tip I, forma severă, evoluție labilă. Encefalopatie diabetică. A fost inițiat tratamentul cu insulină. La vârsta de 7 ani, au fost depistate, ultrasonografic, schimbări difuze ale glandei tiroide, TSH-crescut și indicat tratamentul cu tablete Tiroidină 0,05mg, timp de 1 lună. La vârsta de 9 ani, i s-a acordat grup de invaliditate în baza diagnosticului DZ, tip I, formă severă, stadiu decompensat. Sindromul Mauriac. Tiroidită autoimună. Un an mai târziu i s-a stabilit retard în dezvoltarea fizică și sexuală. La vârsta de 11 ani, s-a adresat de 3 ori la neurolog cu acuze de cefalee. Tot atunci a consultat medicul oftalmolog, concluzia: semne de hipertensiune intracraniană. La vârsta de 13 ani, a beneficiat de o consultație la catedra Endocrinologie, orașul Kiev, confirmându-se diagnosticul: DZ, tip I, forma severă, evoluție labilă. Micro-macroangiopatie diabetică, gr. I-II. Hepatoză diabetică. Tiroidită autoimună, forma hipertrofică, gr. II-III. Eutiroidie. A fost inițiat tratamentul cu soluție Homofan 8:00-18 UN; 19:00-7 UN; L-thiroxină 50 mg, ½ pastilă x 2 ori/zi. La vârsta de 14 ani i se modifică tratamentul: 8:00-INS. Protofan 16 UN + 4 UN INS. Actropid; 14:00-4 UN INS. Actropid; 19:00-INS. Protofan 8 UN + INS. Actropid 4 UN., L-thiroxină 50 mg ½ din pastilă, de 2 ori pe zi. La vârsta de 18 ani, i s-a depistat angioretinopatie diabetică. Timp de 2 ani (19-21 de ani), a suportat 15 come hipoglicemice. În această perioadă s-a adresat de 4 ori la medicul neurolog cu acuze de cefalee, fiindu-i recomandat tratamentul cu vasculare, nootrope, vitamine. La vârsta de 23 de ani, s-a adresat la neurolog cu acuze la cefalee de intensitate moderată, uni - sau bilaterală, cu caracter de constrângere sau pulsatil, care se agrava în timpul activității fizice sau stresului psiho-emoțional, asociat cu greață, vomă, foto-, fono-, osmofobie, care se intensifica spre seară. La vârsta de 29 de ani, pacientei i-a fost aplicată prima pompă cu insulină din Moldova.

Din antecedente eredocolaterale mama și fratele în vârstă de 25 de ani suferă de migrenă cronică timp de mai mulți ani.

Status neurologic: Nervii cranieni - intacti. Reflexele osteotendinoase superioare și inferioare - atenuate, D = S, reflexele achiliene - abolite, D = S. Semne meningiene, patologice și de elongare - negative. Sensibilitatea dereglată de tip polineuropatic "ciorapi, mânuși".

Sindroame clinice: I. Cefalalgic mixt: a) migrenă cronică (MC); b) tulburări homeostazice. II. Polineuropatic (senzitivovegetativ). III. Tulburări endocrino-dismetabolice. IV. Tulburări vegetative suprasedimentare.

Investigațiile paraclinice efectuate:

Hemograma relevă creșterea nesegmentatelor până la 66% (N:1-6).

Analiza biochimică a sîngelui: relevă creșterea nivelului de creatinină 95,2 mmol/l (0,044-0,10 mmol/l), calciul seric 2,07 mmol/l (2,2-2,55 mmol/l), glucoză 14,2 mmol/l (N: 3,3-5,5 mmol/l).

Analiza generală a urinei, probele funcționale renale, analiza la hormoni, corespund valorilor normale.

Investigații instrumentale:

IRM cerebrală (01.12.2008). Concluzie: lărgirea moderată a spațiilor subarahnoidiene convexitale, a șanțurilor intergirale, a fisurilor cerebrale. Venticulele laterale și III - dilatate ușor. Formațiunile mediene cu plasament în limitele normei.

Roentgenografia craniului (2007). Concluzie: fără modificări distrofice.

EEG (1.12.2008). Concluzie: modificări EEG moderate cu caracter reglator iritativ, cu disfuncția sistemelor de nivel talamocortical, diencefalic. Reacția de activare - incompletă. Reacția la HV - ușor amplificată, semnele de iritare predomină în regiunea occipitoparietală. Activitate epileptică nu se depistează.

EKG (2008). Tahicardie sinuzală; **EcoKG (2008).** Cavitațiile cordului sunt de dimensiuni normale.

Roentgenoscopia stomacului (2008). Concluzie: gastroduodenită cronică, cu hipersecreție gastrică. Duodenospasm.

USG abdominală (2008). Concluzie: ecogenitate crescută a parenchimului pancreasului. Deformația SCB a ambilor rinichi.

Consultația nefrologului (2008). Diagnostic: nefropatie diabetică. Pielonefrită cronică bilaterală în acutizare. IRC I.B.

Consultația urologului (2008). Diagnostic: pielonefrită cronică bilaterală. Nefropatie diabetică.

Consultația oftalmologului (2008). FO PNO - contur cert, culoare roz - pală. Vasele, arterele fragile îngustate, venulele - în normă. Diagnostic: retinopatie diabetică ne-proliferativă.

Teste efectuate

1. Testul Spilberger, pentru determinarea nivelului de anxietate: anxietate majorată.

2. Testul Beck, pentru determinarea depresiei: depresie moderată.

3. Chestionarul tulburărilor de conversie (DSM IV). Interpretare: tulburare a personalității de tip histrionic.

Probe vegetative cardiovasculare

Proba de respirație lentă profundă - 0,999 (N - > 1,4) concluzie: valori patologice.

Proba ortostatică activă 30/15 - 1,26 (N - > 1,35) - concluzie: valori de frontieră.

Proba ortostatică - 8 (N - <11) - concluzie: valori normale.

Concluzie: Insuficiență vegetativă periferică moderată.

Potențiale evocate somatosenzoriale: la stimularea n. medianus stâng, indicii aferențelor somatosenzoriale la nivelul cervical-superior, al trunchiului cerebral, al talamusului, al scoarței - în limitele normei. Fără modificări esențiale ale timpului de conducere somatosenzorial central. La stimularea n. medianus drept, indicii aferențelor somatosenzoriale, cu schimbări ale stării funcționale a structurii creierului, cauzate de creșterea timpului de transmisie somatosenzorială centrală.

Potențiale evocate somato-vegetative: tulburarea stării funcționale a sistemelor cerebrale trofo- și ergotrope, care asigură generarea PE vegetative în fibrele membrului superior drept și celui stâng, mai pronunțat pe dreapta.

Tratament efectuat (08.10.08): Dieta 9/7/5 cu limitarea grăsimilor animaliere. INS. Protofan HM 8:00-8 UN, 21:00-8 UN. INS. Novo-Rapid 8:00-4 UN, 14:00-4 UN, 19:00-4 UN, Tab. Trental 0,1mg 1px3ori/zi-1 lună, Tab. Furamag 100mg x3 ori/zi-10 zile, Tab. Diroton - 5mg 1pastilă, seara, Tab. Thiocacid 600mg 1p/zi - 1lună, L-thiroxină 100mg 1p+1/2p diminează.

Diagnostic clinic: migrenă cronică, accese fără aură, moderate și severe în intensitate, frecvență practic zilnică. Encefalopatie diabetică. Cefalee secundară atribuită tulburărilor homeostazice. Polineuropatie senzitivovegetativă. Disfuncție vegetativă suprasedimentară mixtă (psihogenă, neuroendocrină), atacuri de panică în antecedente, tulburări vegetative permanente polisistemice, sindrom anxios.

Sindrom autoimun poliglandular. Diabet zaharat (DZ), tip I, forma severă, evoluție labilă. Tiroidită autoimună, gr. II. Hipotiroidie, forma severă. Pancreatită cronică recidivantă în acutizare, cu insuficiență exocrină. Gastroduodenită superficială. Reflux duodenogastral.

Micro-, macroangiopatie diabetică generalizată. Retinopatie diabetică ne-proliferativă. Nefropatie diabetică, st. III (după Mogensen), în asociere cu pielonefrita cronică bilaterală în acutizare IRC I.B. Cardiomiopatie dismetabolică, în asociere cu neuropatie cardiacă autoimună. Tahicardie sinuzală HTA, gr. II. IC. I (NYHA).

Discuții

În conformitate cu Papyrus Ebers, DZ este cunoscut timp de 3500 de ani, însă complicațiile sale neurologice n-au fost recunoscute până în 1864. Primele date despre neuropatiile autonome vin din Orient. În sec. XIX de Calvi și Pavy stabilesc legătura între DZ și neuropatiile diabetice. Descoperirea insulinei în 1921 declanșează studii sistematice de cercetare a complicațiilor diabetice.

Studiile anterioare ale relației dintre cefalee și DZ au oferit rezultate destul de contradictorii. În studiile clinice și populaționale prevalența migrenei la pacienții cu DZ s-a dovedit a fi mai mică [12,13], egală [14,15] sau mai mare [15,16], în comparație cu grupul de control fără DZ. Aamodt et al., într-un studiu Head-Hunt au demonstrat, că prevalența migrenei este mai joasă la pacienții cu DZ tip 1 sau tip 2, decât la cei fără DZ. În plus, aceasta s-a dovedit a fi mai joasă la cei cu durată DZ ≥13 ani [16]. Pe de alta parte, Split și Szydłowska au demonstrat, că 95 din 154 de pacienți cu DZ au migrenă și 32 au cefalee de tip tensional, constituind aproape dublul frecvenței, în comparație cu grupul de control fără DZ [16]. Cauza acestui fapt este neelucidată. Migrena se dezvoltă la acești pacienți doar după ingestia dulciurilor ușor asimilabile, fenomen observat mai des în legătură cu corecția crizelor hipoglicemice. D. E. Jacome afirmă, că migrena posthipoglicemică poate surveni în mod excepțional la pacienții cu diabet instabil ca fenomen rebound, cauzat de un mecanism nedefinit [4].

Mecanismele de afectare a sistemului nervos în DZ sunt multiple și deocamdată puțin studiate. Astfel, în DZ sunt lezate preponderent părțile axonale ale neuronilor și ale celulelor Schwann. În cazul unei acumulări excesive a glucozei, se activează o cale metabolică alternativă – cea poliolică, prin care glucoza este transformată în sorbitol și fructoză. Acești metaboliți, la rândul lor, au efecte nocive asupra structurilor neuronale: crește presiunea osmotică în celule, scade NADPH redus, crește glicozilarea proteinelor, cu afectarea fibrelor mici, scade producția de mielină – afectarea fibrelor mari. După cum s-a menționat, într-un mediu hiperglucozat este inevitabilă glicozilarea proteinelor. Producții intermediari de glicozilare sunt toxici, contribuind la degenerescența neuronală. Activitatea enzimelor antioxidante este redusă la nivelul țesutului neuronal diabetic, astfel crescând concentrația peroxizilor și a radicalilor liberi cu proprietăți distructive asupra structurilor celulare inclusiv neuronale.

La nivelul fibrelor nervoase lezate, inclusiv și al ganglionilor spinali, o producție importantă de factori de creștere endoteliali stă la originea apariției microedemelor, amintind cele din cadrul retinopatiei care agravează, la rândul lor, leziunile preexistente. Fibrele nervoase ale sistemului nervos autonom (simpatic și parasimpatic) sunt supuse unor leziuni tardive. Producția diferitor neurotransmițători la nivelul SNC este alterată. Astfel, sistemul dopaminergic pare a fi subexprimat, această depleție dopaminică fiind răspândită în majoritatea structurilor cerebrale. Cantitatea de serotonină diminuează ușor. Astfel, serotonina este un mediator, care inhibă cantitativ și calitativ comportamentul alimentar, diminuând consumul de glucide și de proteine. În normă, serotonina se formează din triptofan. Insulina, permițând intrarea aminoacizilor în celule, contribuie la creșterea acestora, care ajungând la nivelul rafeului contribuie la modificarea respectivă a comportamentului. În cazul diabetului acest ciclu este deficitar. Indicele noradrenalinei crește la nivelul hipotalamusului și al hipocampului. Acest mediator este, de asemenea, legat de comportamentul alimentar, căci a putut fi observată experimental stimularea consumului de glucide. Secreția somatotropinei este diminuată la nivel hipofizar în caz de diabet de o durată mai mare. Aceasta este datorată micșorării producerii de somatoliberină la nivelul zonei centrale a nucleelor paraventriculare. Astfel, starea celulelor B pancreatice depinde de nivelul monoaminelor hipotalamice. De asemenea, se observă și relația inversă, în care insulina poate influența axa hipotalamohipofizară, care reacționează prin mărirea producerii hormonului corticotrop.

Afectarea sistemului nervos (SN) în DZ include encefalopatia diabetică, cu sindrom astenic, care constă în manifestările asteniei propriu-zise: slăbiciuni generale, fatigabilitate, scăderea capacității de muncă, tulburarea concentrării și a atenției.

În cazul nostru, la pacienta Z. I. se determină o migrenă cronică, care poate avea un caracter de constricție sau pulsatil, cu caracter ischemic-hipoxic (senzație de greutate și imposibilitatea de a-și continua activitatea zilnică), encefalopatie diabetică cu manifestări astenice: slăbiciuni generale, fatigabilitate, amețeli, scăderea capacității de muncă, tulbu-

rarea concentrării și a atenției; deasemenea, se menționează tulburări vegetative suprasedimentare cu palpații cardiace, cardialgii cu caracter de constrângere, care se intensifică la efort minim, dispnee frecventă, dureri și paretezii în membrele inferioare.

Conform unor date prezentate în literatură, aceste schimbări se asociază cu tulburările cognitive, dereglarea memoriei, a atenției, lentoarea gândirii, apatie, depresie [4].

În cadrul DZ, se întâlnește frecvent depresia, după anumite date ea atingând 32 % dintre pacienți. În afară de impactul asupra stării generale, ea prezintă pericol prin posibilitatea de pierdere a controlului pacientului asupra bolii, regimului alimentar și a celui insulinic [3]. La pacienta noastră, testul Beck pentru determinarea depresiei a fost apreciat cu 14 p, determinând o depresie moderată.

Existența unei mari diferențe de apariție a neuropatiei, în funcție de situația geografică și socială, pledează în favoarea existenței anumitor factori genetici sau alimentari, deținând un rol protector sau agravant [1]. Un rol primordial în instalarea durerilor de cap la pacienta noastră, îl joacă factorul genetic, mama, care suferă de mult timp de migrenă cronică cu aură. Migrena are un tip de transmitere autosomal-dominant, genetic heterogenă, cu penetranță variabilă [2].

Afectarea vaselor mici în diabet - microangiopatia, se caracterizează prin îngroșarea membranei bazale, proliferarea endoteliului și prin acumularea cantităților exagerate de substanțe PAS-pozitive. Concomitent cu modificările menționate (îngroșarea membranei bazale etc.), în capilarele mușchilor se evidențiază dereglări degenerative în celulele endoteliale și pericite, identice celor care se atestă în vasele retinale și în capilarele glomerulelor renale, unde paralel cu îngroșarea membranei bazale a capilarelor, are loc formarea în mezangiu a nodulilor, care conțin substanța membranei bazale.

Modificări similare se înregistrează în capilarele altor organe (cord, nervi, piele, SNC etc.). Microangiopatia diabetică cauzează dezvoltarea, mai întâi de toate, a retinopatiei, a neuropatiei, precum și a nefropatiei. Îngroșarea membranei bazale a vaselor nu depinde de vârsta, la care se dezvoltă diabetul, de gradul de severitate a lui, de capacitatea reziduală a celulelor beta de a secreta insulină, de frecvența comei cetoacidotice, de caracterul terapiei hipoglicemice.

Mecanismul dezvoltării microangiopatiilor nu este cunoscut pe deplin. Se consideră că îngroșarea membranei bazale a vaselor sistemului microcirculator poate fi consecința:

- a) perturbărilor metabolismului polizaharidelor (glicogenului) sau ale complexului polizaharidelor (mucopolizaharidelor) în membrana bazală a capilarelor și în țesutul conjunctiv al peretelui vascular;
- b) diminuării de capacitate a eritrocitelor de deformare în perioada deplasării prin capilare, ceea ce conduce la creșterea presiunii;
- c) depozitării în membrana bazală a complexelor imune;
- d) creșterii permeabilității peretelui vascular pentru proteinele plasmatic și alte macromoleculi;
- e) majorării cantității proteinelor glicozidate în peretele vascular;

f) dificultății circulației fluxului sangvin, ceea ce generează hipoxia și diminuarea procesului de alimentare a endoteliului.

Se presupune însă că, concomitent cu factorii enumerați, care sunt condiționați de perturbarea metabolismului glucidic și a altor forme de metabolism, în patogenia microangiopatiilor se includ și factorii ereditari. Aceștia nu sunt identificați, dar importanța lor în dezvoltarea microangiopatiilor este evidentă.

Afecțiunile vasculare se depistează în toate formele de diabet. Particularitatea afectării sistemului vascular în diabet constă, totodată, și în faptul că la oamenii tineri, chiar cu diabet de lungă durată, angiopatiile se pot limita numai la afectarea capilarelor și arteriolelor, pe când la pacienții mai în vârstă microangiopatiile sunt, de regulă, asociate cu ateroscleroza. Microangiopatia diabetică reprezintă de fapt un proces patologic difuz generalizat, care afectează tot sistemul microvascular al organismului. Vasele mici a două organe sunt, însă, lezate deosebit de frecvent și profund, acestea sunt vasele rinichilor și ale retinei oculare.

Concluzii

1. Prevalența migrenei este înaltă la pacienții, care suferă timp îndelungat de diabet zaharat, fiind estimată în medie la 30%.

2. Tulburările homeostazice și metabolice, evidențiate la pacienții cu diabet zaharat ar putea fi un eventual factor de cronicizare a migrenei, condiționând transformarea migrenei episodice în cronică.

3. În debutul și în evoluția migrenei, la pacienții cu diabet zaharat un rol important îi revine factorului genetic.

4. Tratamentul eficient al diabetului zaharat poate diminua intensitatea și frecvența atacurilor migrenoase coexistente.

Bibliografie

1. Aamodt AH, Stovner LJ, Midthjell K, et al. Headache prevalence related to diabetes mellitus. The Head-HUNT Study European. *Journal of Neurology*. 2002;14(7):738-744.

2. Burn WK, Machin D, Waters WE. Prevalence of migraine in patients with diabetes. *British Medical Journal*. 1984;289:1579-1580.
3. Davey G, Sedgwick P, Maier W, et al. Association between migraine and asthma: matched case-control study. *British Journal of General Practice*. 2002;52:723-727.
4. Franceschi M, Colombo B, Rossi P, et al. Headache in a population-based elderly cohort. An ancillary study to the Italian Longitudinal Study of Aging (ILSA). *Headache*. 1997;37:79-82.
5. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 (Suppl. 1):1-160.
6. Hagen K, Zwart JA, Vatten L, et al. Prevalence of migraine and non-migrainous headache-head-HUNT, a large population-based study. *Cephalalgia*. 2000;20:900-6.
7. Jacome DE. Hypoglycemia rebound migraine. *Headache*. 2001;41:895-898.
8. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*. 2006;296:283-291.
9. Martins I, Blau JN. Headaches in insulin-dependent diabetic patients. *Headache*. 1989;29:660-663.
10. Tantucci C, Bottini P, Fiorani C, et al. Cerebrovascular reactivity and hypercapnic respiratory drive in diabetic autonomic neuropathy. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*. 2001;90:889-896.
11. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, et al. Epidemiology of headache in a general population-a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:1147-57.
12. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, et al. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA*. 1998;279:381-3.
13. Sillanpää M, Aro H. Headache in teenagers: comorbidity and prognosis. *Functional Neurology*. 2000;15(Suppl. 3):116-121.
14. Split W, Szydłowska M. Headaches in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Functional Neurology*. 1997;12:327-332.
15. Wijnhoud AD, Koudstaal PJ, Dippel DW. Relationships of transcranial blood flow Doppler parameters with major vascular risk factors: TCD study in patients with a recent TIA or nondisabling ischemic stroke. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2006;34:70-76.
16. Ziegler D. Treatment of diabetic polyneuropathy: update 2006. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1084:250-266.

Ion Moldovanu, dr. h., profesor

Director General al Institutului de Neurologie si Neurochirurgie

Chișinău, str. Corolenco, 2

Tel.: 218920

E-mail: ionmoldovanu@hotmail.com

Recepționat 18.12.2009

JUBILEE



Seris venit usus ab annis (Ovidius). Zeița Athena afirma, că avansarea în vârstă n-duce numai necazuri, de care fugim. Cu anii ne vine și înțelepciunea.

Omagiatul nostru Ieremia Zota a avut marele noroc să fie creat de Natura-mamă în familia lui Gherase și Nadia Zota, autentici "piloni" ai spiritului enigmatic basarabean, apti de a suporta destinul imprevizibil pruto-nistean (fig. 1). În 1941 domnul Gherase, fiind mobilizat de sovietici, cade în prizonierat german, proscris a fi împușcat. Scapă ca prin minune, întorcându-se la baștină, fiindu-i foarte greu să argumenteze cele întâmplate. În 1944 este din nou mobilizat și, ajuns la Berlin, este decorat. Revenind acasă, întemeiază o gospodărie de toată frumusețea, educând doi fii; Mișu, superb inginer cu doi fii, și Ieremia tot cu doi fii: Ieremia jr. – excelent neurolog, iscusit clinician, îndrăgît de pacienții, căroro le-a salvat viața, concomitent un savant de perspectivă, revenindu-mi și mie rolul de referent principal la susținerea tezei de doctor în medicină a Dumnealui (fig. 2). Al doilea fiu, Victor – patologist de excepție, în Boston, SUA, căruia în 2006 la Montreal, Canada la Congresul centenar al Academiei Internaționale de Patologie, în rol de decan de vârstă IAP, i-am înmănat simbolic "ștafa generațiilor", securizată într-o capsulă specială, care urmează a fi deschisă peste o sută de ani (fig. 3).

Moș Gherase era un Socrate. L-am întrebat: "Ați trăit sub austrieci, ruși, români, sovietici etc. Când V-a fost mai bine?" S-a gândit mult, apoi mi-a răspuns: "Care a venit nu ți-a mai dat, numai ți-a luat. Ajută-te singur, cum spun bătrânii". O comoară de înțelepciune purta acest filozof de la Natură, deseori stra-



Fig. 1. Ieremia Zota cu părinții Gherasim și Nadejda Zota, în 1959.

teg foarte util și pragmatic. Într-o discuție serioasă exclamă: „Tot prostul, care tace este deștept”. Ca ulterior să întâlnească axioma în latină "Si tacuisses philosophus mansisses". Era un inventiv maestru în artizanat. Cognitivul și mâinile lui creau podoabe de un deosebit estetic. Această calitate a moștenit-o genetic și Ieremia. În anii 60, susținând examenul de anatomie patologică, a făcut o poză a grupei studențești împreună cu conducerea catedrei (fig. 4). Depistându-i sensibilitatea și pasiunea inovativă, imediat a fost încadrat la catedră, unde zi și noapte inventa, implementa metode totalmente noi (analiza ultravioletă, analiza fluorescență, metodologia nouă fotocolor etc). Ajută unui întreg contingent de doctoranzi să-și documenteze investigațiile. Deseori aceste disertații erau aprobate fără recenzii la Comisia Superioară de Atestare (Moscova).

Ieremia face o carieră uluitoare: laborant, doctorand, doctor în medicină, asistent, lector superior, docent, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră Anatomie Patologică, membru al Academiei de Științe a Moldovei, specialist de categorie superioară, președinte al diferitor foruri științifice la nivel național și internațional (Patologie, Morfologie, Gerontologie, Cardiologie, Ateroscleroză, Biomedicină). Atinge toate standardele oficiale și "bătătorite" de : conducător de teze, expert, dotat didact universitar, autor a multiple monografii și alte publicații, fondator de direcții științifice (Morfofuncția aterosclerozei și Reflecția angioimunologică, etc). E apreciat de cei mai mari savanți clasici, experți mondiali.

În 1966, la 20-24 decembrie, se convoca la Moscova primul Congres al cardiologilor din URSS, cu o prezență majoră a reprezentanților din toate continentele. Ședințele aveau loc în teatrul Kremlinului. Sosind la Kremlin, am fost "șocați"! Primul raport aparținea reprezentantului din Moscova, al doilea revenea Chișinăului, V. Anestiade și Ie. Zota, urmând să prezinte comunicări despre Ateroscleroză și Hipertensiune. La congres era prezentă "floarea" Cardiologiei mondiale. Responsabilitatea ne-a tulburat spiritele în profunzime. Până atunci avusesem destule "ieșiri" originale, cu documente de necontestat în Ateroscleroza incipientă. Există o anumită rezonanță pozitivă, însă este inimaginabilă atitudinea de excepție, cu care ne-au onorat.



Fig. 2. Academicianul Vasile Anestiade împreună cu Ieremia Junior (pe dreapta), fiul omagiatului și nepotul Sergiu Zota (pe stânga) în 2002.

Ulterior marele savant american White i-a expus opinia sa academicianului Lukomschi, încurajând fundamental obiectivele noastre de perspectivă (metodele, metodologia totalmente nouă și originală). Plecând din viață, academicianul Anicicov, autorul teoriei infiltrative, a fost criticat acerb la acea etapă. Ultimul său doctorand Vladimir Nagornev își susținea teza la Sanct Petersburg, iar V. Anestiade a mers la al doilea "examen", fiindu-i expert la susținerea disertației, care a suscitată mari probleme și discuții contradictorii, însă s-a soldat cu o maximă reușită. Ulterior, timp de jumătate de secol, am colaborat cu V. Nagornev în acest domeniu, concomitent, reabilitând veridicitatea teoriei academicianului Anicicov, totalmente recunoscută la 77th EAS Congress, Istanbul, Turkey, april 26-29, 2008. Congresul a evoluat sub egida acestui nume clasic al Patologiei și Aterosclerozei experimentale. Conlucrarea Ieremia Zota și V. Nagornev a fost chiar fericită: Президиум Российской Академии Медицинских Наук, постановлением № 72 от 28 марта 2007 г., присудил Диплом премии имени А.И. Струкова за лучшую научную работу по Патологической анатомии (монография «Атерогенез»). Inventivitatea lui Ieremia Zota s-a dovedit a fi de o rară originalitate. Teza dedicată fluorescenței elastice și aterosclerozei, susținută în timpul celui de-al IV Congres Unional al anatomopatologilor, 20-24 septembrie 1965, Chișinău, i-a surprins pe delegați, precum și raportul domnului Zota, prezentat la Congres, a trezit un viu interes în mediul științific de atunci. Ambele prezentări au fost înalt apre-

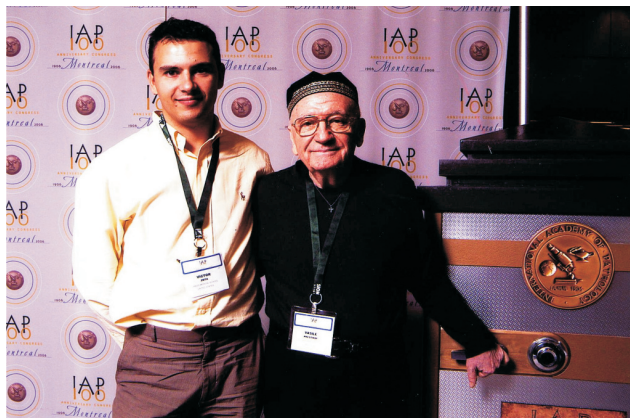


Fig. 3. Vasile Anestiade cu Victor Zota la Montreal, Canada, la Congresul Centenar Internațional al Academiei de Patologie, 2006.

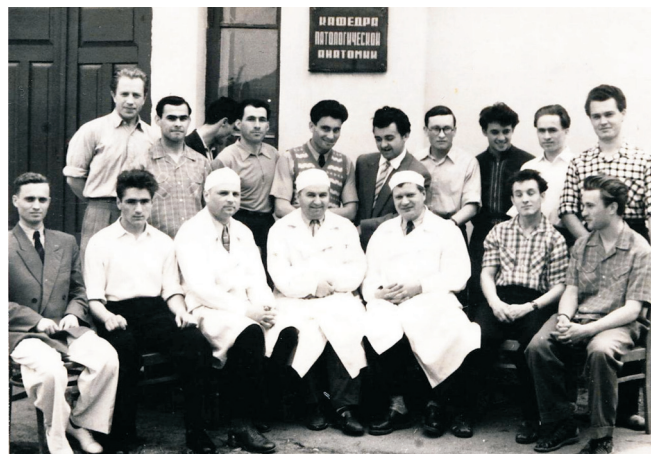


Fig. 4. Grupa omagiatului Ieremia Zota împreună cu corpul didactic al catedrei Anatomie patologică, după susținerea examenului în 1960.

De la stânga la dreapta, în rândul I: G. Manea, V. Covaliu, A. Crilov, V. Anestiade, V. Golovin, G. Baci, V. Niguleanu; în rândul II: A. Juc, P. Galetchi, P. Lazur, M. Casian, C. Polihovici, V. Balan, Ie. Zota, A. Zbanț, V. Nichitin.

ciate de cei mai de vază patologişti. Academicianul A. Strukov, fiindu-i expert la susținerea tezei și ulterior, consultant științific la lucrarea, pentru care i s-a decernat Premiul de Stat. Mai mult ca atât, metodele lui Ieremia Zota au fost implementate la catedra din Moscova. Munca asiduă, prietenia sinceră, cordială în decurs de cinci decenii cu renumitul savant și eminentul academician Vladimir Nagornev se va solda cu publicarea monografiei: „Патоморфоз атеросклероза (иммуноаспекты)”, editată în 2008, și înregistrată ca și piesă de patrimoniu în fondurile ΑΚΑΔΕΜΙΑ ΑΘΗΝΩΝ. O mai frumoasă apreciere a unui aport științific, adus Biomedicinei, și eternizarea lui în timp, nici nu se poate de imaginat, așa s-au exprimat unii experți la Congresul Internațional al Academiei de Patologie, unde fusese lansată cartea (Athena, 12-17.10.2008). Investigațiile fundamentale cu obiective și direcții moderne, Ieremia Zota și tinerii săi discipoli le dezvoltă, întâlnind pe mapamond admirația adecvată și aprecierea înalt profesională.

Stimate dle Ieremia Zota, să depășiți victorios și vârsta lui Pythagoras!

Vasile Anestiade, *academician*

Felicitări dlui academician Vasile Anestiade

În această primăvară, plină de seva vieții și a renașterii naturii, academicianul Vasile Anestiade, împlinește o vârstă frumoasă, dar este în plină forță de muncă, cu imense planuri și aspirații, ce se vor realiza.

Acest patriarh al morfopatologiei și al biogerontologiei autohtone, născut la 4 mai 1928, în satul Sărătenii Vechi, județul Orhei, rector al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (1963-1986), doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar și membru titular al Academiei de Științe a Moldovei, este o adevărată somitate în materie de medicină și este decanul de vârstă al întreg corpului profesoral universitar. A purtat și continuă să poarte sus și cu demnitate torța aprinsă a *Alma Mater*, servind drept etalon de seriozitate în studiu, profesionalism, competență și abilități de manager, cumsecădenie, forță de muncă inepuizabilă, responsabilitate în tot ce face, consecutivitate și multă dăruire de sine.

Stimate domnule academician, să Vă dea Domnul multi ani de viață și încă multe primăveri să vină în viața Dumneavoastră cu sănătate, bucurii, succese remarcabile și rezultate notabile în tot ce realizați în activitatea nobile de cercetător, savant și pedagog!

Redacția revistei "Curierul medical"



**Vlada-Tatiana
Dumbrava**

70 de ani

O Doamnă în adevăratul sens al cuvântului, care s-a afirmat plenar în domeniul ei de activitate, o exponentă de excepție a profesionalismului și a exigenței, a cumsecădeniei și a responsabilității este Vlada-Tatiana Dumbrava, doctor habilitat, profesor universitar, unul dintre fondatorii hepatologiei autohtone.

S-a născut într-o primăvară promițătoare de soare, la 17 aprilie 1940, la Ploiești, România. Vine dintr-o familie de intelectuali din Basarabia. Baștina părinților este vechiul nostru oraș istoric Soroca. Tata – fecior de preot, după absolvirea Institutului Politehnic din Iași, fusese calificat ca și inginer petrolist și chimic la Uzina de petrol din Ploiești, unde a activat până la război. Mama – fiică de dascăl, a absolvit gimnaziul din Soroca, apoi Universitatea din Iași, facultatea de biologie.

Înainte de război familia a trecut pe partea dreaptă a Prutului. În timpul războiului tatăl a fost evacuat în Ural, unde a lucrat la uzina militară, a fost responsabil de evacuarea specialiștilor de calificare înaltă, intelectuali originari din Moldova. Mama, în timpul războiului s-a aflat în Siberia, regiunea Celeabinsk, satul Olihovka. Din fragedă copilărie Vlada-Tatiana Dumbrava s-a evidențiat prin capacități deosebite. În anul 1958 absolvește cu medalie de aur școala medie nr. 2 din Chișinău. În același an a fost înmatriculată la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău. S-a manifestat prin calități neordinare în domeniul științei încă din anii studenției. Fiind studentă, a publicat 3 lucrări științifice și devine prima studentă, autoare de brevet de invenție. În 1964 absolvește cu diplomă cu mențiune Institutul de Medicină din Chișinău.

În anii 1964 – 1965 a activat în calitate de medic ordinator endocrinolog la Spitalul Clinic Republican pentru copii. În perioada anilor 1965 – 1967 a lucrat la Spitalul Clinic Republican, de asemenea în funcție de medic endocrinolog. Pe parcursul anilor 1967 – 1969 este doctorandă la catedra de Terapie Spitalicească a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, sub conducerea șefului de catedră, profesorul M. A. Poliuhov. După absolvirea aspiranturii, a lucrat timp de un an colaborator științific la Institutul de Cercetări Științifice în Oncologie. Din anul 1970 este admisă prin concurs, în calitate de asistent la catedra de Terapie Spitalicească a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. După susținerea tezei de doctor în medicină („Dinamica activității insulinei și a stării funcționale a ficatului în diabetul zaharat”, 1971), își continuă activitatea științifică în problemele patologiei hepatice și ale diabetului zaharat. În 1993 a susținut teza de doctor habilitat la tema „Bolile cronice ale ficatului și diabetul zaharat (explorări clinice, de laborator și funcționale)”. Din 1974 activează în calitate de conferențiar universitar și din 1994 – profesor universitar la catedra de Boli Interne. Din anul 1987 și până în prezent conduce catedra de Medicină Internă nr. 4 a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Începând cu 1977, Vlada-Tatiana Dumbrava este promovată în calitate de consultant al secției de gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican și din 1987 până în prezent este șeful clinicii,

care include 3 secții ale SCR: gastroenterologie, hepatologie și alergologie.

În 1989, sub egida dnei profesor V-T. Dumbrava, pe lângă catedră a fost creat Laboratorul pe probleme de Gastroenterologie și Ecologie. Este conducător științific al acestui laborator, care se ocupă de problemele acțiunii factorilor nocivi ai mediului ambiant și exercită examinarea profilactică în masă a populației din RM, în raioanele cu risc crescut de patologie hepatică.

Iar în 1990 fondează hepatologia terapeutică în RM și contribuie la crearea secției de hepatologie în Spitalul Clinic Republican. În 1999 a fondat Asociația Hepatologilor, Gastroenterologilor și Ecologilor „Hepateg” și până în prezent este președintele ei. Este academician al Academiei Internaționale de Ecologie și de Protecție a Vieții din Sankt-Petersburg (Rusia).

Începând cu anul 1995 până în 2005 a fost președintele Comisiei Științifico-Metodice, profil Medicina Internă, a Ministerului Sănătății. Este importantă și valoroasă activitatea profesorului Vlada-Tatiana Dumbrava în pregătirea cadrelor științifice. A format un șir de discipoli. A pregătit și continuă să pregătească o întreagă pleiadă de specialiști în domeniul medicinei interne, în special – gastroenterologie și hepatologie. Temele științifice, de care este preocupată sunt foarte variate. Sub conducerea Dnei profesor Dumbrava au susținut teze 19 doctori în medicină și 4 doctori habilitați în medicină. Este autor la două ediții (2007, 2008) ale manualului de Medicină Internă pentru studenți, în 2 volume.

Concomitent cu lucrul clinic și didactic, profesorul V-T. Dumbrava desfășoară o vastă și rodnică activitate pe tărâmul științific. Autor a 14 monografii și circa 500 lucrări științifice, dintre care peste 200 - publicate în ultimii 5 ani. A obținut 14 brevete de invenție, 50 inovații științifice. Rezultatele investigațiilor științifice au fost prezentate la numeroase congrese și simpozioane naționale și internaționale.

Ca gastroenterolog principal al Ministerului sănătății și ca președintele al asociației medicale „Hepateg” organizează anual conferințe științifico-practice, simpozioane, consacrate problemelor actuale din domeniul hepatologiei și gastroenterologiei, unde citește prelegeri de master clas și rapoarte științifice originale. A fost organizatorul principal al Congreselor gastroenterologilor și hepatologilor cu participare internațională (2003, 2008).

Este la curent cu toate noutățile științifice și optează pentru implementarea lor la noi în țară. De menționat atitudinea respectuoasă a tuturor: studenți, rezidenți, medici practicieni, colegi de catedră, pacienți, față de dna profesor Vlada-Tatiana Dumbrava ca personalitate, pedagog de valoare și clinician competent.

Competența profesională, erudiția și tactul de pedagog și educator înnăscut, atitudinea exigentă și tot odată, corectă, sunt asociate cu o rară cumsecădenie, bunătate, bunăvoință. Fiecare om poate conta oricând pe înțelegere, susținere de la conducătorul catedrei noastre, mult stimată Dna profesor Vlada-Tatiana Dumbrava. Suntem onorați, că avem fericita ocazie de a o cunoaște și a activa alături de această deosebită personalitate, înzestrată cu cele mai frumoase calități omenești, cu un talent înnăscut de doctor și savant – Vlada-Tatiana Dumbrava.

Colegii, discipolii, colaboratorii, toți cei care o cunosc pe Doamna Vlada-Tatiana Dumbrava, o felicită cu acest remarcabil jubileu și îi doresc sănătate, mult spirit creator în realizarea tuturor viselor și aspirațiilor, rezultate notabile în munca ei nobilă și atât de dificilă.

Nicolae Proca, dr., conferențiar universitar
Catedra Medicină internă nr. 4
USMF „Nicolae Testemițanu”



Pe parcursul întregii sale cariere profesionale, savantul și profesorul Victor Rîvneac a desfășurat o vastă activitate științifică și didactică, reușind să atingă numeroase performanțe în domeniul profesat și să contribuie considerabil la dezvoltarea științei medicale autohtone, precum și la formarea unui învățământ universitar de cea mai înaltă calitate.

Născut la 13 aprilie, 1950 în orașul Chișinău, Victor Rîvneac absolvește în 1967 școala medie nr. 1 din capitală, iar cu 6 ani mai târziu, în 1973, absolvește cu mențiune facultatea de medicină generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău.

În anii 1973-1976 a fost aspirant al Institutului de Chirurgie „A. V. Vișnevskii” al AȘM a URSS din Moscova, iar în anul 1977 a susținut teza de doctor în științe medicale în cadrul Consiliului Științific al Institutului de Medicină nr. 2 din Moscova.

În anul 1987 i s-a conferit titlul științific de cercetător științific superior, specialitatea „Anatomie patologică”. În anul 1990 a susținut teza de Doctor habilitat în cadrul Consiliului Științific al Institutului de Medicină nr. 2 din Moscova.

Între anii 1976-2010 domnul Rîvneac a activat consecutiv în calitate de șef al laboratorului de microscopie electronică, colaborator științific superior, colaborator științific principal, șef al secției morfologie a Laboratorului Central de Cercetări Științifice al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, devenind ulterior șef al Laboratorului Morfologie al USMF „Nicolae Testemițanu”.

Activând pe parcursul mai multor ani în calitate de șef al Laboratorului Morfologie al USMF „Nicolae Testemițanu”, domnul Victor Rîvneac, împreună cu colaboratorii săi, efectuează un șir întreg de cercetări, care vizează o problemă științifică medico-biologică fundamentală – studierea mecanismelor de resorbție a țesutului conjunctiv fibros în normă și patologie și, în special, biodegradarea colagenului. Cercetările se efectuează pe următoarele modele experimentale: involuția post-partum a uterului (model fiziologic) și regresia cirozei hepatice (model patologic). De asemenea se caută modalități de stimulare a procesului de regresie a cirozei. Investigațiile se efectuează cu aplicarea metodelor optice electronice, electronohistochemice și biochimice.

Grație cercetărilor efectuate în Laboratorul Morfologie, sub conducerea domnului profesor, pentru prima dată a fost demonstrată degradarea extracelulară a colagenului in vivo sub acțiunea enzimelor proteolitice lizozomale și au fost depistate sursele

celulare ale acestor enzime. A fost detaliată dinamica procesului de restabilire a structurii și funcțiilor ficatului după afectarea cirotică. A fost studiată acțiunea unor preparate cu conținut de zinc și seleniu asupra activității enzimelor colagenolitice și efectul lor asupra restabilirii post-cirotice a ficatului.

Rezultatele obținute sunt reflectate în mai multe lucrări, publicate și apreciate atât în Republica Moldova, cât și peste hotarele ei. Domnul Rîvneac este autor a 180 lucrări științifice și metodice, publicate în edițiile științifice periodice din țară și de peste hotare, care includ monografiile, articole științifice, teze ale rapoartelor științifice, elaborări metodico-științifice și metodico-didactice. Este autorul a 8 brevete de inovator.

Un șir de lucrări științifice au fost prezentate la diverse foruri internaționale, care s-au desfășurat la Chișinău, Moscova, București, Timișoara, Iași, Amsterdam, Kyoto, Bordeaux, Barcelona, Berlin, Kushadasi, Florence.

Articolele științifice ale profesorului Victor Rîvneac au fost publicate atât în reviste naționale, cât și în cele de circulație internațională - Архив патологии, Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, Electron Microscopy, Histopathology, Virchows Archiv.

Lucrările domnului Victor Rîvneac se disting prin vastitatea orizontului investigațional, prin caracterul complex al problemelor abordate și, nu în ultimul rând, prin claritatea cu care sunt expuse.

Rezultatele științifice valoroase, obținute pentru prima dată de către domnul profesor Victor Rîvneac, sunt citate în manuale și tratate de prestigiu, editate peste hotarele țării.

Sub conducerea științifică a domnului Victor Rîvneac au fost susținute 8 teze de doctor în medicină. Actualmente este conducător științific încă la câteva teze.

Activitatea didactică o începe în anul 1979, angajându-se în calitate de asistent universitar (1979-1983) la catedra Histologie, Citologie și Embriologie, iar din anul 2001 activează ca și profesor universitar la aceeași catedră.

Domnul profesor Victor Rîvneac este secretar științific al Consiliului științific specializat DH 50.14.00.15 (specialitatea 14.00.15 – Anatomia patologică) și DH 50.14.00.24 (specialitatea 14.00.24 – Medicina legală) din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”.

Despre valoroasele realizări științifice ale domnului Victor Rîvneac, despre calitățile de profesor ale acestuia se poate vorbi la infinit, deoarece contribuția Domniei sale la dezvoltarea științei și a învățământului universitar autohton este incontestabilă.

Cu ocazia acestui remarcabil jubileu, toți colegii și prietenii, numeroșii discipoli îl felicită pe multstimatul profesor universitar, dorindu-i multă sănătate, viață îndelungată și noi realizări notorii în domeniul profesat.

La mulți ani, stimate domnule Victor Rîvneac!

Lilian Șaptefrați, dr., conferențiar universitar
Șef catedră Histologie, Citologie și Embriologie
USMF „Nicolae Testemițanu”

GHID PENTRU AUTORI

* **Articolele vor fi prezentate în** formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5 și cu marginile 2 cm.

* **Articolele** se publică în limba prezentată.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

1. Foaia de titlu va conține prenumele și numele autorilor, titlul/gradul științific, instituția, numărul de telefon, adresa electronică.

2. Rezumatele vor fi prezentate consecutiv, inclusiv cuvinte-cheie, de la 3 până la 6.

3. Textul articolelor clinice, experimentale (până la 15 pagini) și al publicațiilor scurte va cuprinde: introducere, materiale și metode, rezultate obținute, discuții și concluzii. Altă structură se va accepta, dacă aceasta va corespunde conținutului materialului.

Atriclele de sinteză nu vor depăși 20 de pagini, bibliografia până la 20 surse.

4. Tabelele și figurile să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile color se vor publica din sursele autorului.

5. Bibliografia în ordinea referinței în text, care va corespunde cerințelor International Committee of Medical Journal Editors pentru publicațiile medico-biologice.

* **Lucrările vor fi prezentate** în 3 exemplare și pe suport electronic.

* **Scrisoarea de însoțire.** Articolele vor fi însoțite de o scrisoare în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr.h., prof., din partea autorului, responsabil pentru corespondență.

Scrisoarea va confirma, că toți autorii sunt de acord cu conținutul și, că articolul dat nu a fost publicat anterior.

**Bd. Ștefan cel Mare, 192
 MD-2004, Chișinău,
 Republica Moldova
 Telefon: (+37322) 222715
 Fax: (+37322) 295384
 www.usmf.md
 e-mail: curiermed@usmf.md**

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ

* **Статью печатают** на бумаге формата А4, через 1,5 интервала, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, в Microsoft Word.

* **Статьи** публикуются на языке оригинала.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. Титульный лист включает имя и фамилию авторов, их степени и звания, название учреждения, из которого работа выходит, номер телефона, электронный адрес.

2. Резюме печатают, начиная на титульном. В конце рефератов приводят ключевые слова, от 3 до 6.

3. Текст статей клинического и экспериментального плана (до 15 страниц) должен состоять из: введения, материала и методов, результатов, обсуждения и выводов. Иное изложение допустимо, если оно соответствует содержанию.

Обзорные статьи не должны превышать 20 страниц и включать более 20 источников.

4. Таблицы и рисунки нумеруют и сопровождают пояснениями. Цветные фото печатаются из средств авторов.

5. Список литературы печатают в порядке появления в тексте ссылок и в соответствии с требованиями, предъявляемыми к медико-биологическим статьям Международным комитетом издателей медицинских журналов.

* **Статью подают** в 3-х экземплярах и в электронной форме.

* **Сопроводительное письмо.** Статью сопровождают письмом от имени автора, ответственного за переписку на имя главного редактора, д.м.н., проф. Б. М. Топор. Письмо должно также содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием и представленные материалы прежде не публиковались.

**Пр. Стефана Великого, 192,
 MD-2004 Кишинёв,
 Республика Молдова
 Телефон: (+37322) 222715
 Факс: (+37322) 295384
 www.usmf.md
 e-mail: curiermed@usmf.md**

GUIDE FOR AUTHORS

* **Manuscripts should be typed** on one side only of A4, 1.5-spaced throughout, with 2.0 margins, printing-type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

* **Articles** are published in the original language.

All papers have to be executed in the following manner:

1. The title page includes the first and last names of all authors, highest academic degrees, the name of the department and institution from which the work originated, phone number, e-mail.

2. The abstract should be of 8-12 lines in the original language and in English. It ends with key words, 3 to 6.

3. The text of articles for clinical, experimental (till 15 pages) and brief reports should consist of: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions.

Review articles must not exceed 20 pages or contain more than 20 references.

4. Tables and figures type, numbering consecutively with explanatory matter.

Color illustration will be reproduced at the Author's expense.

5. References are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in superscript at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in International Committee of Medical Journal Editors requirements for manuscripts submitted to biomedical articles.

* **Submit three hard copies of article and one electronic copy.**

* **Cover letter** must be written to Editor-in-Chief Boris Topor, M.D., Ph.D., Profesor, from the author who is responsible for correspondence. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

**192, Bd. Stefan cel Mare
 Chisinau, MD-2004,
 Republic of Moldova, Europe
 Telephone: (+37322) 222715
 Fax: (+37322) 295384
 www.usmf.md
 e-mail: curiermed@usmf.md**