

10. Золотова И. А. Бронхиальная астма и токсокароз (клиническое, иммунологическое и функциональное исследование)// Автореф. дисс. к.м.н. М., 2003.
11. Конанихина С. Ю. Клинико – иммунологические аспекты токсокароза у детей// Автореф. дисс. к.м.н. М., 2004.
12. Лысенко А. Я., Константинова Т. Н., Авдюхина Н. И. Токсокароз. Учебное пособие. Российская Медицинская Академия постдипломного образования. М., 1999.
13. Токсокароз. Клиника. Диагностика. Лечение. Профилактика. Учебно – методическое пособие. Москва, 2004., 48 стр.

ABORDAREA CONTEMPORANĂ A IMUNOPATOGENEZEI MALADIILOR ALERGICE ȘI PRINCIPILOR DE IMUNOMODULARE

(Revista literaturii)

Elena Berezovscaia

Laboratorul Alergologie și imunologie clinică al USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

The modern aspects of Allergy immune pathogenesis and principles of immunomodulation (Review)

The allergic diseases are widespread throughout the world and have a special place in the structure of the population morbidity. The frequency of atopy has a general tendency to increase. Reduced quality of life, high costs for treatment of patient, significant level of the disability make Allergy as a medical and a socio-economic issue of our time. Recent breakthroughs in the understanding of the cellular immunity functions, mechanisms of atopic inflammation and pathogenesis of the allergic diseases contributed to the appearance of new approaches in the treatment. The new medications synthesized by on the base of biologically active substances have been developed for the prevention and correction of these disorders.

Rezumat

Maladiile alergice au devenit extrem de incidente în întreaga lume și ocupă un loc distinct în structura morbidității populației. Problema de atopie are o tendință generală de creștere. Prin afectarea indicilor de calitate a vieții, costurile înalte de tratament, capacitatea semnificativă de invalidizare maladiile alergice se conturează tot mai mult ca o problemă cu implicații socio-economice considerabile. Progresele recente în înțelegerea funcțiilor al imunității celulare, mecanismelor inflamației atopice și patogenezei maladiilor alergice au contribuit la apariția unor abordări noi de tratament. Noile medicamente sintetizate pe bază de substanțe biologic active, au fost dezvoltate cu scopul de a preveni sau corecta aceste tulburări.

Actualitatea

Industrializarea și revoluția tehnologică care s-au produs în secolul trecut au rezultat nu doar cu perturbări ecologice, inclusiv modificarea climei, poluarea mediului ambiant, utilizarea excesivă a antibioticelor și preparatelor dezinfectante, dar și cu adoptarea unui mod hipodinamic de viață al populației urbane. În sumă toți acești factori au perturbat reacțiile imune normale ale organismului uman și au favorizat majorarea numărului de maladiilor alergice (MA), care au devenit larg răspândite în întreaga lume și au tendință continuă de creștere [21]. Conform estimărilor Academiei Europene de Alergie și Imunologie Clinică (EAACI - The European Academy of Allergy and Clinical Immunology), alergocele afectează calitatea vieții a peste 60, mln de oameni de, ceea ce a conferit problematicii legate de MA valențe socio-economice ponderale.

Studiile arată că aproximativ 30 % din populația europeană suferă de rinită alergică, (RA), 20% de astm bronșic (AB) și 15% de diverse afecțiuni alergice ale pielii [1, 3, 15]. Date similare au fost constatate și în alte state dezvoltate ale lumii. Și mai periculos este faptul că afecțiunile alergice tind spre o evoluție severă la un număr tot mai mare de pacienți - 15-20% [3, 13].

În ultimii ani au fost realizate progrese semnificative în descifrarea cauzelor și mecanismelor de dezvoltare a inflamației alergice, pentru care au fost elaborate și o serie de procedee inedite de tratament. Au fost de asemeni convenite și un șir de acorduri și standarde internaționale și naționale pentru diagnosticul și terapia astmului bronșic, rinitei alergice, dermatitei atopice.

Conceptul contemporan al imunopatogenezei maladiilor alergice

Începând cu a doua jumătate a sec. XX, una din direcțiile prioritare ale imunopatologiei clinice este studiul interrelației dintre răspunsul imun celular și umoral, pentru care sunt expuse diferite opinii și poziții, unele chiar contradictorii.

La 1986 studiile sub acest aspect au rezultat cu descoperirea a 2 subunități ale limfocitelor T CD4: Th1 și Th2, care se diferă esențial ca funcție și prin capacitatea de elaborare a citokinelor (tab.1).

Tabelul 1

Funcțiile principale ale subpopulațiilor de limfocite CD4

	Funcții	Celule – țintă	Sinteza de citokine
T helper de tip I [Th1]	Imunitatea antivirală, anti-bacteriană; scindarea intracelulară a micro-organismelor; sinteza de anticorpi de clasa IgG	Celule – NK; limfocitele T citotoxice, macrofage	IL-2, IL-3, IL-15, IFN- γ , TNF- α , TNF- β , GM-CSF
T helper de tip II [Th2]	Stimularea procesului de proliferare și diferențiere a limfocitelor B, precum și sinteza de anticorpi de diferite clase, în special IgE	Limfocitele B, mastocite, eozinofile	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, GM-CSF

Pe parcursul următoarelor 2 decenii cunoștințele despre mecanismele și funcțiile acestor celule s-au multiplicat considerabil, actualmente fiind cunoscute deja 5 subunități separate de limfocite CD4: Th1, Th2, Th reglatorii – Th 17 (producătoare de IL-17), Th9, Th22 – producătoare de IL-22 [13, 11,19, 24, 27].

Se consideră, că Th2 sunt responsabile de un șir de stări imunopatologice, inclusiv dezvoltarea MA. De altfel, răspunsul imun la pătrunderea alergenului în organism nu este o manifestare a unei careva patologii. El se dezvoltă în organismul fiecărui individ sănătos, fiind destinat pentru eliminarea agenților non-proprii. Spre deosebire de indivizii sănătoși la care alergenul induce sinteza imunoglobulinelor specifice de clasa G (IgG), în organismul bolnavilor cu MA, datorită dezechilibrului de citokine eliberate de Th2, la pătrunderea alergenului sunt produși în exces anticorpi de clasa E (IgE), ce induc declanșarea răspunsului imun de tip reagenic (HTI).

Postulatul principal al conceptului de reglare al imunității adaptive constă în antagonismul celor 2 populații de limfocite T-helperi: activarea Th1 induce supresiunea activității Th2 și invers. Antagonismul se realizează, în special, de către 2 citokine: IFN- γ produs de Th1 activate inhibă funcția Th2, iar IL-4 secretată de Th2 activate dimpotrivă - suprimă Th1 [7].

Răspunsul alergic se caracterizează prin modificarea coraportului de Th1/Th2 cu predominarea efectelor patogenetice ale Th2 cu eliberarea citokinelor proinflamatorii (IL-4, IL-5, IL-13) și inducerea răspunsului imun de tip IgE, care incită inflamația alergică [18]. Răspunsul

Th2 este vectorul principal în răspunsul imun inflamator. Celulele Th17 se implică în patogenia MA în care neutrofilele și nu eozinofilele sunt cele antrenate predominant în dezvoltarea inflamației [2]. Așadar, inițierea maladiilor atopice combină dereglări ale echilibrului imun de ordin congenital și adaptiv și se realizează în rezultatul interacțiunilor dintre gene și mediu.

Aspecte contemporane al terapiei maladiilor alergice

Terapia medicamentoasă este extrem de importantă în controlul simptomaticeii MA. Printre remediile farmacologice generice se disting în primul rând preparatele cu activitate antimediatore (în primul rând, remediile antihistaminice) precum și cele care suprimă inflamația (în special glucocorticoizii, preparatele acidului cromoglicic (cromoglicite), antileucotrienele).

Spre regret, practica asistenței medicale a pacienților cu MA este departe de a fi perfectă. Gama largă de preparate antihistaminice, imunosupresoare, steroizii antiinflamatori, substanțele membranostabilizante, antileucotrienele și bronhodilatatoarele reduc frecvența și severitatea exacerbărilor, prelungesc intervalul de remisiune, susțin calitatea vieții pacienților, dar nu pot vindeca afecțiunea.

Unii cercetători ai problemei sunt de opinia, că prin reglarea răspunsului imun umoral se poate obține o eficacitate mai evidentă asupra mecanismelor inflamației alergice și chiar însănătoșirea pacienților. Astfel, în ultimele decenii se dezvoltă și se implementează în practică conceptul de terapie alternativă a MA, principiul căruia este bazat pe modificarea potențialului reactogen al sistemului imun al pacientului la contactul acestuia cu alergenul - terapia alergenspecifică. Metoda dată contribuie la intensificarea toleranței la alergene și comutarea răspunsului imun umoral de la sinteza IgE la cea de IgG, care favorizează însănătoșirea pacientului cu alergie [5, 18 30].

Imunoterapia alergenspecifică (ITAS) presupune administrarea treptată a dozelor crescende de alergen la pacientul cu maladie mediată de IgE, care urmărește ameliorarea simptomelor aparente la expunerea ulterioară la alergenul cauzal [14]. Realizarea cu succes a ITAS pe parcursul a 3-5 ani induce toleranța clinică și imunologică la alergenul dat. În asociere cu farmacoterapia, metoda permite reușita unei remisiuni complete a MA. ITAS se caracterizează prin efect prelungit pe durata a câțiva ani după suspendarea tratamentului. Este o măsură eficientă în prevenirea, extinderea spectrului de sensibilitate și eradicarea procesului atopic. Prin urmare, odată ce s-au constatat indicațiile ITAS, aceasta urmează a fi inițiată cât mai curând posibil în scopul modificării evoluției naturale a MA [20].

Eficacitatea clinică a ITAS a fost confirmată în numeroase cercetări, care denotă posibilitatea unei intervenții de principiu asupra verigilor cheie ale inflamației alergice cu însănătoșirea perfectă a bolnavilor cu MA. Cu toate acestea, mai multe aspecte ale ITAS rămân a fi dezvoltate și elucidate. În plus, existența a doar unei metode eficiente de tratament, care are și ea anumite limite, este insuficientă pentru modificarea situației de ansamblu a MA, de aceea căutările pentru elaborarea unor noi procedee și remedii cu acțiune asupra mecanismelor etiopatogeniei constituie o sarcină importantă a medicinei contemporane.

Imunomodulatorii de origine microbială și mecanismele lor de acțiune

Cunoașterea mecanismelor imunologice care se regăsesc la originea maladiilor atopice a impulsat investigațiile asupra metodelor și substanțelor biologice active capabile să prevină sau să redreseze dereglările bilanțului de celule Th1/Th2 în favoarea Th1 [31].

Actualmente cele mai operante remedii se consideră agoniștii receptorilor imunității congenitale: fragmentele biologice active minime (FBAM) naturale și sintetice ale moleculelor patogene asociate (PAMP – The Pathogen-associated molecular patterns). Imunomodulatorul Licopid este unul din reprezentanții sintetici ai glucozaminilmuramildipeptidei (GMDP), înregistrat în Moldova (Certificat de înregistrare nr. 83, 28.12.2012) ca remediu de uz medical [32]. Licopidul este analogul sintetic al fragmentelor active de pe membrana celulelor bacteriene-GMDP, care posedă efect imunomodulator. Fragmentele biologice active minime ale GMDP sunt prezentate de componența membranei bacteriene și participă în procesul de

autoreglare al imunității. De aceea acțiunea asupra organismului uman a analogului sintetic a GMDP – Licopidul într-o măsură mai mare se apropie de procesul de autoreglare imună natural. Licopidul nu conține contaminante bacteriene, care induc efecte secundare, de aceea el este bine tolerat de pacienți.

Activitatea biologică a preparatului se realizează prin atașarea GMDP la receptorul intracelular al proteinei NOD2, prezent în citoplasma fagocitelor (neutrofile, macrofage, celule dendritice). Preparatul stimulează activitatea funcțională (bactericidă, citotoxică) a fagocitelor, intensifică prezentarea antigenelor, proliferarea limfocitelor T și B, stimulează sinteza anticorpilor specifici, contribuie la normalizarea raportului de limfocite Th1/Th2 în favoarea Th1. Acțiunea farmacologică se realizează prin intensificarea secreției de interleukine, TNF- α , IFN- γ și a factorilor coloniestimulanți. Remediul majorează activitatea celulelor NK. Eficacitatea clinico-imunologică a Licopidului în tratamentul maladiilor atopice a fost demonstrată experimental și clinic, în ultimii ani fiind aduse probe certe pentru acțiunea preparatului asupra mecanismelor patogenetice ale inflamației alergice prin modificarea coraportului Th1/Th2 în favoarea Th1 [25,26,30].

GMDP este un activator al imunității congenitale și adaptive, el intensifică apărarea organismului la infecțiile virale, bacteriene și fungice, posedă efect adjuvant în dezvoltarea reacțiilor imunologice. S-a demonstrat, că FBAM minorizează secreția de IL-4 în culturile mononucleare intacte și stimulate la bolnavii cu MA fără a incita reacții adverse în celulele donatorilor sănătoși [28,35].

Licopidul a fost aprobat pentru utilizarea clinică la adulți și copii în Federația Rusă, Kazahstan, Belarus și în Moldova. Prin efectul de stimulare optimă a activității monocitelor/macrofagelor Licopidul se implică în toate verigele sistemului imun – fagocitoza, activitatea citotoxică a macrofagelor, NK și limfocitelor T, imunitatea umorală.

După cele constatate de o serie de studii, Licopidul aplicat în terapia complexă a adulților cu astm bronșic (AB) complicat cu imunodeficiență secundară (IDS) și infecții recidivante bacteriene și virale, cu evoluție torpidă sub medicația tradițională, a permis îmbunătățirea clinică în 94% de cazuri [31].

Aceleași rezultate au fost obținute și la bolnavii cu AB indus de infecții, când administrarea antibioticelor și Licopidului au prevenit recidivele astmatice [23].

Utilizarea acestui remediu imunomodulator la copii a diminuat de peste 2 ori frecvența și durata afecțiunilor virale recidivante ale căilor respiratorii superioare. De asemenea remediu a contribuit la diminuarea gradului de obstrucție a căilor respiratorii în timpul exacerbărilor și a favorizat indicii picfluorometriei [29]. Cercetătorii au constatat, că pe fondalul administrării Licopidului are loc redresarea statusului pacienților cu sindrom asteno-vegetativ (dispariția simptomelor de intoxicație cronică, îmbunătățirea poftei de mâncare, ajustarea masei corporale la normele de vârstă). La cercetarea indicelui de IgE totale după 2 luni de tratament cu Licopid s-a constatat dubla lui reducere la 17 copii, care aveau în antecedente titre crescute. Concomitent s-a observat reducerea numărului de copii cu disimunoglobulinemie.

Conform unui alt studiu care a urmărit efectele Licopidului inclus în terapia complexă a 30 de copii cu AB de formă moderat-severă și sindrom asociat manifest de imunodeficiență secundară, s-a reușit reducerea de frecvență a infecțiilor virale respiratorii, a herpesului labial recidivant și a maladiilor cronice ale organelor ORL [34]. Imunocorecția cu Licopid s-a realizat după schema de medicație a câte 1 mg de 2 ori pe zi pe parcursul a 10 zile, cura fiind reluată la intervalul de o lună, doza totală de substanță administrată – 40 mg. Monitorizarea pacienților realizată pe parcursul a 6 luni atestă reducerea esențială a severității și frecvenței acutizărilor.

Cercetările realizate de S. Rezaichina (1999) pe un lot de pacienți cu dermatită atopică (DA) au demonstrat la aceștia reducerea prioritară a activității funcționale a fagocitozei neutrofile (modificarea metabolismului oxigendependent al neutrofilelor), perturbare care se restabilește numai la administrarea Licopidului. În urma suplimentării Licopidului în terapia

complexă a bolnavilor cu DA de gravitate medie s-a remarcat scăderea esențială a frecvenței acutizărilor maladiei și ameliorarea clară a indicilor de laborator modificați [17, 32].

Efectul pozitiv al Licopidului s-a făcut resimțit și de la suplimentarea acestuia la terapia de bază a urticariei cronice [16, 22].

Licopidul are o toxicitate minoră (LD50 este 49000 mai mare decât doza terapeutică). În condiție de experiment la administrarea perorală în doze de peste 100 de ori mai mari decât cele terapeutice, preparatul nu dezvoltă efecte toxice asupra sistemului nervos central și cardiovascular, precum nu induce nici alterări morfologice și patologice ale organelor interne.

Important că testările preparatului Licopid nu au indus efecte iritante pe derm, mucoasa cavității bucale și a tractusului gastro-intestinal, acesta nu manifestă embriotoxicitate și acțiune teratogenă, nu induce aberații cromozomiale, mutații genice și genomice.

Concluzii

Maladiile alergice sunt larg răspândite în întreaga lume și se poziționează pe un loc aparte în structura morbidității populației de toate vârstele. Problema atopiei are o tendință generală de agravare. Prin afectarea indicilor de calitate a vieții, costurile înalte de tratament, capacitatea semnificativă de invalidizare maladiile alergice se conturează tot mai mult ca o problemă cu implicații socio-economice considerabile. Descifrarea mecanismelor și cunoașterea în detaliu a funcțiilor imunității celulare au rezultat cu elucidarea cauzelor și cu interpretarea adecvată a mecanismelor de inflamație alergica. Acest fapt a contribuit la elaborarea de noi metode de tratament. S-au sintetizat medicamente pe bază de substanțe biologice active cu scopul de prevenire sau corectare a perturbărilor care au loc. Introducerea în tratamentul maladiilor alergice a unui imunomodulator de origine microbială: Licopid - a fost argumentată patogenetic și clinic, iar modelarea diferitor variante contemporane de terapie imunopatogenetică induc speranța unei soluții care să modifice calitativ cursul evolutiv al procesului alergic.

Bibliografie

1. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*.2006; 368(9537):733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0. [PubMed] [Cross Ref]
2. Cosmi L, Liotta, Maggi E, et al. Th17-new players in asthma pathogenesis. *Allergy*. 2011; 66 (8): 989–998.
3. European Federation of Allergy and Airway diseases, Patients Associations, (EFA) Fighting for breath http://www.efanet.org/activities/documents/Fighting_For_Breath1.pdf.
4. Eyerich S., Eyerich K., Pennino D., Carbone T., Nasorri F., Pallotta S., Cianfarani F., Odorisio T., Traidl-Hoffmann C., Behrendt H., Durham S.R., Schmidt-Weber C.B., Cavani A. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J.Clin.Invest.* – 2009. – Vol.119,N.12. – P.3573-3585.
5. Hamelmann E, Herz U, Holt P, et al. New visions for basic research and primary prevention of pediatric allergy: an iPAC summary and future trends. *Pediatric allergy immunology*. 2008; 19 (Suppl. 19): 5–16.
6. Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat. Immunol.* 2005. V. 6. P. 1123—1132.
7. Jaheway C.A., Travers P. *Immunology: The immune system in health and disease / Second ed.- Publishing Inc, 1996.*

8. McGeachy M.J., Bak-Jensen K.S., Chen Y. et al. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 mediated pathology. *Nat. Immunol.* 2007. V. 8. P. 1390—1397
9. Mossman T.R., Cherwinsky H., Bond M.W. et al. Two types of murine helper T cell clone. *J. Immunol.* 1986. V. 136. P.
10. Nograles K.E., Zaba L.C., Shemer A., Fuentes-Duculan J., Cardinale I., Kikuchi T., Ramon M., Bergman R., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. IL-22-producing «T22» T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 123, N. 6. – P. 1244-1252.
11. O'Connor W., Zenewicz L.A., Flavell R.A. The dual nature of Th17 cells: shifting the focus to function. *Nature Immunology.* 2010. V. 11, № 6. P. 471—476
12. Pulendran B., Cumar P., Kutler C. et al. Lipopolysaccharides from distinct pathogens induct different classes of immune responses in vivo. *J. Immunology.*, 2001. V. 167. P. 5067—5076.
13. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA Clin Transl Allergy. 2012; 2: 21.
14. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E, EAACI, Immunotherapy Task Force. *Allergy.* 2006; 61 Suppl 82:1-20.
15. World Health Organization <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html>.
16. Алешина, Р. М. Лейкина, В.В. Паразитарная крапивница. *Клінічна імунологія. Аллергологія. Інфектологія.* Киев, 2011. N 2 спец. вып. - С. 11-19
17. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика: пособие для врачей. М., 2004, 104 с.
18. Балаболкин И.И. Актуальные проблемы аллергологии детского возраста на современном этапе. *Педиатрия*, 2012, Том 91, № 3, С. 69-75
19. Белозоров А.П. Новая субпопуляция эффекторных хелперных Т лимфоцитов (ТН 22) и ее участие в патогенезе заболеваний кожи. *Дерматология та венерология.* – 2010. – 2(48). – С.7-10.
20. Гайдук И.М., Коростовцев Д.С., Трусова О.В. Применение сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии для лечения детей с поллинозом, вызванным пылью деревьев. *Педиатрическая фармакология.* М.:2008. том 5. №6 с.52-56
21. Ильина Н. И. Эпидемия аллергии — в чем причины? *Рос.аллергологический журнал.* 2004. № 1. С. 37—41.
22. Калимолдаева С.Б. Хроническая крапивница: этиопатогенетическая роль инфекции *Helicobacter pylori* и разработка методов лечебно-профилактической коррекции. 14. 00. 36 аллергология и иммунология Автореф. дисс. докт. мед. наук. Республика Казахстан Алматы, 2008, 50 с.
23. Кеворков Н.Н., Бахметьев Б.А., Черешнев В.А. Эффективность комплексной иммунотерапии при инфекционно-аллергической бронхиальной астме. *Int J Immunorehabilit* 1997; 7: P.105.
24. Кетлинский С.А. Th17 — новая линия дифференцировки Т хелперов: обзор данных. *Цитокины и воспаление.* 2009. Т. 8, № 2. С. 3—15.
25. Коков Е.А. Эффекты мурамилдипептидов в комплексной терапии детей с обострением IgE-опосредованного атопического дерматита. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Краснодар, 2007; 22 с.
26. Колесникова Н.В., Коков Е.А., Андропова Т.М., и др. Регуляция мурамилдипептидами синтеза иммуноглобулина Е в эксперименте и клинике. *Российский аллергологический журнал* 2008; 5: С.48–54.

27. Кологривова И.В., Кологривова Е.Н., Сулова Т.Е. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа. Бюллетень сибирской медицины, № 4, 2011, С.93-99.

28. Кострыкина Л.Н. Роль инфекционного фактора при атопическом дерматите у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2007; 21 с.

29. Новикова Н.Д., Новикова В.И., Новиков Д.К. Применение ликопида в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей. Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2003. — № 4. С. 52-56.

30. Ревякина В.А. Профилактика пищевой аллергии. В кн.: Пищевая аллергия у детей. Под ред. И.И. Балаболкина и В.А. Ревякиной. М.: Династия, 2010: 169–179 с.

31. Ревякина В.А., Козлов И.Г., Воронина Е.В., Филатова Т.А., Сурков А.Г., Андропова Т.М. Возможности глюкозаминилмурамилдипептида в лечении атопических заболеваний у детей. Вопросы практической педиатрии, 2009 том 4 №4 с.1-8

32. Резайкина С. Ю. Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид) в комплексной терапии больных атопическим дерматитом на основе исследования опсонофагоцитарных реакций нейтрофилов: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1999. 17 с.

33. Руководство по иммунопрофилактике для врачей. Под ред. Р.Я. Мешкова. 1998 г. <http://www.antibiotic.ru/books/immun/imm01.shtml>

34. Урбан Е.О. Эффективность иммуномодулирующей терапии у детей с бронхиальной астмой с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2004; 24с.

35. Церковная Ю.Е. Современные возможности повышения эффективности лечения детей с заболеваниями органов дыхания на санаторном этапе оздоровления. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2008; 23с.

STEATOZA HEPATICĂ NONALCOOLICĂ: OARE ESTE IMPLICATĂ FLORA INTESTINALĂ - MECANISME PATOGENETICE ORIGINALE?

Angela Peltec

Departamentul Medicina internă, Disciplina gastroenterologie
USMF “Nicolae Testemitanu”

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease: blame the gut microbiota – the original pathogenetic mechanisms?

In the past decade, a growing body of research functionally links the intestinal microbiota with the development of steatosis and with the progression to NASH. The composition of the microbiota directly influences calorie extraction, body fat composition, and body weight. Microbiota dysbiosis can promote NASH both by decreasing choline levels and increasing toxic methylamines. Bile acids may be further crucial factors linking gut microbiome composition, dysmetabolism and liver damage in NAFLD. Intestinal microflora produces a number of potentially hepatotoxic compounds such as ethanol, phenols, ammonia, which generate of reactive oxygen species and consequently liver inflammation.

Rezumat

În ultimul deceniu, un număr mare de cercetări leagă funcțional microbiota intestinală cu dezvoltarea steatozei și cu progresia steatohepatitei nonalcoolice. Compoziția microbiotei influențează direct extragerea de calorii, compoziția tesutului adipos din organism și greutatea corporală. Disbioza microbiotei poate promova steatohepatita nonalcoolică atât prin scăderea