

Bibliografie

1. Choudhry VP. Pulmonary tuberculosis in children with acute lymphatic leukemia. Indian J Pediatr. 1981 Jan-Feb;48(390):117-9
2. Daniela Codrich, Margherita Monai, Gloria Pelizzo, Rossana Bussani, Marco Rabusin, Pierpaolo Guastalla, Egidio Barbi, Jürgen Schleeff. Primary pulmonary Hodgkin's disease and tuberculosis in an 11-year-old boy: Case report and review of the literature. Pediatric pulmonology Volume 41 Issue 7 , Pages 601 - 700 (July 2006)
3. Lee GH, Hah JO. Pulmonary Tuberculosis in Children with Leukemia and Malignant Lymphoma. Korean J Pediatr Hematol-Oncol. 1998 Apr;5(1):89-97.
4. Karakas Z, Agaoglu L, Taravari B, Saribeyoglu E, Somer A, Guler N, Unuvar A, Anak S, Yalcin I, Devecioglu O. Pulmonary tuberculosis in children with Hodgkin's lymphoma. Hematol J. 2003;4(1):78-81.
5. Portugal R, Cottas H, Ficks M, Nucci M, Spector N; Prevalence and outcome of tuberculosis in patients with Hodgkin's disease. *Tenth Int Symp Infect Immunocompromised Host 21 24 June 1998 Davos Switz Int Symp Infect Immunocompromised Host 10th 1998 Davos Switz*. 1998 Jun 21-24; 10: (abstract no. 024).
6. M.A. Siddiqui, A.K. Abdullah, M.U. Quraishy and M. Tajuddin. Pulmonary tuberculosis and leukemia. Ind. J. Tub., Vol XXIV, No. 1

MODIFICAREA MARKERILOR INFLAMAȚIEI LA BOLNAVII CU BRONHOPNEUMOPATIE CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

**Ivan Butorov, Chikh Ahmad Mahmoud, Valentina Butorov,
Irina Coșciuc, Natalia Antonova**

Catedra Medicină Internă nr.6 USMF «Nicolae Testemițanu»

Summary

The inflammatory markers modification in patients with chronic obstructive pulmonary disease

The comparative efficiency of long term use of fenspirid and atrovent in 42 patients with chronic obstructive pulmonary disease was studied. It was noted that the 6 months administration of fenspirid contributed to a 2,6 times cough intensity decrease and atrovent – a 1,2 time decrease. The anti-inflammatory therapy had a positive effect on the level of proinflammatory cytokines that registered a 3 times decrease in patients that used fenspirid and 1,5 time decrease after atrovent. During the long term treatment with fenspirid VEF₁ increased by 35,5% and by 21,2% - during the basic therapy.

Rezumat

La 42 bolnavi cu bronhopneumopatie cronică obstructivă a fost studiată eficacitatea comparativă a tratamentului de durată cu fenspirid și Atrovent. A fost stabilit că administrarea fenspiridului timp de 6 luni duce la micșorarea tusei de 2,6 ori, iar Atrovent – de 1,2 ori. Terapia antiinflamatorie a avut efect asupra citokinelor proinflamatoare, care s-au micșorat pe fon de tratament cu fenspirid de 3 ori, iar cu Atrovent de 1,5 ori. În rezultatul tratamentului de durată cu fenspirid VEMS a crescut cu 35,5%, iar pe fon de tratament de bază numai cu 21,2%.

Actualitatea temei

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) se plasează printre primele locuri după răspândire, evoluție progresivă și reducerea duratei vieții [1,2,3]. La baza dezvoltării BPCO stă procesul inflamator în arborele bronșic, ce lezează integritatea stratului epitelial, care determină

reacțiile bronhoconstrictoare [4,5,6,9]. Luând în considerație cele expuse anterior, necesitatea studiului în care ar fi apreciată eficiența clinică a preparatelor antiinflamatoare în tratamentul și profilaxia exacerbărilor BPCO, este argumentată și necesită o atenție deosebită. În acest context, o direcție de perspectivă o constituie utilizarea noilor generații de inhibitori a mediatorilor proinflamatorii sau a receptorilor acestora ca remedii pentru terapia bolnavilor cu BPCO atât în faza de exacerbare cât și în remisiunile de durată [7, 8].

Scopul studiului

Studierea nivelului markerilor inflamatori sistemici la bolnavii cu BPCO în exacerbare și remisiune și dinamica lor pe fondalul tratamentului.

Materiale și metode

Au fost examinați 42 pacienți cu BPCO stadiul II cu durata maladiei între 10 și 20 ani (durata medie constituind $14,0 \pm 2,5$ ani). Din numărul bolnavilor investigați, la 22 (52,4%) s-a depistat exacerbare, la 20 (47,6%) – remisiune. Funcția respirației externe a fost stabilită conform următorilor parametri: capacitatea vitală forțată (CVF), volumul expirator maxim pe 1 secundă ($VEMS_1$).

Determinarea cantitativă a citokinelor proinflamatoare (IL-1 β , IL-6, TNF- α) a fost studiată prin metoda imunofermentativă cu utilizarea test-sistemelor diagnostice a firmelor «Протеиновый контур» și «Цитокин» prin metoda descrisă de producător.

În funcție de tratamentul administrat pacienții au fost repartizați în 2 loturi conform vârstei, sexului, duratei maladiei, frecvenței și intensității semnelor clinice principale (tusea, dispneea, caracterul și cantitatea sputei, cantitatea de raluri uscate). Lotul I a fost format din 20 pacienți cu BPCO tratați cu fenspirid (produs de firma „Servier”, Franța) în doză de 160 mg pe zi, divizată în 2 prize. Lotul al II –lea a fost constituit din 22 pacienți cu BPCO, în programul de tratament al cărora a fost inclus atrovent în doză de 0,025 mg de 2 ori pe zi.

Analiza statistică s-a efectuat cu programul Statistica v.5 prin Windows 98.

Rezultate și discuții

În rezultatul studiului efectuat a fost stabilit, că exacerbarea BPCO s-a caracterizat prin leucocitoză moderată cu deviere la stînga a nivelului neutrofilelor, cu creșterea vădită a nivelului citokinelor proinflamatoare și a proteinei C reactive (PCR). Schimbări asemănătoare au fost depistate și la bolnavii cu BPCO în remisiune, însă ele au fost mai puțin evidențiate decît la bolnavii cu exacerbări (tabelul 1).

Tabelul 1

Nivelului markerilor inflamatori sistemici la bolnavii cu BPCO în exacerbare și remisiune

Indicii	Grupul de control (n=10)	BPCO, exacerbare (n=22)	BPCO, remisiune (n=20)
IL-1 β , pg/ml	8,94 \pm 0,68	187,42 \pm 3,37*	53,41 \pm 2,98*
TNF- α , pg/ml	6,51 \pm 0,93	153,24 \pm 4,28*	49,24 \pm 2,13*
IL-8, pg/ml	12,46 \pm 0,94	163,13 \pm 5,41*	73,85 \pm 4,82*
PCR mcg/ml	5,28 \pm 0,94	16,75 \pm 1,33*	9,83 \pm 1,02*

Nota: * - $p < 0,001$ diferența indicilor este statistic veridică cu lotul martor.

În lotul de bolnavi, care au primit fenspirid, s-a observat micșorarea evidentă a intensității simptomatice respiratorii de 4,5 ori (de la $1,70 \pm 0,16$ până la $0,38 \pm 0,14$; $p < 0,001$). La bolnavii din grupul de control s-a observat regresia pozitivă și veridică a simptomatice respiratorii numai la sfîrșitul curei de tratament de la $1,65 \pm 0,13$ până la $0,79 \pm 0,14$ ($p < 0,001$) sau 2,1 ori mai puțin în comparație cu indicii inițiali. Utilizarea fenspiridului în tratamentul complex al bolnavilor cu BPCO a contribuit la normalizarea în termen mai scurt a markerilor biochimici ai inflamației

decît la cei din grupul de control. La bolnavii cu BPCO, care au primit fenspirid, la sfîrșitul curei de tratament s-a observat micșorarea veridică a VSH de la $21,3 \pm 1,5$ pînă la $10,4 \pm 1,1$ mm/h ($p < 0,01$), PCR s-a micșorat de la $10,7 \pm 0,9$ pînă la $5,3 \pm 0,7$ mcg/l ($p < 0,01$), dar nu a ajuns pînă la indicii normali la mai mult de jumătate din bolnavii acestui grupe (la 18 – 56,3%). În grupul de control la fel s-a observat dinamica pozitivă a indicilor analizați, numai că dinamica a fost neînsemnată, iar diferența a fost statistic incorectă.

La bolnavii, care au primit fenspirid, la sfîrșitul tratamentului indicele citozei în sputa investigată s-a micșorat de 3,4 ori -de la $7,50 \pm 1,93$ pînă la $2,20 \pm 0,48 \times 10^6$ /ml ($p < 0,001$), numărul neutrofilelor s-a micșorat de la $79,8 \pm 2,4$ pînă la $68,7 \pm 2,5\%$ ($p < 0,001$). La bolnavii din grupul de control indicele citozei în sputa investigată s-a micșorat de 1,9 ori (de la $6,68 \pm 0,82$ pînă la $3,35 \pm 0,64 \times 10^6$ /ml; $p < 0,05$), iar conținutul relativ de neutrofile în spută nu s-a modificat esențial ($79,3 \pm 2,5$ și $78,9 \pm 2,6\%$, $p > 0,1$).

La bolnavii, care au administrat fenspirid s-a constatat diminuarea manifestărilor clinice pentru toată perioada de tratament, atingând ameliorarea maximă peste 6 luni: s-a micșorat tusea de 2,6 ori - de la $1,44 \pm 0,12$ pînă la $0,54 \pm 0,12$ puncte; ($p < 0,001$), expectorarea sputei – de 3,4 ori (de la $1,22 \pm 0,13$ pînă la $0,36 \pm 0,11$ puncte; ($p < 0,001$), dispneea – de 2,6 ori (de la $1,34 \pm 0,12$ pînă la $0,50 \pm 0,12$ puncte; $p < 0,001$). Reducerea manifestărilor clinice și ameliorarea stării subiective a bolnavilor a fost însoțită de scăderea numărului de raluri uscate de 2,2 ori.

La bolnavii, în tratamentul cărora a fost inclus atrovent, s-a micșorat tusea de la $1,42 \pm 0,12$ pînă la $1,24 \pm 0,15$ puncte ($p > 0,1$); expectorarea sputei de la $1,27 \pm 0,12$ pînă la $1,03 \pm 0,14$ puncte ($p > 0,1$); dispneea de la $1,40 \pm 0,13$ pînă la $1,02 \pm 0,15$ puncte ($p < 0,05$) către a 3-a lună de tratament, apoi a început din nou să crească în luna 6-a.

În urma investigațiilor efectuate s-a determinat o regresie evidentă a simptoamelor respiratorii la pacienții din toate 2 loturi, însă mai evident, diminuarea manifestărilor clinice a maladiei (conform indicelui cumulativ) s-a determinat în lotul de pacienți tratați cu fenspirid. Indexul cumulativ al simptoamelor clinice pînă la începutul tratamentului la pacienții din acest lot a constituit $4,00 \pm 0,12$ puncte, peste 3 luni de tratament el s-a micșorat pînă la $2,42 \pm 0,14$ ($p < 0,01$), de 1,7 ori mai mic comparativ cu datele inițiale. La administrarea de durată a fenspiridului timp de 6 luni s-a determinat ameliorarea stării generale și diminuarea manifestărilor clinice de bază a maladiei, ce a contribuit la diminuarea indicelui cumulativ pînă la $1,40 \pm 0,12$ puncte ($p < 0,001$).

Pe fondalul tratamentului cu atrovent la a 3-a lună de tratament indicele cumulativ al manifestărilor clinice a diminuat de la $4,09 \pm 0,12$ pînă la $3,43 \pm 0,14$ puncte ($p > 0,1$), la finele lunii a 6-a de tratament acest indice s-a redus de 1,2 ori comparativ cu datele inițiale și a constituit $1,09 \pm 0,14$ puncte ($p > 0,1$).

Utilizarea fenspiridului în tratamentul complex al pacienților cu BPCO a contribuit la o normalizare mai rapidă a manifestărilor clinico-biochimice a inflamației comparativ cu lotul de bolnavi, ce au utilizat tratamentul cu atrovent. La bolnavii cu BPCO ce au utilizat fenspirid s-a constatat o diminuare veridică a VSH-lui (de la $12,3 \pm 1,5$ pînă la $9,4 \pm 1,1$ mm/oră, $p < 0,01$), pe cînd la pacienții ce au utilizat tratamentul cu atrovent modificări semnificative nu au fost (de la $11,2 \pm 1,8$ pînă la $10,4 \pm 2,1$ mm/oră, $p > 0,1$). La sfîrșitul lunii a 3-a de tratament, la pacienții ce au utilizat fenspiridul, proteina C reactivă s-a micșorat de la $12,05 \pm 1,02$ pînă la $5,92 \pm 0,8$ mg/l ($p < 0,001$). În lotul bolnavilor ce au primit atrovent s-a determinat de asemenea o dinamică pozitivă ai indicilor analizați, dar a fost mai puțin exprimată și la sfîrșitul lunii a 3-a de tratament modificări esențiale în markerii inflamației nu s-au stabilit și numai la a 6-a lună de tratament proteina C reactivă s-a micșorat de la $12,45 \pm 1,06$ pînă la $8,34 \pm 1,9$ mcg/ml ($p > 0,1$) și nu a revenit la nivelul normal la 15 (75%) din 20 pacienți.

În urma tratamentului de durată indicii funcției respirației externe (FRE) s-au ameliorat numai la bolnavii în tratamentul cărora a fost utilizat fenspirid, acest fapt fiind remarcat deja peste 3 luni de tratament.

În urma analizei rezultatelor testului de mers timp de 6 minute (TMGM) după șase luni de tratament cu fenspirid s-a stabilit creșterea indicelui mediu al distanței parcurse de la 427,5±12,8 m până la 562,4±12,7m ($p<0,001$). În lotul bolnavilor care au utilizat fenspirid, ameliorarea indicilor capacității fizice s-au menținut stabil din luna a treia până la a șasea. În lotul bolnavilor care au utilizat tratament tradițional cu atrovent s-a constatat creșterea toleranței față de efort fizic (creșterea testului de mers timp de 6 minute de la 418,7±15,2 până la 486,3±15,4 m), însă diferența indicilor nu a fost statistic veridică.

Tratamentul antiinflamator benefic a acționat asupra nivelului citokinelor proinflamatoare și PCR, nivelul citokinelor proinflamatoare: α -TNF scade de 4,5 ori către a 6-a lună de administrare a fenspiridului, a interleukinei-1 de 4,8 ori, a interleukinei-8 de 2,5 ori, dar totuși nu a atins limite normale. Nivelului citokinelor proinflamatoare la bolnavii, care au primit tratament de bază s-a micșorat doar de 1,5 ori.

Cauza primordială a adresării bolnavilor cu BPCO după ajutor medical este exacerbarea bolii, care deseori necesită nu doar prescrierea tratamentului suplimentar, dar și spitalizare. În acest context a fost efectuată aprecierea comparativă a eficienței măsurilor curative efectuate conform adresării pacienților după ajutor medical și numărul de zile de incapacitate temporară de lucru. S-a constatat, că reducerea frecvenței exacerbării bolii s-a semnalat la bolnavii din toate trei loturi, indiferent de schema de tratament, însă rezultatele obținute sunt neidentice între ele. În urma analizei efectuate a numărului de acutizări ale BPCO în stadiul al II-lea până și după efectuarea măsurilor curative, s-a observat că în lotul bolnavilor tratați cu fenspirid acest indice a scăzut de 1,9 ori (de la 3,12±0,51 până la 1,6±0,3 $p<0,001$), care au utilizat atrovent – de 1,2 ori pe an (de la 3,09±0,42 până la 2,5±0,2 $p>0,1$). Supravegherea catamnestică a demonstrat, că efectul clinic obținut la utilizarea preparatului fenspirid timp de 12 luni este destul de stabil, în 81,3% cazuri. La bolnavii din lotul II eficiența clinică stabilă a tratamentului efectuat timp de 12 luni a constituit 47,1%.

Astfel, preparatul fenspirid exercită acțiune antiinflamatoare pronunțată, influențând semnificativ evoluția BPCO. Rezultatele utilizării lui la bolnavii examinați ne permit să constatăm importanța terapiei antiinflamatorii precoce ca o direcție de perspectivă în controlul progresării acestei patologii.

Toleranța tratamentului de 6 luni cu fenspirid a fost bună. La 1 (5,2%) pacient din 19 în primele zile de tratament s-au observat reacții adverse: senzație de amărăciune în gură, cefalee, senzație de greutate în regiunea hipocondrului drept. La nici un bolnav, după 6 luni, nu s-a observat evoluție negativă a concentrației aminotransferazelor, creatininei și a hemogramei. Toate reacțiile adverse au fost ne semnificative și nu au necesitat tratament suplimentar de corijare.

Analiza efectuată a indicilor clinico-biochimici denotă inofensivitatea preparatului fenspirid și eficiența în calitate de remediu alternativ în tratamentul tradițional la pacienții cu BPCO.

Concluzii

1. Includerea fenspiridului în tratamentul complex a exacerbării BPCO intensifică evident eficacitatea terapiei de bază, ce se manifestă prin micșorarea duratei regresiei simptomelor respiratorii datorită efectului antiinflamator pronunțat, ce se confirmă prin diminuarea semnificativă a indicilor activității inflamației și micșorării nivelului TNF- α de 4,5 ori, IL-1 β de 4,8 ori și IL-8 de 2,5 ori.
2. Administrarea de durată a fenspiridului la pacienții cu BPCO evoluție stabilă stadiul II a asigurat stoparea progresării obstrucției bronșice și creșterea toleranței la efort fizic și a diminuat veridic numărul de adresări după ajutor medical, cu reducerea duratei perioadei incapacității de muncă.
3. Eficiența clinică marcată a terapiei de durată cu fenspirid în condiții de ambulator argumentează utilizarea lui în tratamentul de bază a bolnavilor cu BPCO.

Bibliografie

1. Anzueto A.R, Schaberg T. Clinician's manual on acute exacerbations of chronic bronchitis. *Science Press Ltd* 2003; 64-68.
2. Baiter M.S., LaForge J., Low D.E., et al. Canadian guidelines for management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J*. 2003 vol.10, suppl B; 3-22.
3. Волков И.К., Рачинский СВ., Катосова Л.К. и др. Антибактериальная терапия хронических заболеваний легких. *Пульмонология* 2003; 1: 75-77.
4. Волкова Л.И. и соавторы. Опыт применения фенспирида (эреспала) при обострении хронического бронхита. *Клиническая фармакология и терапия* 2000; 5: 65-68.
5. Емельянов А.В. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких. *Русский медицинский журнал*. 2005; 4 (228): 183-189.
6. Заикина Е.В., Ракица Д.Р. Возможности первичной диагностики ХОБЛ и эффективность длительной бронхолитической терапии в амбулаторных условиях. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология* 2007; 4(27): 27-30.
7. Павленко С.С., Павленко Н.С., Куделя Л.М., Морозова Л.Я., Кайгородов А.А. Исследование эффективности лечения больных хронической обструктивной болезнью легких препаратом Спирива (тиотрония бромид) в Новосибирской области. *Пульмонология* 2005; 4: 92-96.
8. Симонова О.И. Принципы и стратегия терапии хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний. *Русский медицинский журнал* 2004; 5: 663—667.
9. Шмелев Е.И. Куклина Г.М., Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких *Пульмонология* 2005; 5: 39-44.

OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI BOLNAVILOR CU SINDROMUL BRONHOOBSTRUCTIV

Ivan V. Butorov, Valentina Butorov, Natalia Antonova, Valentin Calancea
Catedra medicina internă N6 USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

The treatment optimization in patients with bronchial obstructive syndrome

Accessory fenspirid inclusion in the complex therapy of patients with chronic pulmonary obstructive disease reduces the main clinical signs of the disease, normalizes the biochemical blood parameters, and improves the parameters of forced expiration. The usage of fenspirid in the treatment of patients with bronchial asthma and chronic pulmonary obstructive disease has particular advantages in comparison with standard scheme, which permits to recommend it's inclusion in current therapeutically schemas of pulmonary respiratory diseases aggravation.

Rezumat

Includerea remediului fenspirid în programul complex de tratament al pacienților cu astm bronșic (AB) și bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO) micșorează intensitatea simptomelor clinice principale ale maladiei, normalizează parametrii biologici ai sângelui, ameliorează indicii funcției respirației externe (FRE). Asocierea preparatului fenspirid avantajează schema de tratament standard al pacienților cu AB și BPCO, ce permite de a recomanda acestui preparat în tactica curativă contemporană al exacerbărilor afecțiunilor cronice pulmonare.

Actualitatea

Bronhopneumopatia cronică obstructivă și astmul bronșic sunt maladii bronhoobstructive pulmonare, ce se caracterizează prin afectarea permeabilității căilor respiratorii, ca urmare a