

2. Baayen RH. languageR: Data sets and functions with “Analyzing linguistic data: a practical introduction to statistics”. 2008. R package version 0.953, <http://cran.r-project.org/web/packages/languageR/languageR.pdf>.
3. Causes of death 2008, World Health Organization, Geneva, 2008, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf.
4. Gentleman RC, et al. Bioconductor: open software development for computational biology and bioinformatics. *Genome Biol.* 2004;5.
5. Martea R., Abdușa D., Dragomir L., Levițchi A. Analiza datelor microarray pentru evidențierea aspectelor moleculare legate de caracterele valoroase în ameliorarea plantelor. Culegere de teze, Chișinău, 2011, p.43.
6. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. World Health Organization. Geneva. 2011.
7. Protocol clinic național „Accident vascular cerebral ischemic”. Chișinău. 2008. p. 8.
8. R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. 2005. Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0.
9. Sean Davis and Paul S. Meltzer. GEOquery: a bridge between the Gene Expression Omnibus (GEO) and BioConductor. *Bioinformatics* (2007) 23 (14): 1846-1847.
10. Tanya Barrett, Dennis B. Troup, Stephen E. Wilhite, Pierre Ledoux, Carlos Evangelista, Irene F. Kim, Maxim Tomashevsky, Kimberly A. Marshall, Katherine H. Phillippy, Patti M. Sherman, Rolf N. Muerter, Michelle Holko, Oluwabukunmi Ayanbule, Andrey Yefanov and Alexandra Soboleva. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets—10 years on. *Nucl. Acids Res.* (2011) 39 (suppl 1): D1005-D1010.
11. World Health Organization, Fact Sheet 317: Cardiovascular Diseases. Updated September 2009.

Web references

<http://www.affymetrix.com/analysis/index.affx>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>
<http://www.statistica.md/newsview.php?l=ro&idc=168&id=3384>
<http://www.ucl.ac.uk/cardiovasculargeneontology/>
www.bioconductor.org

SEMNIFICAȚIA MODERNĂ A IMUNOREABILITĂRII ȘI PRINCIPILOR DE IMUNOTERAPIE

(Revista literaturii)

Elena Berezovscaia¹, Doina Barba², Lucia Andrieș¹

Laboratorul Alergologie și Imunologie Clinică (1), Clinica Medicală nr. 6 (2),
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu»

Summary

The modern significance of the Immunorehabilitation and principles of Immunotherapy

The scientific analysis of the fundamental immunological sources of the modern literature showed difference and sometimes controversial views according to the definition of the terms, such as immunorehabilitation, immunocorrection, immunomodulation. Deciphering and revealing the procedures, methods, immunotrope remedies used in the treatment of many diseases have been the subject of the essence of the work presented.

Rezumat

Analiza științifică a surselor fundamentale imunologice denotă viziuni diverse, iar uneori și controversate cu referire la imunoreabilitare, imunocorecție, imunomodulare. Descifrarea

acestora și relevarea procedeeilor, metodelor, remediilor imunotrope utilizate în tratamentul complex al multor maladii au constituit subiectul de esență al lucrării prezentate.

Actualitatea

În ultimele două decenii a sporit interesul diferitor specialiști față de terapia imunotropă și asta pentru că a crescut esențial atât prevalența maladiilor infecțioase cronice provocate de microorganismele convențional patogene cu proprietăți atipice biologice și rezistență la antibiotice, cât și numărul de boli alergice, neoplasme maligne ș.a. O poziție deosebită revine formelor patologice asociate care prezintă și dificultăți de diagnostic și terapie. Concomitent se constată și diminuarea reactivității imune a populației, carență indusă de atacul intens asupra sistemului imun prin stres, modificarea caracterului și calității ratei de alimentare, influența factorilor ecologici etc.

Circumstanțele invocate au necesitat utilizarea în complexul curativ al multor maladii a remediilor cu acțiune imunotropă, iar în literatura modernă au fost lansate concepte științifice cu respective definiții terminologice pentru domeniul imunologiei clinice. Uneori acestea au o interpretare divergentă, iar importanța lor necesită concretizare.

Rezultate și discuții

Din analiza unor surse de resort ale literaturii de domeniu am dedus, că termenul „imunoreabilitare” include o serie de acțiuni imunotrope direcționate spre restabilirea valorilor normale ale parametrilor statusului imun al pacientului, inclusiv și în cazurile când s-a înregistrat însănătoșirea clinică a acestuia [11, 19, 20, 21, 22, 23].

La proiectarea măsurilor de imunoreabilitare medicul trebuie să ia aviz de mecanismul de disfuncție a sistemului imun în cazul particular al imunopatologiei în vederea administrării unei terapii imunotrope adecvate. Au fost elaborate multiple procedee și remedii de îmbunătățire a funcționalității sistemului imun, care au devenit în scurt timp de mare popularitate. Dar selecția remediiului sau a programului de imunoreabilitare trebuie să se bazeze pe diagnosticul clinic cât mai precis al patologiei imune, pe analiza minuțioasă a statusului imun al pacientului, pe nivelul de afișare a dereglărilor sistemului imun și gradul de severitate al acestora.

Conceptul de terapie imunotropă implică o serie de termeni și definiții, importanța cărora necesită elucidare și concretizare:

- **Imunoterapia** - procedeu curativ și de prevenire a maladiilor umane prin utilizarea remediilor medicamentoase sau de altă sorginte, dotate cu acțiuni de potențare, de suprimare sau de substituire a funcției sistemului imun [14];
- **Imunoprofilaxia** include măsuri utilizate pentru prevenirea apariției maladiilor sau a recidivelor acestora [19];
- **Imunosupresia** tinde efectul de suprimare a hiperactivității componentelor sistemului imun, deseori manifestă sistemic [10];
- **Imunomodulația** - acțiune asupra sistemului imun cu efect concomitent prin minorizarea componentelor hiperactive și stimularea celor suprimate [10];
- **Imunocorecția** include acțiuni direcționate asupra sistemului imun și tinde remedierea defectelor și restaurarea funcționării lui normale [12, 19];

Terapia imunotropă are ca scop final imunoreabilitarea, care la rândul-i sau include un arsenal de procedee și manopere: utilizarea preparatelor medicamentoase (naturale și sintetice), fitoterapia, fizioterapie, reflexoterapie, imunocorecția extracorporala etc.

Important de consemnat faptul, că în ultimii ani apar tot mai multe rapoarte despre efectele imunomodulatoare (directe sau indirecte) ale unui șir de medicamente tradiționale cum ar fi corticosteroizii, preparatele anti-inflamatorii nesteroidiene, eubioticele, antibioticele, enzimele și componentele lor, aminoacizii, microelementele, hormonii, anti-histaminicele etc. [10, 13, 19].

Fiecare perioadă de vârstă necesită abordări specifice de imunoterapie și imunoreabilitare, dependente de particularitățile imunopatologice proprii vârstei: la copii domină

imunopatologia congenitală, imunodeficiența, manifeste prin procese virale și bacteriene; în perioada adolescenței - particularitățile de constituire a sistemului imun, la vârsta medie prevalează patologia legată de activitatea profesională și influența factorilor ecologici, la bătrânețe predomină dereglările somatice sistemice combinate [19].

Diverse tipuri de imunopatologie, ca cele prezentate de maladiile alergice și autoalergice, imunodeficiențele și sindroamele recidivante ale proceselor inflamatorii și infecțioase, sunt datorate perturbărilor tranzitorii sau persistente ale statusului imun ce apar sub influența factorilor nefavorabile ai mediului ambiant. Astfel de modificări ale imunității sunt detectate la examinarea pacienților cu diferite afecțiuni bronho-pulmonare, autoalergice, cu boli inflamatorii cronice etc., iar stoparea procesului patologic la aceștia este posibilă anume prin redresarea dezechilibrelor imune [5, 7, 19].

Reieșind din faptul că terapia imunotropă prevede un complex de măsuri etiotope și patogenetice direcționate spre optimizarea rezistenței imune a organismului, imunoreabilitatea persoanelor cu disfuncțiuni imune necesită un program curativ complex, care ar include: procedee etiotope, eferente, metabolice, de corecție imună, adaptogene [10, 13, 19].

Terapia etiotropă este direcționată spre eradicarea agentului cauzal (administrarea antibioticelor, remediilor antiparazitare ș.a.) și eliminarea alergenului din mediul ambiant (dieta hipoalergenică, evitarea contactului cu alergenele cauzale etc.).

Terapia eferentă – este prima etapă a terapiei imunotrope, administrată pentru eliminarea accelerată a xenobioticelor, metaboliților nocivi, cum ar fi alergenele, mediatorii inflamației alergice și infecțioase, complexe imune circulante și alți componenți implicați în reacțiile imunologice.

Metodele sorbente (detoxicarea eliminatorie a organismului cu utilizarea sorbenților) sunt eficiente în asanarea mediului intern. Distingem 4 modifiții de detoxifiere a organismului cu sorbenți: aplicativă, enterosorbția, extracorporală (hemosorbția, plasmosorbția, limfosorbția, imunosorbția, licvorosorbția) și asociată (în cascadă).

Terapia metabolică prevede utilizarea în tratamentul pacientului a remediilor care influențează diverse procese metabolice ale organismului, prioritar cele mitocondriale. Disfuncția mitocondrială conduce la insuficiența energetică a celulelor și alterarea continuă a acestora până la apoptoză. Cauza disfuncțiilor polisistemice mitocondriale pot fi factorii ecopatogeni (poluanțele industriale, sărurile metalelor grele, medicamentele), dereglările alimentare, îmbătrânirea fiziologică.

Terapia metabolică include administrarea complexă a antioxidantilor (β -carotina, vitaminele grupelor B, A, E, PP, C etc., calciu pantotenat, acidul succinic), stimulatoarelor metabolici (riboxina, orotatul de potasiu, pentoxil, methyluracil, nukleinate sodium, nootropil, zikSORIN etc.), microelemente (seleniu, fier, calciu, magneziu, iod, zinc, cupru, mangan etc.). În practică mondială prioritar sunt utilizate L-carnitina, coenzima Q10, citocromul C și combinațiile acestora. În rezultatul terapiei metabolice are loc stimularea fagocitozei, a funcției limfocitelor T și B, iar astfel se reglează metabolismul și activitatea funcțională a celulelor imunocompetente [1, 6, 7].

Terapia imunomodulatoare este veriga principală în complexul de măsuri pentru imunoreabilitatea persoanelor cu maladii, patogenia cărora este definită de disfuncționarea sistemului imun. Implementarea acestei terapii a devenit posibilă grație dezvoltării imunofarmacologiei care studiază efectele remediilor medicamentoase asupra sistemului imun în scopul normalizării funcției celulelor imunocompetente (monocite, macrofage, limfocite T, B și subpopulațiile acestora).

Terapia adaptogenă aplică măsuri care vizează menținerea stabilității funcționale a sistemului imun în cazul adaptării organismului la niște noi condiții: geoclimatice, ecologice, psihotraumatice etc. (de exemplu, la schimbarea reședinței, condițiilor de muncă, înainte de competiții sportive etc.).

Remediile imunotrope. Actualmente, majoritatea cercetătorilor consideră argumentată divizarea remediilor imunotrope în trei grupe [7, 17]:

- 1) imunostimulatoare;
- 2) imunosupresive;
- 3) imunomodulatoare.

Unii autori remarcă faptul, că această diviziune este arbitrară, deoarece unul și același preparat poate manifesta efecte diverse în funcție de doză și situația clinică concretă [11, 13, 15]. Sensibilitatea individuală a organismului la preparatele imunotrope, dependența de particularitățile genetice ale organismului sunt factori esențiali în eficiența remedului. Astfel, termenul "imunomodulator" în concepția contemporană se consideră relativ, iar caracteristică de bază este tropismul lui asupra componentelor sistemului imun. Diferite grupe de imunomodulatori pot manifesta numai acțiune imunostimulatoare (imunostimulatoarele) sau doar imunosupresivă (imunosupresoarele). Imunomodulatoarele care permit corecția unei anumite funcții dereglate a sistemului imun au fost denumite imunocorectoare [23].

Clasificarea imunomodulatoarelor. Actualmente nu există o clasificare unitară a remediilor imunocorectoare, deoarece toate acestea nu sunt preparate cu proprietăți selective sau cu destinație absolută asupra sistemului imun.

Khaitov R.M. și Pinegin B.V. (1996) au propus clasificarea imunomodulatoarelor după origine, cu divizarea lor în 3 grupe: *exogene*, *endogene* și *chimice* [25]. Această clasificare coincide într-o măsură oarecare cu cea propusă de Hadden J.[2]. Actualmente, aceiași autori delimitează în baza principiilor fundamentale de funcționare a sistemului imun 7 grupe principale de remedii medicamentoase cu proprietăți imunomodulatoare (tab. 1).

La remediile medicamentoase cu evidente proprietăți imunomodulatorii se referă desigur interferonii și inductorii de interferoni (tab. 2).

Separarea acestor preparate într-un compartiment suveran este bazată pe proprietatea lor farmacologică principală și anume - efectul antiviral. Cu toate acestea, interferonul, ca component al rețelei integrante de citochine a organismului, prezintă molecule imunomodulatorii cu efect asupra tuturor celulelor sistemului imun [7, 13].

La remediile cu proprietăți imunomodulatorii sunt referite și preparatele imunoglobulinice: imunoglobulina umană, întraglobina, octagamul, pentaglobina, sandoglobulina etc. Dar acțiunea principală a acestora este terapia substitutivă. Ele aparțin unui grup de medicamente de importanță vitală.

La categoria de remedii imunosupresoare se referă [9, 14]:

- antimetaboliți (azatioprin, metotrexat, mercaptopurină);
- agenți alchilanți (ciclofosfamidă, Clorambucil, Ifosfamidă);
- alcaloizi din plante (vinblastină, vincristină);
- antibiotice citotoxice (bleomicină, dactinomycină);
- glucocorticoizi (prednison, dexametason);
- citostaticele (ciclosporină, tacrolimus, rapamicina);
- anticorpii și designerii acestora (anti-CD3 anti-CD8 anticorpi anti-TNF etc.)

În majoritatea cazurilor, preparatele imunotrope enumerate au acțiune complexă asupra sistemului imun, iar divizarea lor în grupe după efectele prioritare asupra componentelor sistemului imun, deși relativă, este acceptabilă în practica clinică.

Pentru corecția dereglărilor funcției celulelor sistemului de monocite macrofagice sunt eficiente methyluracil, pentoxyl, nukleinate sodium, polyoxidoniul, licopid, lisobak, ribomunyl etc. În cazurile de disfuncție a imunității celulare T se poate utiliza Tactivin, thymogen, thymalinum, imunofan, polyoxidonium, levamizol, nukleinat de sodium, diuciphonum, vitaminele A, E, microelemente etc.

La dereglarea funcției imunității celulare B se administrează myelopidum, polyoxidonium, preparatele imunoglobulinice, polizaharidele bacteriene (pyrogenalum, prodigiosanum) imunofan, splenină, microelemente etc.

Pentru stimularea celulelor killer naturale se indică preparate cu interferoni naturali - egiferon, feron, IFN- γ ; cu interferon recombinant - reaferon, β -feron, γ -feron, cu inductori sintetici al interferonului endogen - cicloferon, kagocel, amixin, amizonum etc [7, 9, 17] .

Clasificarea imunomodulatorilor după geneza¹

| Grupa | Subgrupa | Denumire comerciala | Compoziție |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------|--|
| Microbiene | Naturale | Ribomunyl | Fracțiuni ribozomale bacteriene |
| | | Bronho-Munal | Lizate bacteriene |
| | | Imudon | Mixturii de lizate bacteriene |
| | | IRS-19 | Mixturii de lizate bacteriene |
| | Semisintetice | Licopid | GMDP |
| Timice | Naturale | Tactivin | Peptide din timusului bovinelor |
| | | Thymalinum | Peptide din timusului bovinelor |
| | | Thymostimulin | Extract din timusului bovinelor |
| | Sintetice | Thymogen | glutamil-triptofan |
| | | Bestim | □-glutamina-triptofan |
| Imunofan | arg-asp-liz-val-tyr-arg | | |
| Mieloptide | Naturale | Myelopidum | Complex din 5 peptide |
| | Sintetice | Seramil | Leu-Val-Cys-Tyr-Pto-Gln |
| Citokine | Naturale | Superlymph | Complex de citokine naturale |
| | Recombinante | Roncoleukin | Interleukină-2 recombinantă |
| | | Betaleukin | Interleukină-1 □ |
| | | Molgramostim | Factorul coloniestimulant macrofago-granolocitar uman, recombinant |
| Neupogen | același | | |
| Acide nucleice | Naturale | Nukleinat de sodium | 7 acizi nucleici din drojzii de bere |
| | | Derinat | Acidul dezoxiribonucleic din pește |
| | Sintetice | Poludan | Complex al acizilor poliadenilic și poliuridilic |
| Fitogene ^{2,3} | – | Immunal | Echinacea (Suc) |
| | | Echinacee tinctura | Echinacea |
| | | Quercetinum | 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one |
| | | Ginseng Plus | Pulvis Panacis Ginseng și extractum Ganodermais |
| Chimic pure | Greutate moleculară joasă | Levamisol | Levamisoli Hydrochloridum |
| | | Diuciphonum | Para-para - (2, 4-Dioxo-6- metilpirimidinil-5- sulfonamino) - difenilsulfon |
| | | Galavit | Aminodihydrophthalazin-Natrium-Dihydrat |
| | | Hepon | Oligopeptid din 14 aminoacizi |
| | | Glutoxim | bis-(gamma-L-glutamyl)-L-cisteinyl-bis-glycin disodium salt; (C20H32O16N6S2) |
| | | Alloferon | Oligopeptid din 13 aminoacizi Hystidyl-glycyl-valyl-seryl-glycyl-hystidyl-glycyl-glutamyl-hystidyl-glycyl-valyl-hystidyl-glycine |
| | Greutate moleculară înaltă | Polyoxidonium | Derivat al N-oxidat polietilen-piperazina |

| | |
|--------------|--|
| Notă: | <p>1. Tabela modificată după Khaitov R.M., Pinegin B.V. [13]</p> <p>2. Preparatele din acest grup mai s-ar referi la aditivii alimentari sau adaptogeni: posedă au un efect imunostimulator, dar nu au efect selectiv asupra sistemului imun uman [6].</p> <p>3. Unii autori [3] la medicamente de origine vegetală (un adaptogen), precum și produse apicole (lăptișor de matcă, propolis, etc)</p> |
|--------------|--|

Tabelul 2

Interferonii și inductori de interferon
(modificată după Khaitov R.M., Pinegin B.V. [13])

| Grupa | Denumite comerciale | Compoziție |
|-----------------------------------|------------------------------------|--|
| Interferonii (IFN) | Interferon | Interferon leucocitar uman liofilizat |
| | Realdiron | Interferon alfa recombinant |
| | Intron A | Interferon alfa recombinant |
| | Reaferon | Interferon alfa recombinant |
| | Roferon A | Interferon alfa recombinant |
| | Viaferon | Interferon alfa recombinant |
| | Betaferon | Interferon beta recombinant |
| Inductorii de interferoane | Tilorone | 2,7-Bis[2-(diethylamino)ethoxy]-9-fluorenone dihydrochloride |
| | Arbidol LANS | 6-bromo- 5-hydroxy- 4-methylaminomethyl-1 -methyl- 2-benzenesulfenylmethylindol- 3-ethyl carboxylat hydrochloridă cu monohidrată |
| | Cicloferon | Acridonacetat de meglumină |
| | Neovir | Acridonacetat de Sodium |
| | Dipyridamole (Curantyl) | 4,8-Dipiperidinopyrimido[5,4-d]pyrimidine-2,6-diyl)dinitrilo]tetraethanol |
| | Gosalidonum; Kagocel; Amixin | Polifenole fitogene |
| | Ingavirin | 6-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethylamino]-5-oxohexanoic acid |

Pentru minorizarea răspunsul imun (de exemplu, pentru supresia reacțiilor posttransplant), în tratamentul maladiilor autoimune și alergice sunt utilizate remedii imunosupresoare.

În alergoze utilizarea imunomodulatorilor este argumentată în cazul când aceste maladii sunt complicate cu câteva manifestări ale insuficienței imune secundare. Astfel, la pacientul cu maladie alergică, efectul imunomodulatorului este direcționat spre lichidarea focarului infecțios sau parazitologic.

Într-un șir de cazuri această manevră poate îmbunătăți esențial tabloul clinic al maladiei de bază. Din punct de vedere imunologic - cauza procesului alergologic fie principală, fie esențială este activitatea excesivă a celulelor Th2. Ca urmare, una din țintele terapiei imunomodulatoare în aceste procese este utilizarea preparatelor care conduc la minorizarea activității celulelor Th2 și majorarea activității celor Th1, adică a imunomodulatorilor.

Imunomodularea poate fi realizată în complex cu măsurile curative medicamentoase, precum și ca monoterapie cu unul din modulatori [13, 15, 18, 20].

Principiile de utilizare a imunomodulatorilor la pacienții cu insuficiență antiinfecțioasă (imunodeficiențe) se rezumă la următoarele:

1. Imunomoduloarele se administrează în terapie complexă, concomitent cu antibioticele, remediile antifungice, chimioterapice antiprotozoare sau antivirale;

2. Imunomoduloarele pot fi utilizate sub formă de monoterapie la realizarea măsurilor de imunoreabilitare, de exemplu, după vindecarea integrală a unei maladii infecțioase acute;

3. Este argumentată administrarea precoce a imunomodulatorilor (din prima zi de utilizare a remediilor etiotrope chimioterapice).

4. Imunomoduloarele cu acțiune asupra sistemului fagocitar pot fi administrate pacienților cu dereglări imune nedepistate și depistate, argumentul pentru administrarea preparatului fiind tabloul clinic.

5. Utilizarea imunomoduloarelor este argumentată pe fondalul monitoring-ului imunologic, care se efectuează independent de indicatorii primari ai indicilor statusului imun.

6. Prezența unui parametru scăzut al imunității apreciat la cercetarea imunologică la o persoană aparent sănătoasă nu este un argument pentru administrarea terapiei imunomoduloare [13, 14].

Concluzii

1. Criteriul indicativ pentru administrarea imunomoduloarelor este tabloul clinic al maladiei manifestat de prezența procesului inflamator cronic infecțios, care se arată rezistent la terapia antiinfecțioasă adecvată.

2. Actualmente se evidențiază tendința de a afișa substanțele biologice active ca fiind imunomoduloare, de exemplu suplimentele nutritive, vitaminele, eubioticele, enzimele etc. Atenționăm, însă că imunomoduloarele sunt remedii medicamentoase ce au aprobarea preclinică și clinică și dispun de certificate pentru utilizare medicală ca imunomodulator.

Bibliografie

1. Burns JJ, Zhao L, Taylor EW, Spelman K. The influence of traditional herbal formulas on cytokine activity. *J. Toxicology*, 2010 Nov. 278(1):140-159.
2. Hadden J.W. Immunostimulants. *J.Immunol.Today*, 1993. Vol 14. p.275-280.
3. Khandpur S, Sharma VK, Sumanth K. Topical immunomodulators in dermatology. *J. Postgrad Med*, 2004 June. Vol 50, Issue 2. p.131-139.
4. Ralph D. Feigin, MD, James Cherry, MD, MSc, Gail J. Demmler-Harrison, MD and Sheldon L. Kaplan, MD Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Edition: 6th (2009) Saunders, An Imprint of Elsevier. 3856 p. ISBN: 978-1-4160-4044-6.
5. Roitt, I., Brostoff, J., Male, D. Immunology. Edition: 6th (2001) Mosby, Elsevier Science Ltd, London. 480 p. ISBN-13: 978-0723431893.
6. Spelman Kevin, Burns JJ, Nichols Douglas, Winters Nasha, Ottersberg Steve, Tenborg Mark. Modulation of Cytokine Expression by Traditional Medicines: A Review of Herbal Immunomodulators. *J. Alternative Medicine Review*, 2006, Vol 11, No 2. p.128-150.
7. Spickett, G. Oxford handbook of clinical immunology and allergy. Edition: 2nd (2006).Oxford: Oxford University Press. 535 p. ISBN 978-0-19-852866-1.
8. Vennekamp Julia, Wulff Heike, Beeton Christine, Calabresi Peter A., Grissmer Stephan, Wolfram Hansel, Chandy K. George. Kv1.3-Blocking 5-Phenylalkoxypsoralens: A New Class of Immunomodulators. *J. Molecular Pharmacology*, 2004 Vol 65, No 6, Printed in U.S.A. 65:1364-1374.
9. Wulff Heike, Knaus Hans-Günther, Pennington Michael, Chandy K. George K+ Channel Expression during B Cell. *J. Immunol*, 2004. 173:776-786. <http://www.jimmunol.org/content/173/2/776> .
10. Алешина Р.М. Иммунореабилитация: методы, иммуотропные препараты, принципы иммунотерапии. *Ж. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, 2007, № 4. <http://immuno.health-ua.com/article/104.html> .
11. Аллергология и иммунология Национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И.Ильинойю М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. 656с. ISBN 978-5-9704-0903-9.
12. Гришина Т.И., Полякова И.Н., Рвачева А.В., Ларина В.Н., Летынская Е.В., Петрович Е.А. Проблемы иммуотропной терапии: новые перспективы. М.: Фарматека, 2000, №4 (40). <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/statyi.pl?magid=74&mid=1085056570&sid=793> .

13. Иммуноterapia: руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. 672с. ISBN 978-5-9704-1739-3.
14. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. 640с. ISBN 978-5-9704-1974-8.
15. Козлов В.Н. Возможные направления в решении проблемы классификации иммуномодулирующих препаратов. Ж. Аллергология и иммунология, 2003, Т.4, № 2. с.15-20.
16. Лусс Л.В. Принципы применения иммуномодулирующей терапии у больных с atopическими заболеваниями, протекающими в сочетании с синдромом вторичной иммунной недостаточности. Ж. Аллергология и иммунология, 2002, Т.3, № 1. с. 159-164.
17. Машковский М.Д. Лекарственные средства (Пособие для врачей). Гл.10. Препараты, корригирующие процессы иммунитета (иммуномодуляторы, иммунокорректоры). С.726-743. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна, 2010. 1216 с. ISBN 978-5-7864-0218-7.
18. Медведев А. И. Иммуномодулятор ликопид в клинической практике. М.: Поликлиника, 2005, № 2. с. 33.
19. Новиков Д.К. Клиническая иммунология. М.: «Медицинская литература», 2009. 464с. ISBN 978-5-89677-117-3.
20. Петров Р.В. Иммунореабилитация и стратегия медицины. Int. J. Immunoreabil, 1994, 1 Suppl. с. 5-6.
21. Сепиашвили А.И. Иммунотропные препараты: Классификация, проблемы и перспективы. Ж. Аллергология и иммунология, 2001, № 1. с. 39-45.
22. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология на рубеже веков. Int. J. Immunoreabil, 2000, N 1. с.5-11.
23. Сепиашвили Р.И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике. Ж. Аллергология и иммунология, 2002, №3. с. 325-331.
24. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2002. 536 с. ISBN 5-225-04771-8.
25. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. Ж. Клин. мед., 1996, т. 74, № 8. с. 7-12.

TRATAMENTUL CU LEVOSIMENDAN ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT, PROVOCAT DE ȘOC HEMORAGIC. CAZ CLINIC

**Ionel Gîrbu, Alexandra Grejdieru, Liviu Grib, Valeriu Revenco,
Cornelia Guțu-Bahov, Lucia Gîrbu, Aura Bahneanu**

USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicină Internă, Disciplina Cardiologie,
Clinica nr.3, SCM ”Sfînta Treime”

Summary

Treatment with levosimendan in acute myocardial infarction caused by hemorrhagic shock

Acute myocardial infarction (AMI) is the death of cardiac myocytes caused by prolonged myocardial ischemia. The extension of the ischemic necrosis correlates with the degree of pump failure and mortality, both early (within 10 days of stroke) and late. AMI causes in most cases (90%) have an atherosclerotic substrate and only in 10 % the disease can occur on non atherosclerotic background. An incidence of the AMI development is from massive bleeding, causing severe hypovolemia and prolonged myocardial ischemia. The treatment of the patients,