

Editorial Board

Boris Topor, MD, PhD, Professor
Editor-in-Chief

Andrei Usatii, MD
Minister of Health of the Republic of Moldova

Ion Ababii, MD, PhD, Professor, Academician
Rector of the Nicolae Testemitsanu State University
of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

Gheorghe Ghidirim, MD, PhD, Professor, Academician
Chairman of the Medical League of the Republic of Moldova

Anatol Calistru, MD, Associate Professor
Secretary

Editorial Council

Yurii Akhtemiychuk, MD, PhD, Professor (Chernivtsi, Ukraine)

Ion Bahnarel, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Alin Bour, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Olga Cernetchi, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Gheorghe Ciobanu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Ion Corcimaru, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Constantin Ecto, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Valentin Friptu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Susan Galandiuk, MD, PhD, Professor (Louisville, KY, USA)

Mihai Gavriiliuc, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Victor Ghicavai, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Nicolae Gladun, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Filip Gornea, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Stanislav Groppa, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Aurel Grosu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Eva Gudumac, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Valentin Gudumac, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Eugen Gutu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Hisashi Iwata, MD, PhD, Professor Emeritus (Nagoya, Japan)

Raymund E. Horch, MD, PhD, Professor (Munich, Germany)

Vladimir Hotineanu, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Vitalie Lisnic, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Ion Lupan, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Ion Marin, MD, PhD, Professor Emeritus (Chisinau, Moldova)

Sergiu Matcovschi, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Ion Moldovanu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Petru Moroz, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Anatol Nacu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Anatol V. Nikolaev, MD, PhD, Professor, Academician (Moscow, Russia)

Nicolae Opopol, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Hiram Polk, MD, PhD, Professor Emeritus (Louisville, KY, USA)

Irinel Popescu, MD, PhD, Professor (Bucharest, Romania)

Mihai Popovici, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Viorel Prisacari, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

William Rhoten, MD, PhD, Professor (Huntington, WV, USA)

Valeriu Rudic, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Sergiu Serano, MD, PhD, Professor (Milan, Italy)

Larisa Spinei, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Eugen Tarcoveanu, MD, PhD, Professor (Iasi, Romania)

Gheorghe Tabarna, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Valerii N. Zaporozhan, MD, PhD, Professor, Academician (Odessa, Ukraine)

Ieremia Zota, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Editorial Staff

Valentina Bureatinscaia Editorial assistant. Tel.: 373 22 244751

Ludmila Covalschii Romanian copy editor

Natalie Schwab English copy editor

Anton Breunig English copy editor

Adam Snyder English copy editor

Curierul medical

SCIENTIFIC MEDICAL JOURNAL

Ministry of Health of the Republic of Moldova
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy

Ministerul Sănătății
al Republicii Moldova.
Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie „Nicolae Testemițanu”



Министерство здравоохранения
Республики Молдова.
Государственный Университет Медицины и
Фармации им. Н.А. Тестемитану

Vol. 56, No. 1
February 2013

The Journal “Curierul medical”

It is a peer-reviewed and attested by National Council for Accreditation and Attestation (certificate of State registration No 1020394 from 12.03.1993), 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 Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy has become the co-publisher 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.

Журнал “Curierul medical”

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 и корреспонденция.

Address of Editorial Office

Bd. Stefan cel Mare, 192, Chisinau, MD-2004, Republica Moldova

Phone: (+37322) 244751, 205209 Phone/fax: (+37322) 295384

E-mail: editor@curierulmedical.org; secretary@curierulmedical.org

www.curierulmedical.org

E-mail: curiermed@usmf.md, www.usmf.md

Index for postal subscription – 32130

Issued bimonthly



9 177 1857 0666 00

Printing House “Tipografia Sirius”

Str. A. Lăpușeanu, 2

Tel.: 373 22 232352

www.sirius.md

GUIDE FOR AUTHORS

Articles are accepted for publication in Romanian, English or Russian. All articles are double-blind peer reviewed by 2 independent experts.

Articles must be sent electronically with a cover letter written to Editor-in-Chief, Boris Topor, MD, PhD, Professor, from the author who is responsible for correspondence. The letter should contain a statement saying that the manuscript has been seen and approved by all authors and that the article has not been previously published.

Articles from countries outside of the Republic of Moldova are published at the price of 40 € per page in the journal (2-3 pages of the manuscript sent by the author), including tables and figures. If revisions are necessary, an additional fee will be applied, 10-50 € depending on the volume of corrections.

The authors are responsible for the content of the articles. Papers describing research involving animal or human subjects should state in the cover letter that rules of work with animals were respected and informed consent was obtained from the patients and approval was obtained from the designated board of the institution involved. Potential conflict of interest should be acknowledged by all authors and editorial reviewers. If such conflict is recognized, the reviewer will be excluded from the review process and another assigned.

Papers must be executed in the following manner:

1. Manuscripts should be typed on format A4, 1.5-spaced, with 2.0 margins, printing-type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

2. The title page should include the first and last names of all authors, their academic degrees, the name of the department and institution from which the paper originated, phone number and e-mail.

3. The abstracts should be included on the title page in English and Russian, and be 200-250 words long. They should end with 3 to 6 key words.

4. The text of clinical or experimental articles (less than 16 pages long) should consist of: an Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions and no more than 40 References. However, **review articles** must not exceed 25 pages and contain no more than 100 references.

5. Tables and figures must be typed, numbered consecutively with explanatory text. Figures that need to show comparison or emphasize details will be published in color. If colored figures are necessary, the author must pay an additional fee of 95 € per page (1-6 figures on a page).

6. References are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in [square brackets] at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in the International Committee of Medical Journal Editors uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals.

GHID PENTRU AUTORI

Sunt acceptate spre publicare articole în limba română, engleză sau rusă. Toate articolele sunt îndreptate pentru recenzare la 2 experți independenți.

Articolele se expediază prin poșta electronică, în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr. h., profesor, cu o scrisoare de însoțire din partea autorului, responsabil pentru corespondență. Scrisoarea va confirma faptul că toți autorii sunt de acord cu conținutul articolului și că articolul dat nu a fost publicat anterior.

Articolele de peste hotarele Republicii Moldova sunt publicate la prețul de 40 € pagina (2-3 pagini de manuscris, inclusiv tabelele și imaginile). Pentru redactare este stabilită plata de 10-50 € pentru un articol, în funcție de volumul rectificărilor.

Pentru conținutul articolelor sunt responsabili autorii. Dacă în articol sunt prezentate date despre rezultatele cercetărilor efectuate pe oameni sau animale, este necesar ca în scrisoarea de însoțire să se indice, că au fost respectate regulile de rigoare în privința experiențelor efectuate pe animale sau a fost obținut acordul pacienților și permisiunea administrației instituției. În caz de apariție a conflictului de interese, despre aceasta vor fi informați toți autorii și colegiul de redacție al revistei. Dacă conflictul se confirmă, persoanele cointeresate se exclud din procesul de evaluare a articolului și se numește un nou expert.

Articolele să respecte următoarea structură:

1. Articolele se imprimă în formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5,i cu câmpurile de 2 cm.

2. Foaia de titlu conține prenumele și numele autorilor, titlul și gradul științific, instituția, numărul de telefon și adresa electronică a autorului corespondent.

3. Rezumatele în limba engleză și rusă (200-250 cuvinte) se prezintă consecutiv pe foaia de titlu, inclusiv cuvinte-cheie, de la 3 până la 6. În rezumat este obligat se fie expus scopul cercetării (dacă nu este clar din titlu), metodologia studiului, rezultatele obținute și concluziile.

4. Textul articolelor clinice, experimentale (până la 15 pagini) cuprinde: Introducere; Material și metode; Rezultate obținute; Discuții; Concluzii și Bibliografie până la 40 de referințe. Altă structură se acceptă, dacă aceasta corespunde conținutului materialului. **Articolele de sinteză** nu vor depăși 25 de pagini și bibliografia până la 100 de surse.

5. Tabelele și figurile trebuie să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile care necesită contrastare sau evidențierea detaliilor sunt executate color. Figurile color se publică din sursele autorului – 95 €, 1-6 figuri pe pagină.

6. Referințele, în conformitate cu cerințele International Committee of Medical Journal Editors, se expun în ordinea apariției în text. În lista referințelor titlul articolului apare în limba engleză în paranteze pătrate.

ГИД ДЛЯ АВТОРОВ

К публикации принимаются статьи на одном из трёх языков: на английском, на румынском или на русском языке. Все статьи направляются на рецензию двум независимым экспертам.

Статью подают на имя главного редактора, д. м. н., профессора Б. М. Топор, в электронной форме, с сопроводительным письмом от имени автора, ответственного за переписку. Письмо должно содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием статьи, и она нигде ранее не публиковалась.

Статьи из-за пределов Республики Молдова публикуются по цене 40 € страница в журнале, что соответствует 2-3 страницам рукописи, включая таблицы и рисунки. В случае необходимости редактирования статьи, взимается дополнительная плата в зависимости от объёма корректуры – от 10 до 50 €.

Ответственность за содержание статьи несут авторы. Если в статье приводятся результаты исследований, проведенных на животных или пациентах, следует в сопроводительном письме указать, что соблюдались правила работы с животными, было получено согласие пациентов и разрешение администрации учреждения. В случае возникновения конфликта интересов, извещаются об этом все авторы и редакционный совет журнала. Если конфликт подтверждается, заинтересованные лица исключаются из процесса рассмотрения статьи, и назначается иной эксперт.

Статьи оформляют следующим образом:

1. Статьи печатают в формате A4, через 1,5 интервала, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, Microsoft Word.

2. Титульный лист включает имя и фамилию, ученую степень и звание авторов, название учреждения, из которого работа выходит, номер телефона, электронный адрес.

3. Рефераты (200-250 слов) на английском и русском языках печатают, начиная с титульного листа. В конце рефератов приводят ключевые слова, от 3 до 6. Текст реферата должен кратко отразить цель исследования (если это не понятно из названия), методологию выполнения, полученные результаты и выводы.

4. Текст статьи клинического и экспериментального плана (до 15 страниц) должен содержать следующие разделы: введение, материал и методы, результаты, обсуждение, выводы и библиография (не более 40 источников). Иное изложение допустимо, если оно соответствует содержанию. **Обзорная статья** может быть до 25 страниц и включать не более 100 литературных ссылок.

5. Таблицы и рисунки нумеруют и сопровождают пояснениями. Рисунки, которые требуют выделение контраста или деталей по цвету, печатаются цветными. Цветные рисунки оплачивают авторы – 95 € от 1 до 6 рисунков на странице.

6. Список литературы печатают в порядке появления ссылок в тексте и в соответствии с едиными требованиями Международного комитета издателей медицинских журналов, предъявляемыми к медико-биологическим статьям. Ссылки на кириллице транслитерируют на латиницу: А-А, В-В, В-В, Г-Г, Д-Д, Е-Е, Ё-Е, Ж-Ж, З-З, И-И, Й-Й, К-К, Л-Л, М-М, Н-Н, О-О, П-П, Р-Р, С-С, Т-Т, У-У, Ф-Ф, Х-Х, Ц-Ц, Ч-Ч, Ш-Ш, Щ-Щ, Ы-Ы, Э-Э, Ю-Ю, Я-Я, Ъ и Ы – опускают. Сразу же за транслитерацией, в квадратных скобках дают перевод названия статьи на английский язык.

Address of the Journal Office • Adresa redacției • Адрес редакции

Bd. Ștefan cel Mare, 192, MD-2004, Chisinau, Republica Moldova

Telefon: (+37322) 244751, Fax: (+37322) 295384

www.curierulmedical.org editor@curierulmedical.org secretary@curierulmedical.org

www.usmf.md curiermed@usmf.md

RESEARCH STUDIES • STUDII ȘTIINȚIFICE • НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

D. Lisii	4
Energetic metabolism of glioma stem cells Энергетический обмен стволовых клеток глиомы	
Yu. T. Akhtemiychuk, Ye. V. Gorash	8
Perinatal anatomy of the sigmoidorectal segment Перинатальная анатомия сигморектального перехода	
E. Ceban	12
Contemporary management features in patients with chronic calculous pyelonephritis Particularitățile managementului contemporan la pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă	
A. Grosu	20
The endothelium dysfunction and inflammation markers in the idiopathic deep vein thrombosis Markerii disfuncției endoteliale și inflamației în tromboza venoasă profundă idiopatică	
N. V. Ruda, G. I. Stepanyuk, O. P. Drachuk	25
Actoprotective activity of potassium salt of 2-glicino-3-chlor-1,4-naphthoquinone in experimental hypokinetic conditions Актопротекторное действие калиевой соли 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона в условиях экспериментальной гипокинезии	
J. M. Gaina, R. B. Kosuba	29
Correcting morphofunctional condition of kidneys by mildronate at doksorubicine nephropathy Коррекция милдронатом морфофункционального состояния почек при доксорубициновой нефропатии	
A. V. Shatilov, N. A. Tsubanova, S. Yu. Shtrygol	35
The behavioral response and morphological changes under the impact of (2-oxoindoliniliden-3)-acetic acid derivatives and spirocyclic derivative of oxindole on cerebral ischemia models Влияние производных (2-оксоиндолинлиден-3)-уксусной кислоты и спироциклического производного оксиндола на поведенческие реакции и морфологические изменения головного мозга на моделях церебральной ишемии	
M. Ceban	44
Reflections concerning immobilization systems in the treatment of marginal chronic periodontite associated with partial edentations Reflecții asupra sistemelor de imobilizare în tratamentul parodontitelor marginale cronice asociate cu edentații parțiale	

REVIEW ARTICLES • ARTICOLE DE SINTEZĂ • ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

D. Calaras, V. Botnaru, O. Munteanu	45
The management of sarcoidosis Ведение пациентов с саркоидозом	
N. Matraguna, O. Erohina, O. Gurduza, S. Cojocari, L. Bichir-Thoreac, L. Tanase	52
Therapeutic opportunities in the treatment of arterial hypertension in children Oportunități terapeutice în tratamentul hipertensiunii arteriale la copii	
A. Belii	58
Unresolved issues of perioperative pain management Probleme nesoluționate ale managementului durerii perioperatorii	
I. Moraru	65
Oxidative stress in the cardiovascular disorders Stresul oxidativ în afecțiunile cardiovasculare	
S. Cojocari	72
Importance of the genetic factor in essential arterial hypertension at children Importanța factorului genetic în hipertensiunea arterială esențială a copilului	

CLINICAL CASES • CAZURI CLINICE • КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Gh. Placinta, P. Paveliuc, T. Bujor	76
Larval Toxocarasis: a serious case presentation Тохочароза ларварă gravă – prezentare de caz	

BRIEF REPORTS • RELATĂRI SCURTE • КОРОТКИЕ СООБЩЕНИЯ

E. Mincu, D. Esanu-Dumnezev	81
Greco-Latin etymology in medical terminology Etimologii greco-latine în terminologia medicală	

BOOK REVIEW • RECENZII • РЕЦЕНЗИИ

Gabriel M. Gurman . Textbook "Managment of perioperative pain". Author: Adrian Belii	82
Sergiu Matcovschi . Monografie „Hepatoprotectoare entomologice”. Autor: Nicolae Bacinschi	83

ANNIVERSARIES • JUBILEE • ЮБИЛЕИ

Nicolae Opopol la 75 de ani	85
Mihail Ștefăneț la 70 de ani	86

RESEARCH STUDIES

Energetic metabolism of glioma stem cells

D. Lisii

Institute of Neurology and Neurosurgery
2, Korolenco Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: dliisii@yahoo.fr. Manuscript received October 23, 2012; revised December 15, 2012

Abstract

Tumor cell energy metabolism is often invoked as marker of aggressiveness and resistance in the study of cancer. Warburg was the first researcher to propose the high consumption of glucose and reduction of tumor cell oxidative metabolism as prominent feature of cancer cells. In clinical practice, this feature is used in PET imaging (positron emission tomography) to visualize the 2-FDG antimetabolite enhancing lesions. In reality, not all tumors are characterized by high levels of glycolysis. To highlight certain features affected by glucose and energy, four types of cancer stem cells (CSCs) were isolated from the third degree of malignancy gliomas (anaplastic glioma, WHO, World Health Organization). The NADH cells' levels of CSCs in sphere cultures were evaluated and compared to a proliferation index. Surprisingly, the cells with the highest proliferation index showed a lowest ratio of NADH/proliferation. Thus, the energy status of cancer stem cells lines derived from gliomas is inversely correlated to proliferation in vitro. Glucose dependency varied considerably among the four types of glioma stem cells. In one case, NADH levels were maintained in the absence of glucose by substitution with glutamine. DCA (dichloroacetat) is an energy modulator acting as a mitochondrial function stimulator. In our experiments, DCA could stimulate NADH production, showing the possibility of mitochondrial function recovery in glioma cancer stem cells.

Key words: cancer, glioma stem cells, tumor cell energy metabolism.

Энергетический обмен стволовых клеток глиомы

В исследовании агрессивности и сопротивления рака часто используются особенности энергетического метаболизма опухолевых клеток. Варбург был первым, кто поставил акцент на высокий уровень потребления глюкозы и снижения окислительной функции опухолевых клеток. В клинической практике эта функция используется в ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии), сканирование с помощью метаболит 2-FDG. На самом деле, не все опухоли можно охарактеризовать высоким уровнем гликолиза. Для характеристики зависимости от глюкозы и выделения некоторых энергетических особенностей были выделены из глиомы четыре типа стволовых клеток, с сопоставимой степени злокачественности (3 anaplastic – 3 анапластической, Всемирная Организация Здравоохранения). Удивительно, что стволовые клетки с высоким индексом пролиферации показали самый низкий уровень NADH (энергетический эквивалент снижения). Энергетический статус нормальных нервных стволовых клеток, вызванный NADH, был самым высоким. Зависимость от глюкозы значительно различалась между четырьмя типами стволовых клеток глиомы, а в одном случае, уровень NADH был сохранен в отсутствие глюкозы при замещении глутамина. При лечении с DCA (dichloroacetat) производства NADH можно стимулировать, показывая возможность частичного восстановления митохондриальной функции опухоли.

Ключевые слова: рак, глиома, энергетический обмен стволовых клеток.

Introduction

Gliomas are represented by a heterogeneous group of tumors and made up essentially by two main populations of glial cells: oligodendrocytes and astrocytes. Cancer stem cells can be isolated from particular tumors and are thought to be the cause of chemo- and radiotherapy resistance and tumor relapse. The main data concerning tumoral in vivo energetic metabolism derives from spectroscopic imagistic data SPET (positron emission tomography) utilizing 2-FDG (fluoro-deoxy-D-glucose) and methyonine as a tracer [2, 3, 4]. Based on these results, it was widely recognized that some cancer cell types show enhanced glycolysis levels [1, 10]. High glucose turnover and lactate production might represent an adaptive mechanism in response to increasing hypoxia accompanying tumoral progression. Moreover, resulted peritumoral acidosis is regarded as one of tumoral aggressive factors for surrounding normal cells. A reduced spatial and temporal resolution of metabolic studies via PET scan imagery is incriminated by the impossibility to evaluate specific metabolic profiles for each cell type involved in tumoral formation.

In an attempt to establish the correlation between glioma CSCs energetic metabolism and tumoral aggressiveness, four types of glioma stem cells were isolated from tumors originating from the brain stem, thalamus, and hemispheres. Energetic metabolism of spheroids of CSCs evaluated by NADH levels depending on glucose levels in cultural media and treated with antimetabolite 2DG in some conditions was compared with neural stem cells originating from a neonatal mouse.

Material and Methods

Four cancer stem cell lines were isolated using classical methods. 2 adult glioma cells originated from the thalamus and frontal lobe for which an anatomopathologic study revealed an anaplastic glioma grade III of malignancy according to the WHO classification, and 2 child anaplastic gliomas from brain stems with similar degree of malignancy. Each type of glioma stem cell was cultured and maintained in an atmosphere with similar CO₂ and O₂ contents. Different types of cell culture media were used for adult and child stem

cells gliomas to assure best proliferation rates. TP54 and TP84 stem cell lineages from the adult glioma were cultured in a "house" prepared D3 media: DMEM-F12 1X liquid 10 ml, Glucose 30% 200 μ l. (50.8 mM), Glutamine 200 mM 100 μ l (2 mM), Penicillin Streptomycin 100 μ l g/ml 10 μ l (0.1 mkg), with a neural stem cell supplement 50 X 200 μ l, Heparin 20 mg/ml 0.5 μ l (20 mg/ml), EGF (epidermal growth factor) 1 μ l (20 ng/ml), bFGF 1 μ l (basic fibroblast growth factor) (10 ng/ml). TG10 and OB1 stem cell lineage derived respectively from child brain stem glioma was cultured in a NS34 media: N2100 x and B27 50 X, G5100 x 1 ml (Stem Cell). The SCN24 neural stem cells from the mouse were cultured in a standardized media from Stem Cell.

In order to test each stem cell line dependence on main nutrients, each cell lineage was resuspended in the same D3 culture media with known concentrations of Glucose and Glutamine for 24 hr. prior to glucose and glutamine deprivation. NADH or NADPH "reducing equivalents" as markers of energetic metabolism in viable cells has been quantified by WST test (Roche). The same number per well were seeded (20.000) and the cell viability assay was performed by Blue-Trepan exclusion method.

In the second essay, we treated our glioma stem lines and neural stem cell lines with several modulating energy metabolism agents: DCA (dichloracetate), which accelerates the Krebs cycle by inhibiting the activity of PDK (pyruvate dehydrogenase kinase); 2 DG (2 deoxy-D-glucose) an analog of glucose that blocks the first step of glycolysis; Antimycine A - a mitochondrial inhibitor which is involved in the energy-coupling site of the respiratory system by blocking the electrons flow from cytochrome b to cytochrome c1.

Results

Under the same cultured condition (white column) the NADH activity was greater for stem cell lines derived from child brain stem glioma. The dark column represents NADH activity when cultured in the original media. Interestingly,

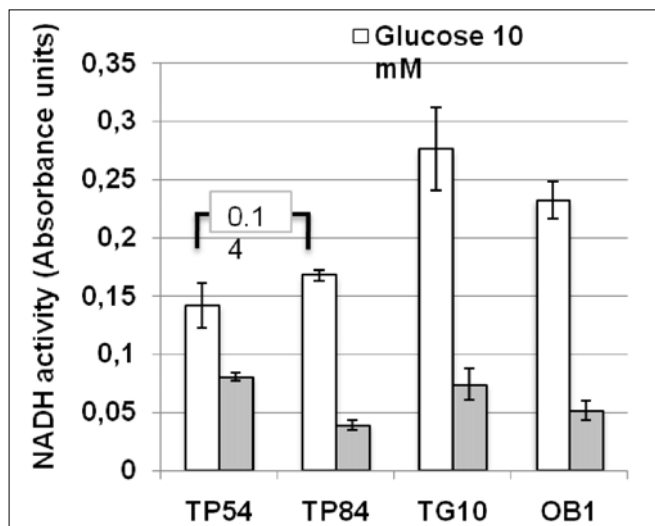


Fig. 1. Metabolic activity (NADH) of 4 different stem cell lines in cultured media.

the proliferative index (data not shown) was greater for the stem cell line derived from the adult brain glioma, thus the cell proliferation rates inversely correlated with metabolic NADH activity (fig. 1).

Great differences were revealed in the metabolic activity of stem cell lines derived from morphologically similar grade III (WHO) gliomas. The TP54 cell line maintained the same activity of NADH with Glutamine 2 mMol in the media as with Glucose 10 mMol, demonstrating the great adaptability of TP54 compared with TP84 (fig. 2).

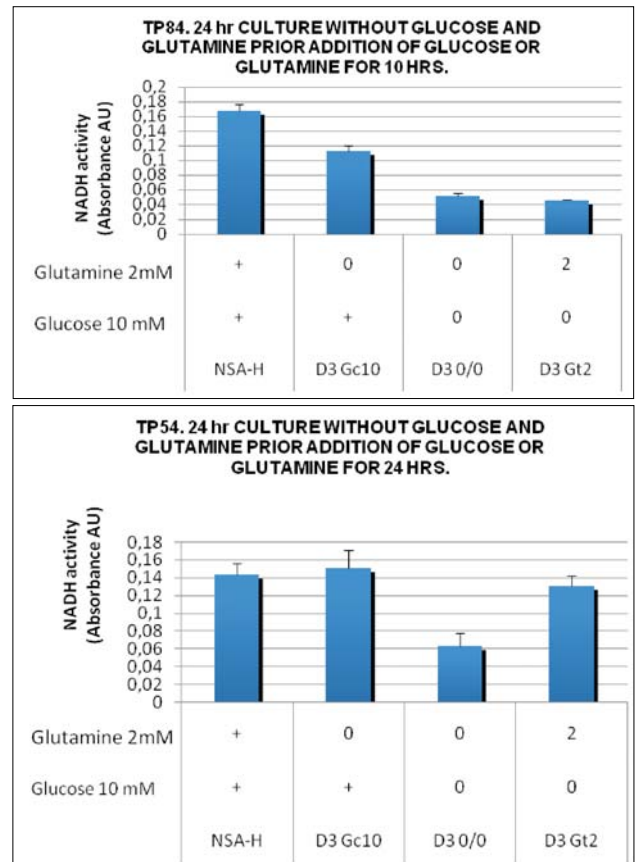


Fig. 2. Differences in stem cell dependency on Glucose versus Glutamine for NADH production.

The CSN24 mouse neural stem cell line treated with 2DG (2-deoxy glucose) shows little or no blockage of NADH activity, indicating both a low cell glycolytic activity and a relative resistance to 2DG antimetabolite (fig. 3).

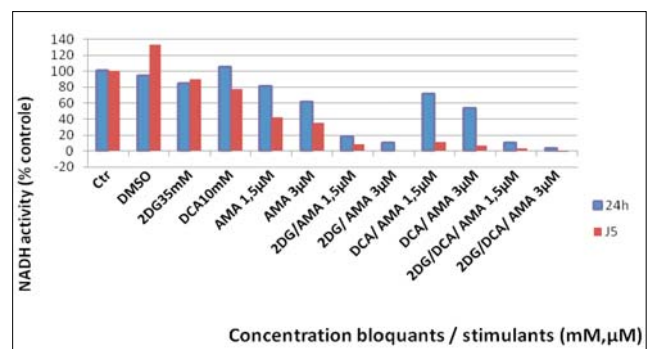


Fig. 3. Metabolic activity modulation in the neural stem cell line.

The TG10 stem cell line derived glioma from child brain stems treated with 2DG shows a net reduction of metabolic activity compared to CSN24. In contrast, DCA stimulated Krebs cycle activity, confirming an inhibited status of mitochondria in cancer (fig. 4).

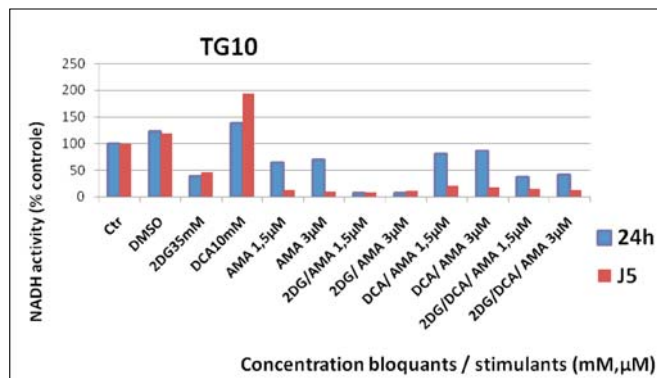


Fig. 4. Stem cell lines derived from glioma TG10; in conditions with two antimetabolite 2DG (2-deoxyglucose) and AMA-Antimycine A, and stimulating drug DCA (dichloracetate).

Discussion

“Cancer cells originate from normal body cells in two phases. The first phase is the irreversible injuring of respiration. The irreversible injuring of respiration is followed, as the second phase of cancer formation”. (On the origin of cancer cells, Otto Warburg, 1956).

It has previously been emphasized that, beyond its impact in terms of diagnosis, growth patterns analysis, and aberrant energetic metabolism evaluation provide valuable insights into the clinical manifestation and imaging of tumors. Several studies demonstrate the role of PET scan imaging based on high glycolysis cells on tumoral diagnosis and prognostic evaluation [2, 7]. Thus, the 2-FDG PET scan (fluoro-deoxyglucose positron emission tomography) is largely utilized in clinics for evaluation of local and distant lymph node metastasis. A metabolic study of FDG PETs shows a better specificity and sensitivity compared to the conventional CT (computer tomography) and MRI (magnetic resonance imaging) techniques with 79-85% and 90-99% respectively [2, 9]. Finally, the great resolution of the FDG PET scan makes it a first choice exam in some cancers type: head and neck, breast, lung, colorectal, melanoma and lymphoma tumors [3, 4, 5]. Energetic metabolism and some key enzymes particularly implicated in glycolysis and oxidative phosphorylation have been studied as potential markers of tumoral aggressiveness. For example, based on immunohistochemical evaluation of GAPDH (glyceraldehyde phosphate dehydrogenase), beta-1 ATPase subunit (adenosine triphosphate beta-1) and HSP (heat shock protein from mitochondrial membrane), an energetic index has been calculated and proposed to express tumoral metabolic status and prediction marker of tumoral aggressiveness (Guezva 2004).

A strong relationship has been found between high glycolytic phenotype and tumoral aggressiveness. Indeed, several

facts indicate that, either FDG captation or Lactate levels determined by spectro MRI exams, constitute negative prediction factors in tumoral behavior [8, 9, 10]. It was stressed that Warburg effect might represent an adaptive mechanism for tumoral cells to overcome increased hypoxia rates and insufficient vascular supply. Consequently, targeting tumoral metabolism and, more specifically, glycolysis is considered a promising tool in anticancer therapy. Prior to deciding which anti-metabolite therapy would be the most productive, a thorough appreciation of energetic metabolism should be undertaken in order to confirm or infirm characteristics like: enhanced glycolysis, glutaminolysis [4]. However, there is a growing awareness that glycolytic phenotypes vary significantly, as many tumors cannot be visualized by FDG PET scans. Also, it has been suggested that nutrients other than glucose might be utilized as main energetic suppliers: glutamine and even lactate [5, 6, 7]. Few studies have addressed these issues or tried to explain these metabolic differences in stem cells derived from gliomas.

Stem cells that derive from tumors being denominated as cancer stem cells are seldomly regarded as therapy resistant factors and reflect the most aggressive part of the tumor. In our study, several lines of stem cells derived from different gliomas but appreciated to have the same WHO III malignancy degree have been tested for their susceptibility to glucose and glutamine withdrawal. Comparing different cell lines obtained from adult and child glioma and also normal neural stem cell lines, showed that the NADH production was constantly inferior for cancer stem cells with the highest proliferative index compared to those with the lowest ones.

Due to these results, the assumption that cancer cells are driven by high energy demanding processes and/or glycolysis upregulation results in more ATP (adenosine triphosphate) production than in normal cells has not been validated. Several studies capitalized on NMR spectroscopy (nuclear magnetic resonance spectroscopy) using ¹³C isotopomer for glucose labeling, drawing the conclusion that enhanced energetic and anabolic metabolism is driven by glycolysis [3]. Because glycolysis produces ATP less efficiently than aerobic respiration, tumor cells must compensate by having a much higher rate of glucose uptake than normal cells. In some malignant rapidly-growing tumors, glycolysis rates are up to 200 times higher than normal cells. AMPK (AMP-activated protein kinase) has emerged as a master regulator of cellular energy metabolism with dozens of downstream targets. The p53 modulator’s main role is in protecting cells from DNA (Deoxyribonucleic acid) errors introduced into cell growth and division by diverse stress signals and acts by negatively regulating the IGF-1/mTOR pathways (insulin-like growth factor/mammalian target of rapamycin). IGF-1/mTOR hyper-activation is rarely encountered in tumoral cells, while p53 anti-oncogene is lost in almost 70% of tumors. The well known targets of p53 are the TSC2 (tuberous sclerosis), PTEN (Phosphatase and tensin homolog), and IGF genes- but also the A subunit of AMPK-AMPK β1 with direct implication in tumoral energy metabolism [5]. All these facts indicate that

energetic metabolism is rather inefficient in some types of tumoral cells, as for the same amount of glucose, less of NADH is produced. In our study, we have confirmed this assumption and found by direct NADH measurement that proliferative cellular indexes correlate indirectly with NADH production. The aberrant metabolism sustained by genetic abnormalities confers the obvious advantage by deviating energy resources to synthetic proliferative processes [6, 7, 8].

Further, we have tried to assess the influence of several anti-metabolites on NADH produced by either cancer or normal neural stem cells. We found that DCA, which acts as inhibitor of Pyruvate Dehydrogenase Kinase, accelerating oxidative phosphorylation, can enhance energetic metabolism in glioma stem cells, but has no effect on neural stem cells. This fact proves that despite genetic modification in tumoral cells, some functions, and more specifically oxidative phosphorylation functions, can be restored. It has been shown earlier that p53 loss results in a defect in oxygen consumption, which suggests a decreased function of mitochondrial respiration [6, 8]. Still, on the basis of glioma stem cell metabolism we verified a previously announced hypothesis of DCA enhancing properties on tumoral mitochondria. In the same study, we found that glucose was an obligatory fuel for several types of glioma, in our case for the stem cells derived from two child glioma and one adult glioma. In one case of stem cell line derived from adult glioma, the NADH production could be maintained solely by glutamine.

As it was expected, glycolysis inhibition by 2-Deoxy-D-Glucose resulted in marked NADH inhibition in cancer stem cells and only moderately for neural stem cells.

Conclusion

An aberrant energetic metabolism in cancer was confirmed on the basis of glioma stem cells compared to neural stem

cells. Primarily, for an apparently similar degree of malignancy established anatomopathologically, energetic study showed significant differences in tumoral dependence on glucose and glutamine. Secondly, proliferative index correlated inversely with cellular energetic status.

References

1. Bénard F, Romsa J, Hustinx R. Imaging gliomas with positron emission tomography and single-photon emission computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2003;33(2):148-62.
2. Bayley JP, Devilee P. The Warburg effect in 2012. *Curr Opin Oncol.* 2012;24(1):62-7.
3. Uchida M, Kwang-Lee K, Kitamura N, et al. Correlation of metabolism/hypoxia markers and fluorodeoxyglucose uptake in oral squamous cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;19. Yamada YPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed?term="Yamada T"[Author]"
4. Goudar C, Biener R, Boisart C, et al. Metabolic flux analysis of CHO cells in perfusion culture by metabolite balancing and 2D [¹³C, ¹H] COSY NMR spectroscopy. *Metab Eng.* 2010;12(2):138-49. Epub 2009 Nov 5.
5. Kostakoglu L, Agress H, Goldsmith J. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *RadioGraphics.* 2003;23:315-340.
6. Palaskas N, Larson SM, Schultz N, et al. Cancer Res. 2011; Aug 1;71(15):5164-74. Epub 2011 Jun 6. 18 F-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography marks MYC-overexpressing human basal-like breast cancers. Targeting the Warburg effect in hematological malignancies: from PET to therapy. *Curr Opin Oncol.* 2009;21(6):531-6.
7. Shanmugam M, McBrayer SK, Rosen ST. Targeting the Warburg effect in hematological malignancies: from PET to therapy. *Curr Opin Oncol.* 2009;21(6):531-6.
8. Tsacopoulos M, Magistretti PJ. Metabolic coupling between glia and neurons. *J Neurosci.* 1996;16(3):877-85.
9. Wu M, Neilson A, Swift AL, et al. Multiparameter metabolic analysis reveals a close link between attenuated mitochondrial bioenergetic function and enhanced glycolysis dependency in human tumor cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292(1):C125-36. Epub 2006 Sep 13.
10. Yeung SJ, Pan J, Lee MH. Roles of p53, MYC and HIF-1 in regulating glycolysis – the seventh hallmark of cancer. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(24):3981-99.



Перинатальная анатомия сигмоидоректального перехода

*Ю. Т. Ахтемийчук, Е. В. Гораш

Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Bukovinian State Medical University
1, Ryzka Street, Chernivtsi, Ukraine

*Corresponding author: uta_05@ukr.net. Manuscript received December 12, 2012; revised February 15, 2013

Yu.T. Akhtemiychuk, Ye.V. Gorash

Perinatal anatomy of the sigmoidorectal segment

An anatomical investigation of 79 specimens of human fetuses and newborns, and ultrasound examination of 32 infants was conducted to determine the ultrasonographic parameters of the sigmoidorectal segment, the typical macro-microscopic signs of the sigmoidorectal segment, the variant anatomy of the sigmoid colon, and the chronological order of the framing of the topographic-anatomical relationships of the sigmoidorectal segment with the adjacent organs and structures of the abdomen during the perinatal period. The sigmoidorectal segment in the perinatal period is characterized by the following features: a narrowing of the colonic tube and the absence of adipose appendages in the transitional region between the sigmoid colon and the rectum, the formation of the solid muscular layer of the large intestinal wall of three muscular bands, the presence of the rectosigmoidal angle, and O'Bern-Pyrohov-Moutier in the transverse semi-ring fold of the mucous tunic. The sceleotopical projection of the sigmoidorectal junction in the dynamics of the perinatal period is shifted caudally-from the middle of the body of the lumbar vertebra in the fetuses of the 2nd trimester to the middle of the body of the sacral vertebra in newborns.

Key words: sigmoidorectal segment, perinatal period, anatomy ultrasonography.

Реферат

Анатомическим исследованием 79 препаратов плодов и новорожденных человека и ультразвуковым обследованием 32 детей, определены типичные макромикроскопические признаки сигмоидоректального сегмента, вариантная анатомия сигмовидной ободочной кишки, хронологическая последовательность становления топографоанатомических взаимоотношений сигмоидоректального сегмента со смежными органами и структурами живота в перинатальном периоде, его ультрасонографические параметры у новорожденных и грудных детей. Сигмоидоректальный сегмент в перинатальном периоде характеризуется следующими признаками: сужение кишечной трубки и отсутствие жировых привесков в переходном участке между сигмовидной ободочной и прямой кишками, формирование сплошного мышечного слоя толстокишечной стенки из трех мышечных лент, наличие ректосигмоидного угла, мышечного замыкателя О'Берна-Пирогова-Мутье и поперечной полукольцевой складки слизистой оболочки. Скелетотопическая проекция сигмоидоректального перехода в динамике перинатального периода смещается каудально – от середины тела V поясничного позвонка у плодов 2-го триместра до середины тела II крестцового позвонка у новорожденных.

Ключевые слова: сигмоидоректальный сегмент, перинатальный период, анатомия, ультрасонография.

Актуальность темы

Адекватное проведение сонографических исследований, выполнение хирургических операций на органах плода в утробе матери, толкование результатов современных диагностических приемов и вскрытий плода базируются на объективных анатомических данных [5, 6]. Изучение анатомических особенностей и органометрических показателей сигмоидоректального сегмента (СРС) в перинатальном периоде имеет весомое значение для анатомического обоснования новых диагностично-лечебных приемов. Объективные данные об индивидуальной анатомической изменчивости компонентов сигмоидоректального перехода будут способствовать определению механизмов возникновения врожденных пороков терминального отдела желудочно-кишечного тракта. Однако, его строение и взаимоотношения со смежными органами и структурами в динамике перинатального периода изучены фрагментарно и бессистемно.

Цель исследования: определение макромикроскопических особенностей строения и хронологической последовательности становления топографоанатомических взаимоотношений СРС в перинатальном периоде онтогенеза человека.

Материал и методы

Исследование проведено на 79 препаратах плодов и новорожденных человека без внешних признаков анатомических отклонений или аномалий в рамках плановых вскрытий с соблюдением этических и законодательных норм [3]. Деление материала на возрастные группы проводили соответственно “Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості” (наказ МОЗ України від 29.03.06 № 179). Возраст объектов исследования определяли на основании измерений темяно-пяточной длины по таблицам Б. М. Пэттена (1959), Б. П. Хватова, Ю. Н. Шаповалова (1969).

Определяли форму и положение сигмовидной ободочной кишки, макроскопические признаки сигмовидной ободочной и прямой кишок [9, 10]. Диаметр брюшинного отдела прямой кишки измеряли на 1,0 см дистально от сигмоидоректального перехода. Диаметр сигмоидоректального перехода – на уровне наиболее узкого участка между сигмовидной и прямой кишками, диаметр дистального отдела сигмовидной ободочной кишки – на 1,0 см проксимальнее сигмоидоректального перехода. Длину сигмовидной ободочной кишки измеряли вдоль брыжеечно-ободовокишечной ленты. Вырезали

фрагменты желудочного канала со смежными структурами на 1,0-1,5 см проксимальнее и дистальнее сигмоидального перехода. Обезвоживание препаратов осуществляли путем проведения их через багарею спиртов. Из парафиновых блоков изготавливали гистологические срезы толщиной 10 мкм с помощью санного микротомы. После окрашивания и фиксации препаратов в канадском бальзаме их изучали под микроскопом. Инъекцию сосудов проводили рентгеноконтрастной смесью на основе свинцового сурика. Скелетотопию изучали с помощью рентгенографии. Для выявления десмина в стенке СРС использовали иммуногистохимическую реакцию (En Vision + System, Peroxidase DAB) с моноклональными антителами к Desmin (фирмы "DAKO").

Нами проведено скрининг-ультразвуковое исследование СРС у 16 доношенных новорожденных и 16 грудных детей обоих полов (поровну) без патологии органов пищеварения в рамках планового исследования. Исследование проводили вместе с доцентом Л. В. Швигаром на аппарате "Toshiba SSA-SSOA" датчиком PSM 50 AT 3 МН на базе Черновицкой областной детской клинической больницы № 1. Статистическую обработку морфометрических и сонографических данных проводили с помощью программного обеспечения MS Office-Excel с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты и обсуждение

В течение 2-го триместра внутриутробного развития форма сигмовидной ободочной кишки выделяется наибольшей индивидуальной изменчивостью. Нами выявлено С-, U-, Ω-образную кишку, в форме оборотной буквы V, крючкообразной, спиралеобразной и зигзагообразной формы. Большинству плодов (26,6%) свойственна С-образная форма сигмовидной ободочной кишки. Плодам с долихоморфным типом сложения свойственна короткая сигмовидная ободочная кишка С-образной и U-образной формы, а с брахиморфным – длинная сигмовидная ободочная кишка спиралеобразной формы.

В динамике 3-го триместра, форма сигмовидной ободочной кишки меняется. Чаще наблюдаются препараты со спиралеобразной (38,8%) и зигзагообразной (25,8%)

формами сигмовидной ободочной кишки, но не выявлено Ω-образной и кишки в форме оборотной буквы V. Изменчивость анатомических форм сигмовидной ободочной кишки обусловлена неравномерным развитием отделов ободочной кишки и типом сложения [8]. Долихоморфному типу свойственна короткая сигмовидная ободочная кишка С- и U-образной форм, а брахиморфному – длинная сигмовидная ободочная кишка спиралеобразной и зигзагообразной форм.

У новорожденных сигмовидная ободочная кишка чаще (77,8%) имеет спиралеобразную форму, реже (22,2%) – зигзагообразную. Новорожденным с брахиморфным типом сложения свойственна длинная сигмовидная ободочная кишка спиралеобразной и зигзагообразной форм, с долихоморфным типом – короткая.

Скелетотопическая проекция сигморектального перехода во 2-м триместре смещается от середины тела IV поясничного позвонка до середины тела II крестцового позвонка. У большинства плодов (63,3%) проекция сигморектального перехода определяется на уровне тела V поясничного позвонка. У 50% случаев сигморектальный переход определяется справа от срединной плоскости. Скелетотопически у большинства (74,2%) плодов 3-го триместра проекция сигморектального перехода определяется между нижним краем тела V поясничного позвонка и мысом крестца. У новорожденных скелетотопическая проекция сигморектального перехода чаще (66,7%) определяется между нижним краем тела I крестцового позвонка и верхним краем II крестцового позвонка.

Органометрические показатели компонентов СРС во 2-м триместре указывают на незначительное преобладание диаметра брюшинного отдела прямой кишки над дистальным отделом сигмовидной ободочной кишки (таб. 1). Диаметр сигморектального перехода значительно ($r = 0,69$; $p < 0,001$) коррелирует с диаметром дистального отдела сигмовидной ободочной кишки у плодов обеих полов. С развитием плодов увеличивается длина сигмовидной ободочной кишки, диаметр ее дистального отдела и диаметр брюшинного отдела прямой кишки.

В 3-м триместре органометрические данные СРС указывают на преобладание диаметров брюшинного от-

Таблица 1

Органометрические показатели сигморектального сегмента у плодов второго триместра (n = 30)

Длина сигмовидной ободочной кишки (мм)	Диаметр дистального отдела сигмовидной ободочной кишки (мм)	Диаметр сигморектального перехода (мм)	Диаметр брюшинного отдела прямой кишки (мм)
28,32 ± 1,50 (p ≤ 0,05)	4,47 ± 0,22 (p ≤ 0,05)	3,68 ± 0,15 (p ≤ 0,05)	4,63 ± 0,19 (p ≤ 0,05)

Таблица 2

Органометрические показатели сигморектального сегмента у плодов третьего триместра (n = 31)

Длина сигмовидной ободочной кишки (мм)	Диаметр дистального отдела сигмовидной ободочной кишки (мм)	Диаметр сигморектального перехода (мм)	Диаметр брюшинного отдела прямой кишки (мм)
56,95 ± 2,32 (p ≤ 0,05)	6,05 ± 0,22 (p ≤ 0,05)	5,65 ± 0,33 (p ≤ 0,05)	7,75 ± 0,26 (p ≤ 0,05)

Таблица 3

Органометрические показатели сигморектального сегмента у новорожденных (n = 18)

Длина сигмовидной ободочной кишки (мм)	Диаметр дистального отдела сигмовидной ободочной кишки (мм)	Диаметр сигморектального перехода (мм)	Диаметр брюшинного отдела прямой кишки (мм)
104,88 ± 3,64 (p ≤ 0,05)	11,52 ± 0,4 (p ≤ 0,05)	9,5 ± 0,33 (p ≤ 0,05)	13,9 ± 0,41 (p ≤ 0,05)

дела прямой кишки и дистального отдела сигмовидной ободочной кишки над диаметром сигморектального перехода (таб. 2).

Диаметр сигморектального перехода сильно ($r = 0,9$; $p < 0,001$) коррелирует с диаметром брюшинного отдела прямой кишки.

У новорожденных диаметр сигморектального перехода меньше чем диаметры прилежащих отделов кишки (таб. 3).

Выявлена сильная зависимость между диаметром сигморектального перехода и возрастом объектов исследования, длиной сигмовидной ободочной кишки, диаметром дистального отдела сигмовидной ободочной кишки диаметром брюшинного отдела прямой кишки. Надо заметить, что наиболее достоверная корреляция ($r = 0,8$; $p < 0,001$) наблюдается между диаметром сигморектального перехода и длиной сигмовидной ободочной кишки. Показательно, что ускоренный рост сигморектального перехода и длиной сигмовидной ободочной кишки в длину и увеличение диаметров компонентов СРС происходят в 3-м триместре внутриутробного развития.

Особенности кровоснабжения СРС в перинатальном периоде следует учитывать в колоректальной хирургии с точки зрения миниинвазивных хирургических технологий [4]. Во время резекции сигмовидной ободочной кишки, сохранение анастомоза между последней сигмовидной и верхней прямокишечной артериями может стать решающим фактором благоприятного течения послеоперационного периода. В случае отсутствия полноценного кровоснабжения могут развиваться послеоперационный ишемический колит, ишемические стриктуры [14]. Нами установлено, что у плодов СРС кровоснабжается последней сигмовидной и верхней прямокишечной артериями. Выраженная анастомотическая ветка между ними четко выявляется в неонатальном периоде.

Основными макроскопическими и микроскопическими признаками СРС в перинатальном периоде следует считать: сужение кишечной трубки в месте перехода сигмовидной ободочной в прямую; отсутствие выпячиваний и жировых привесков в пределах СРС; продолжения лент сигмовидной ободочной кишки в сплошной продольный мышечный шар прямой кишки; присутствие полукольцевой складки слизистой оболочки, расположенной поперечно к оси кишки [9, 10]. Абсолютными признаками анатомической границы между сигмовидной и прямой кишками следует считать особенности мио- и ангиоархитектоники дистальных отделов толстой кишки [1]. Наши данные об анатомических границах СРС подтверждают результаты исследования А. Shafik et al. [13].

В динамике 2-го триместра происходит уменьшение

объема слизистой оболочки сигморектального перехода и уменьшение объема его мышечной оболочки. Для подслизистой и серозной оболочек сигморектального перехода характерна богатая васкуляризация. Привлекает внимание присутствие сосочкообразного выпячивания кишечной стенки в просвет сигморектального перехода.

Гистологически у 7-месячных плодов толщина слизистой оболочки больше чем у плодов 8-9 месяцев. В подслизистой основе сигморектального перехода кровеносные сосуды образуют сплетения. Соответственно, с данными D. W. Fawcett et al. [12], подслизистое сплетение имеет отношение к регулированию местной кишечной секреции, абсорбции и мышечного сокращения. Наблюдается частичное погружение рыхлой волокнистой соединительной ткани подслизистой основы в мышечную оболочку начального участка брюшинного отдела прямой кишки.

Толщина мышечной оболочки СРС у плодов 7 месяцев составляет больше половины толщины кишечной стенки, но на 8-9 месяцах развития, мышечная оболочка истончается. Группы отдельных мышечных волокон частично размежевываются прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани, что свидетельствует о том, что увеличение диаметра кишки опережает рост мышечной оболочки.

Среди клеточного состава крипт преобладают бокаловидные клетки, количество которых по направлению к прямой кишке уменьшается. Рельеф слизистой оболочки прямой кишки у новорожденных сформирован только неглубокими и немногочисленными криптами.

Подслизистая основа дистального отдела сигмовидной ободочной кишки у новорожденных содержит большое количество эластичных волокон и незначительное количество кровеносных сосудов. В то же время подслизистая основа сигморектального перехода содержит большое количество сосудистых сплетений. В подслизистой основе брюшинного отдела прямой кишки визуализируется небольшое количество кровеносных сосудов.

При светооптическом исследовании мышечной оболочки дистального отдела сигмовидной ободочной кишки выявляется постепенное увеличение толщины циркулярного мышечного шара в аборальном направлении. Мышечная оболочка сигморектального перехода у новорожденных приобретает сфинктерное строение. На основании результатов собственных исследований разделяем мнение А. Shafik et al. [13] о наличии анатомического замыкателя в пределах сигморектального перехода с момента рождения. Он образован двумя шарами гладкой мышечной ткани, между которыми визуализируются прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани. Толщина циркулярного шара мышечной оболочки значительно преобладает над толщи-

ной продольного. В аборальном направлении толщина циркулярного мышечного шара постепенно возрастает, его значительное утолщение наблюдается в дистальном участке СРС, где мышечная оболочка вместе с рыхлой волокнистой соединительной тканью слизистой и подслизистой оболочек выпячиваются в просвет кишки. У новорожденных толщина мышечной оболочки СРС преобладает над толщиной слизистой оболочки.

Таким образом, микроскопическое строение стенки СРС свидетельствует о формировании сигморектального замыкателя: слизистая и подслизистая оболочки сигморектального перехода выпячиваются в просвет кишки, кровеносные сосуды формируют сосудистые сплетения в подслизистой основе сигморектального перехода. Толщина циркулярного шара мышечной оболочки СРС постепенно возрастает в аборальном направлении и преобладает над толщиной продольного.

При проведении иммуногистохимической реакции с антителами к десмину, реакция оказалась негативной, что свидетельствует о том, что в мышечной оболочке кишечной стенки дистального отдела сигмовидной ободочной кишки, сигморектального перехода и брюшинного отдела прямой кишки десмин отсутствует. Предоставленные данные опровергают утверждение Y. Watanade et al. [15], N. Guarino et al. [11] о том, что десмин активно выявляется в кишечной стенке во время миогенеза.

Результаты наших исследований указывают на присутствие в сигморектальном переходе сфинктера О'Берна-Пирогова-Мутье. Между тем, можно согласиться с выводом Л. Л. Колесникова [2] о том, что сфинктеры – это широкий переходной участок, который обеспечивает дозированное и регулярное сокращение, представленный предсфинктерным отделом с накопительной функцией, собственно системой сфинктера и постсфинктерным отделом с эвакуаторной функцией. В СРС предсфинктерным отделом является дистальный отдел сигмовидной ободочной кишки, система сфинктера представлена сигморектальным переходом, а постсфинктерным отделом является брюшинный отдел прямой кишки.

Как известно [7], разработка специфических эхосимптомов патологических состояний полых органов базируется на данных нормальной ультразвуковой анатомии, а основным направлением современных анатомических исследований следует считать изучение возрастных анатомических параметров [6]. Полученные нами результаты ультрасонографического исследования у детей раннего возраста подтверждают присутствие замыкателя О'Берна-Пирогова-Мутье в пределах сигморектального перехода. Последний визуализируется при вертикальном положении датчика, на продольном срезе имеет вид трубчатой гиперэхогенной структуры, которая состоит из дистального отдела сигмовидной ободочной кишки, сигморектального перехода и брюшинного отдела прямой кишки. В просвете сигморектального перехода присутствует выпячивание слизистой оболочки, которое визуализируется на уровне II-III крестцовых позвонков. Сигморектальный переход в фазе опорожнения уже, чем дистальный отдел сигмовидной ободочной кишки и брюшинный отдел прямой кишки.

Сфинктерный отдел СРС визуализируется в виде слабо-эхогенной полукольцевой структуры. Параметры диаметров дистального отдела сигмовидной ободочной кишки, сигморектального перехода и брюшинного отдела прямой кишки у девочек больше, чем у мальчиков. Считаем, что полученные результаты касательно нормальной ультразвуковой анатомии переходного участка между сигмовидной ободочной и прямой кишками, стоит учитывать при разработке типичных эхографических признаков врожденной и приобретенной патологии дистального отдела толстой кишки у детей неонатального и грудного возраста.

Выводы

1. Сигморектальный сегмент в перинатальном периоде онтогенеза характеризуется такими макромикроскопическими признаками: сужение кишечной трубки и отсутствие жировых привесок в переходном участке между сигмовидной ободочной и прямой кишками, формирование сплошного мышечного шара толстокишечной стенки с трех мышечных лент, присутствие ректосигмоидного угла, мышечного замыкателя О'Берна-Пирогова-Мутье и поперечной полукольцевой складки слизистой оболочки.

2. Форма сигмовидной ободочной кишки отличается выраженной индивидуальной анатомической изменчивостью; в динамике перинатального периода частота спиралеобразной формы сигмовидной ободочной кишки увеличивается от 6,6% во 2-м триместре до 77,8% у новорожденных, частота С-образной формы уменьшается от 26,6% во 2-м триместре и 6,5% в третьем триместре.

3. Во 2-м триместре, диаметр сигморектального перехода сильно коррелирует ($r = 0,69$) с диаметром дистального отдела сигмовидной ободочной кишки; наиболее достоверная корреляция ($r = 0,9$, $p < 0,001$) между диаметром сигморектального перехода и диаметром брюшинного отдела прямой кишки наблюдается у плодов 3-го триместра, между диаметром сигморектального перехода и длиной сигмовидной ободочной кишки ($r = 0,8$, $p < 0,001$) – у новорожденных; диаметр сигморектального перехода увеличивается в 2,6 раза и у новорожденных составляет $9,5 \pm 0,33$ мм ($p \leq 0,05$).

4. У плодов 3-го триместра и у новорожденных в кишечной стенке, на уровне ректосигмоидного угла определяется подслизистое сосудистое сплетение, наибольшая толщина циркулярного шара мышечной оболочки ($348 \pm 24,89$ мкм, $p \leq 0,05$ – у плодов, $546,5 \pm 24,9$ мкм, $p \leq 0,05$ – у новорожденных) и наибольшее количество кровеносных сосудов в серозной оболочке.

5. Скелетотопическая проекция сигморектального перехода в динамике перинатального периода смещается каудально – от середины тела V поясничного позвонка у плодов 2-го триместра (63,3%) до середины тела II крестцового позвонка у новорожденных (66,7%).

6. Согласно данным ультрасонографического исследования, переходный участок между сигмовидной ободочной и прямой кишками на продольных срезах имеет форму гиперэхогенной трубчатой структуры; диаметр сигморектального перехода у новорожденных со-

ставляет $1,38 \pm 0,03$ см ($p \leq 0,05$), у девочек ($1,4 \pm 0,04$ см, $p \leq 0,05$) больше, чем у мальчиков ($1,3 \pm 0,04$ см, $p \leq 0,05$); диаметр сигморектального перехода у грудных детей обоих полов составляет $1,6 \pm 0,03$ см ($p \leq 0,05$).

References

1. Koval's'kiy MP, Dibrova VA, Tsema EV. Terminologichni aspekti v suchasniy koloproktologii [Terminological aspects in particular coloproctology]. *Nauk. visn. Nacional'noho med. un-tu im. O.O.Bogomoł'ca*. 2008;16(1):32-40.
2. Kolesnikov LL. Sfinkterologiya: proshloe i nastoyashhee [Sphincterology: past and the present]. *Astrahan. med. zhurn*. 2007;2(2):10-11.
3. Mishalov VD, Chaykov's'kiy YuB, Tverdohlib IV. Pro pravovi zakonodavchi ta etichni normi i vimogi pri vikonanni naukovih morfologichnih doslidzhen' [Elektronniy resurs] [About the legal and ethical norms in performance of morphological researches]. [Internet reference]. *Morfologiya*. 2007;1(2):108-113. <http://www.nbu.gov.ua/e-journals/Morphology/>.
4. Mehdiyev DI, Fayazov RR, Timerbulatov ShV, i dr. Miniinvazivnye operatsii v hirurgii tolstoy kishki [Miniinvasive operations in surgery of the large intestine]. IV mizhnarodni Pirogov's'ki chitannya, prisv. 200-richchyu M.I.Pirogova. Materialy XXII z'izda hirurgiv Ukraini. Vinnicya, 2010;2:39.
5. Pykov MI, Mazankova LN, Ovechkina NR, i dr. Ekhograficheskoe issledovanie tolstoy kishki u detey [Echographic research of large intestine at children]. *Ul'trazvuk. i funk. diagnostika*. 2006;2:91-95.
6. Sapin MR, Usovich AK. Osnovnye napravleniya nauchnyh issledovaniy po special'nosti anatomii cheloveka v XXI veke [The main directions of scientific researches in human anatomy in the XXI century]. Nauch. organiz. deyatelnosti anat. kafedr v sovr. usloviyah: mater. mezhdunar. nauch.-prakt. konf. rukovoditeley anat. kafedr i in-tov vuzov SNG i Vostochnoy Evropy, posv. 75-letiyu UO VGMU; 3-4 noyabrya 2009. Vitebsk, 2009;243.
7. Tatanashvili DR, Shengelidze VV, Muhashavriya GG. Pervichnaya ul'trazvukovaya diagnostika zabozevaniy polyh organov bryushnoy polosti [Primary ultrasonic diagnosis of diseases of hollow abdominal organs]. *Sovr. tehnol. dostizh. v ul'trasonografii: mezhdunar. simp. po ul'trazvuk. diagnostike: tez. dokl; pod red. D.G.Tatishvili. Ul'trazvuk. i funk. diagnostika*. 2002;4:141-142.
8. Tereshchenko SV. Osoblivosti obodovoi kishki lyudini v ontogenezi [Features of the large intestine at people in ontogenesis]. *Karpov's'ki chitannya: mater. II Vseukrains'koï nauk. morfol. konf. Dnipropetrov's'k: Porogi*, 2005;93.
9. Bharucha AE, Fletcher JG. Recent advances in assessing anorectal structure and functions. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1069-1074.
10. Bretagnol F, Calan L. Surgery treatment of rectal cancer. *J. Chir*. 2006;143(6):366-372.
11. Guarino N, Shima H, Puri P. Structural immaturity of the pylorus muscle in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr. Surg. Int*. 2000;16:282-284.
12. Fawcett DW, Bloom W. Intestine: A textbook of histology [12-th ed.]. New York: Chapman & Hill, 1994;637-642.
13. Shafik A, Doss S, Asaad S, et al. Rectosigmoid junction: anatomical, histological, and radiological studies with special reference to a sphincteric function. *Int. J. Colorectal Dis*. 1999;14:237-244.
14. Van Tonder JJ, Boon JM, Becker JHR, et al. Anatomical Considerations on Sudeck's Critical Point and its Relevance to Colorectal Surgery. *Clinical Anatomy*. 2007;20:424-427.
15. Watanade Y, Todani T, Toki A, et al. Desmin-rich bundles in chronic intestinal pseudo-obstruction. *J. Pediatr. Gasrtoenterol. Nutr*. 1997;25:432-434.

Particularitățile managementului contemporan la pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă

E. Ceban

Department of Urology and Surgical Nephrology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
25, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: emil_ceban@yahoo.com. Manuscript received November 21, 2012; revised December 15, 2012

Contemporary management features in patients with chronic calculous pyelonephritis

Urolithiasis takes an important place in the structure of urological pathology, thanks to its high incidence, frequency of recurrence, and complications it might cause. There are many scientific publications devoted to the study of urinary infection as an etiological factor of urolithiasis. Chronic pyelonephritis has the important etiologic and pathogenic role in the development of urolithiasis, but stone formation as complication is possible in chronic inflammation of the upper and lower urinary tract. In some cases, urinary infection precedes the development of urolithiasis and may serve as a trigger in kidney stone formation. In other cases, it joins to urolithiasis, arising from other infectious causes. The association of metabolic factors and the infection usually formed chemically mixed renal calculi containing phosphates, which in most cases are recurrent. In general, urinary tract infection is detected in 80% of cases of urolithiasis.

Key words: urolithiasis, chronic calculous pyelonephritis.

Особенности современного ведения больных хроническим калькулезным пиелонефритом

Мочекаменная болезнь занимает важное место в структуре урологических заболеваний, вследствие своей высокой распространенности, частоте возникновения рецидивов и возможных осложнений. Существует множество научных публикаций, посвященных изучению мочевого инфекции как этиологического фактора уролитиаза. В значительной степени этиологическую и патогенетическую роль в камнеобразовании играет хронический пиелонефрит, однако камнеобразование, как осложнение, возможно и при хроническом воспалении верхних и нижних мочевыводящих путей. Мочевая инфекция в одних случаях предшествует развитию уролитиаза и может служить пусковым механизмом развития мочекаменной болезни. В других случаях она присоединяется к МКБ, возникает вследствие других инфекционных причин. При комбинации причин обменного и инфекционного характера обычно образуются камни смешанного химического состава с присутствием в них фосфатов. В целом мочевую инфекцию выявляют при уролитиазе в 80% случаев.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, хронический калькулезный пиелонефрит.

Introducere

Litiază renală (LR) este un sindrom complex care include: dereglarea metabolismului în organismul uman al unui șir de substanțe litogene, dereglarea transportului acestora prin intestin, rinichi și căile urinare, modificări patologice ale caracteristicilor fizico-chimice și biologice ale urinei, crearea unor condiții favorabile pentru formarea cristalelor și a calculilor renali [1, 2].

Există multiple publicații științifice care demonstrează că infecția urinară este un factor etiologic important al LR. Într-o mare măsură, un rol etiologic și patogen în dezvoltarea LR îl are pielonefrita cronică însă, ca complicație, LR poate apărea și în inflamația cronică a căilor urinare superioare și inferioare [3-7].

Infecția urinară, în unele cazuri, precede dezvoltarea LR și poate servi drept factor declanșator pentru dezvoltarea acesteia. În alte cazuri, ea se asociază LR, apărute din alte cauze infecțioase. La asocierea factorilor metabolici și a celor infecțioși, de obicei, se formează calculi renali cu compoziție chimică mixtă ce conțin fosfați. În general, infectarea căilor urinare se depistează în 80% din cazurile de LR [7].

Rolul anumitor microorganisme în dezvoltarea LR este ambiguu. Un șir de micobacterii constituie cauza pur „locală” a calculilor fosfați secundari. Acestea includ microflora care sintetizează ureaza: *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*. Alte microorganisme – *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *E Coli*, *Klebsiella* – nu elimină urează, dar pot potența LR din cauza procesului inflamator propriu-zis, a creșterii conținutului de mucoproteine, urostazei, dereglărilor refluxului limfatic din rinichi și transportului substanțelor litogene în sistemul tubular renal. Microorganismele, care nu elimină ureaza, nu influențează asupra compoziției chimice a calculilor urinari, însă accelerează formarea calculilor de orice origine din contul modificărilor patologice în rinichi și urină enumerate anterior [1, 4, 5, 7].

În ultimul timp, s-a demonstrat că calculii cu structură chimică de oxalat de calciu pot avea în geneza lor și o cauză infecțioasă. Nanobacteriile intracelulare, care sunt depistate în calculii sistemului urinar, sunt capabile să formeze și să producă un înveliș cu structură chimică de fosfat, care se transformă într-un nucleu de cristalizare cu depunerea ulterioară a particulelor și creșterea calculilor.

Formarea calculilor în țesutul renal duce nemijlocit la dereglări importante ale urodinamicii în sistemul calice-bazinet cu un efect negativ asupra epiteliului căilor urinare și, ca rezultat, devine unul din factorii importanți în declanșarea proceselor inflamatorii infecțioase cronice în rinichi. Dintre patologiiile, care declanșează insuficiența renală cronică, pielonefrita secundară care se dezvoltă ca urmare a prezenței calculilor în rinichi ocupă locuri de frunte [3, 5, 10].

Un rol destul de important în formarea calculilor ca punct etiopatogenetic îl constituie pielonefrita cronică [1, 5, 7]. În prezența calculilor, 92% cazuri (100% în litiază coraliformă) decurg cu fon permanent de atacuri de pielonefrită.

Studiile de specialitate demonstrează că și în așa-zisa liti-

ază aseptică sunt prezente permanent procesele inflamatorii [1, 2]. Veriga patogenetică comună a urolitiazăi o reprezintă tubulopatiile congenitale și dobândite. Un rol deosebit de important în etiopatogenia calculilor renali recidivanti îl constituie pielonefrita cronică, fiind demonstrat faptul că de activitatea procesului inflamator depinde accelerarea secreției substanțelor litogene [1, 2].

Pielonefrita este o inflamație a țesutului renal și a epiteliului sistemului calice-bazinet de etiologie infecțioasă, însoțită de afectare tubulară și dereglări în patul vascular renal [1, 8]. Patologia de etiologie bacteriană, cel mai frecvent, poate fi declanșată și de alte microorganisme. Un rol important și declanșator din punct de vedere etiologic îl au microorganismele cum ar fi bacteriile, micoplasma, virusurile, ciupercile. Cel mai frecvent sunt implicate *Enterobacter ag.*, *Proteus m.*, *E. coli*, *Pseudomonas aer.*, *Staphylococcus sp.*, *Enterococcus* [3, 7, 10].

Datele recente ale literaturii occidentale de specialitate demonstrează și identifică o activitate nefropatogenă a microorganismelor, și anume, un tropism asupra parenchimului renal, fenomenul de interacțiune cu adeziune sau tropism al bacteriilor gram negative față de epiteliul urogenital, aceasta din urmă fiind realizată de interacțiunea antigenului microbial cu cel uman [1, 5, 7].

Schimbările locale, determinate de prezența agentului microbial, cu prezența unor circumstanțe cum ar fi flebita, limfostaza, urmate de edemul interstițial, facilitează fixarea microorganismelor, apoi hipoxia țesutului renal mărește durata vieții agentului patogen în parenchimul renal. Unele studii recente au demonstrat faptul că în zonele cu parenchim renal intact, flora bacteriană nu determină manifestări inflamatorii pe motiv că aceasta are efecte bactericide [6].

Cercetările contemporane demonstrează că mecanismele imunologice constituie unul dintre factorii importanți în patogenia pielonefritei cronice calculoase [7].

Cercetările actuale nu au reușit să demonstreze în totalitate verigile patogenetice ale sistemului imun la diferite etape de decurgere a urolitiazăi și pielonefritei cronice. O atenție deosebită însă se acordă asupra reacțiilor imunopatologice și corecției acestora.

Un rol deosebit de important în patogenia PNC îl au procesele de activare a oxidării celulare cu formarea de radicali liberi. Mai mulți autori au demonstrat și faptul că imunosupresia statutului imun are un rol important în patogenia PNC și că aceasta este implicată în cronicizarea procesului [1, 2, 8].

Corecția manifestărilor imunopatologice la pacienții cu urolitiază complicată cu pielonefrită cronică secundară reprezintă una din perspectivele de tratament în uronefrologie.

Este cunoscut faptul că procesul microbial infecțios îndelungat duce la dezlări impunătoare ale statusului imun, care pot să rezulte, ulterior, în dezvoltarea imunodeficitului local sau să ducă la sensibilizarea organismului cu toxine inflamatorii și la dezvoltarea reacțiilor inflamatorii generalizate.

În implicarea terapeutică cu preparate imunomodulatoare trebuie de ținut cont de faptul că acestea interacționează la diferite verigi patogenetice ale imunității și, dacă unele sunt

utilizate haotic, fără indicații precise, pot da efectul de imunosupresie [1, 9, 10].

Dereglările semnificative în parenchimul renal în procesele inflamatorii argumentează cercetările și corecția statutului imun la pacienții cu urolitiază și pielonefrită secundară.

Scopul studiului: a îmbunătăți rezultatele tratamentului postoperator al pacienților cu pielonefrită cronică calculoasă (PNCC).

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un lot de pacienți cu litiază renală coraliformă, tratați în clinica de Urologie și Nefrologie Chirurgicală USMF „N. Testemițanu”, Spitalul Clinic Republican, în perioada 2009-2011.

În lotul de studiu au fost incluși 82 de pacienți (bărbați – 40, femei – 42), cu vârsta cuprinsă între 23 și 70 de ani ($46 \pm 8,5$ ani), la care s-au evaluat particularitățile de evoluție și tratament al pielonefritei cronice calculoase, în dependență de activitatea procesului infecțios.

Dintre cei 82 de pacienți investigați, la 64 (78,0%) a fost depistată pielonefrita cronică calculoasă (PNCC) în fază activă

și la 18 (22,0%) – în faza de remisie. Afectarea rinichiului drept s-a depistat la 53 (64,6%) pacienți, iar rinichiul stâng a fost afectat în 29 (35,4%) cazuri.

Toți pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă au fost repartizați randomizat în două loturi de cercetare (fig. 1).

Lotul de control, constituind 22 de pacienți, a administrat terapia tradițională a pilonefritei, conform protocolului național [12, 13], care conține antimicrobiene, antiinflamatorii nesteroidiene, spasmolitice, fitopreparate, analgetice, uroseptice, vitamine.

Lotul de bază, care a inclus 60 de pacienți, pe lângă terapia clasică tradițională au mai administrat preparatul BioR cu Sol. Clexane și tab. Pentilină (Brevet de invenție RM № 520 (13) Y, din 06.12.2011). La necesitate, s-au efectuat examinări speciale și individuale pe fiecare caz aparte (examen biochimic, imunologic, urocultură cu sau fără antibioticogramă etc.)

Tratamentul a fost administrat conform următoarei scheme: terapia tradițională pentru pielonefrita cronică calculoasă [11, 12, 14] + administrarea adăugătoare a preparatelor: Sol. BioR 0,5% – 1 ml/intramuscular, concomitent cu Sol. Clexane 2000 UI anti-Xa/0,2 ml, soluție injectabilă subcutan, timp de

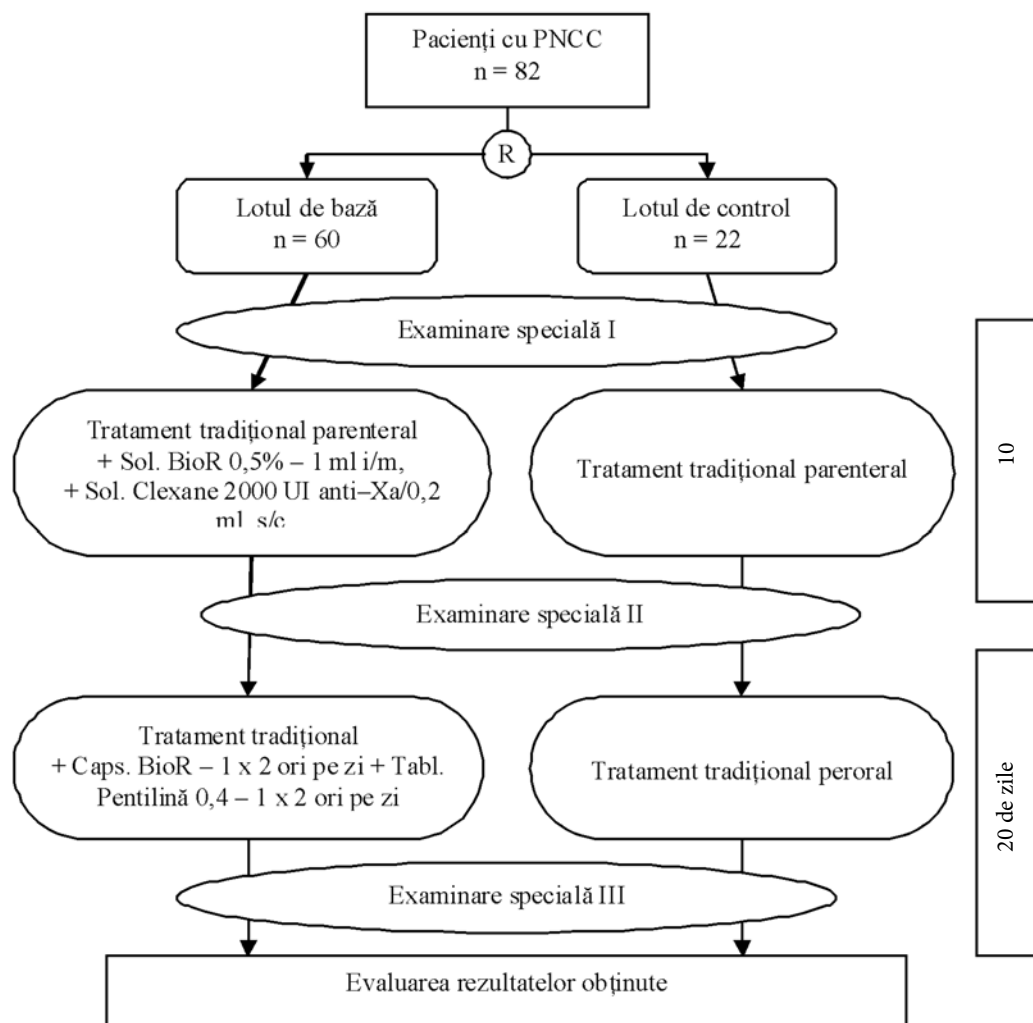


Fig. 1. Design-ul studiului.

Notă: R – randomizare, PNCC – pielonefrita cronică calculoasă, i/m – intramuscular, s/c – subcutan.

10 zile, fiind continuat cu Capsule BioR – câte 1 capsulă de 2 ori pe zi cu Tab. Pentilină 400 mg – 1 tab. de 2 ori pe zi, timp de 20 de zile.

Conform rezultatelor obținute, în grupul de cercetare, rezolvarea calculilor a fost repartizată în modul următor: la 23 (28,0%) pacienți s-a aplicat litotriția extracorporeală; la 46 (56,1%) pacienți calculii au fost înlăturați prin intervenții deschise, la 15 (18,3%) cazuri – efectuată nefrolitotomia, la 31 (37,8%) cazuri – pielolitotomia; la 3 (3,7%) – ureterosopia retrogradă, și la 10 (12,2%) – terapie litocinetică cu administrarea preparatelor medicamentoase.

Rezultate și discuții

Schimbările parametrilor clinici și biochimici ai sângelui la pacienții cu PNCC în faza activă și remisie sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Schimbările parametrilor clinici generali și biochimici ai sângelui la pacienții cu PNCC în faza activă și remisie ($M \pm \mu$)

Indicii	Norma	Faza pielonefritei cronice calculoase	
		Faza activă	Faza remisie
Eritrocite ($\times 10^{12}/l$)	4,5-5,0	4,4 \pm 1,7	5,4 \pm 1,6
Hemoglobină (g/l)	130-160	139 \pm 8,3	144 \pm 10,2
Leucocite ($\times 10^9/l$)	4,0-9,8	14,3 \pm 1,7*	6,9 \pm 1,3
Nesegmentate (%)	1-5	9,8 \pm 1,4*	3,4 \pm 1,9
Limfocite (%)	18-32	7,7 \pm 0,9*	21 \pm 2,8
VSH (mm/oră)	2-15	25,75 \pm 4,3*	7,2 \pm 2,8
Creatinină (mkmol/l)	46-105	54 \pm 3,2	52,8 \pm 5,2
Uree (mmol/l)	2,5-8,3	5,6 \pm 1,4	4,7 \pm 1,7
Potasiu (mmol/l)	3,5-5,5	4,1 \pm 0,4	4,2 \pm 0,3
Sodiu (mmol/l)	132-152	141 \pm 5,9	138 \pm 4,8

* – $p < 0,05$, diferența veridic semnificativă comparativ cu valorile normale

Nivelul ureei, creatininei, sodiului și al potasiului s-a situat în limitele valorilor normale atât la pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă în faza de acutizare, cât și la pacienții în faza de remisie a maladiei.

Creșterea semnificativă a numărului de leucocite în ser, VSH, cu devierea formulei leucocitare și, în același timp, cu scăderea numărului de limfocite a demonstrat prezența procesului infecțios în rinichi, care a fost confirmat prin probe paraclinice. Particularitățile decurgerii procesului clinic al pielonefritei cronice calculoase în dependență de faza procesului inflamator sunt elucidate în tabelul 2.

Faza activă a pielonefritei cronice calculoase a decurs cu simptome de intoxicare pronunțată a organismului (tab. 2), manifestată prin creșterea temperaturii corpului care a fost prezentă în 100% cazuri în lotul studiat, slăbiciuni generale

cu adinamie – 96,9% cazuri, frisoane au fost înregistrate la 59 de pacienți (92,2%), cefaleea a predominat la 85,9%, greață pacienții au acuzat în 92,2% cazuri, vomă – în 59,3% cazuri. Bacteriuria și leucocituria s-au înregistrat la toți pacienții cu fază activă a procesului inflamator cronic (100%), fiind urmat de simptomul tamponamentului lombar pozitiv la majoritatea pacienților monitorizați (96,9%).

Tabelul 2

Schimbările în sedimentul urinei și particularitățile clinice ale PNCC în dependență de fazele procesului inflamator

Simptomele bolii și schimbările în sedimentul urinei	Faza PNCC	
	Activă 64 (78%)	Remisie 18 (22%)
Dureri lombare	61 (95,3)	2 (8)
Cefalee	55 (85,9)	3 (12)
Greață	59 (92,2)	1 (4)
Vomă	38 (59,4)	-
Slăbiciuni cu adinamie	62 (96,9)	2 (8)
Frisoane	59 (92,2)	-
Transpirații	58 (90,6)	-
Creșterea temperaturii	64 (100)	-
Sete	60 (93,8)	-
Disurie	34 (53,1)	-
Simptom al tamponamentului pozitiv	62 (96,9)	-
Leucociturie	64 (100)	-
Eritrociturie	26 (40,6)	-
Bacteriurie	64 (100)	-

Tabelul 3

Schimbările valorilor sumarului de urină la pacienții cu PNCC, în faza acutizare și remisie ($M \pm \mu$)

Indicii	Norma	Faza PNCC	
		Activă	Remisie
Diureza 24 de ore, ml	1200-1800	1530 \pm 150	1650 \pm 120
Lucocite (câmp vedere)	1-5	124 \pm 20,7*	1-5
Eritrocite (c/v)	0-4	32 \pm 4*	0-4
Proteine (g/l)	Nu se determină sau mai mic de 0,033	1,9 \pm 0,7*	Nu se determină sau mai mic de 0,033
Densitatea urinei	1015-1025	1018 \pm 3	1020 \pm 3
Bacteriurie (c/v)	Nu se determină sau < 20 de microorganisme	25,7 \pm 4,2*	Nu se determină sau < 20 de microorganisme

* – $p < 0,05$, diferența veridic semnificativă comparativ cu valorile normale.

Nici la un pacient din lotul de studiu, chiar nici la cei cu faza activă a PNCC, nu au fost depistate semne de IRC, fapt demonstrat prin valori normale ale indicilor din tabelul 1 și 3.

În faza activă a procesului inflamator diureza și densitatea urinei nu se schimbă față de valorile normale. Valoarea numărului de leucocite, eritrocite (mai puțin), proteinuria, bacteriuria au avut valori crescute față de normă.

Bacteriuria cu titrul mai mare de 10^5 UFC/ml (Unități de Formare a Coloniilor) s-a depistat la toți cei 82 de pacienți incluși în studiu. Rezultatele diferitor cercetări care caracterizează valorile bacteriuriei în faza activă a pielonefritei acute sunt destul de controversate. E. Kasc (1957) consideră că bacteriuria adevărată este atunci când se depistează 100000 de bacterii în 1 ml de urină, valoarea minimală – de 10000 la 50000 la 1 ml de urină, valoare înaltă – mai mult de 50000.

H. A. Лопаткин (2009) în clasificarea pielonefritelor acute subliniază faptul că faza acută a pielonefritei corespunde unei bacteriurii mai mari de 10^5 UFC/ml de urină.

Spectrul depistării microflorei la toți pacienții cercetați cu urolitiază în clinica de urologie (fig. 2) a fost foarte diferit și a semnalat următoarele rezultate: cel mai frecvent agent patogen declanșator al pielonefritei acute a fost *Escherichia coli* – 42 (29,6%), *Proteus spp.* – 21 (14,8%) și diferite combinații de bacterii – 28 (19,7%).

Rezultatele uroculturii și cercetarea sensibilității microbiene la preparate antibacteriene vorbesc despre o rezistență a microorganismelor recoltate din urina pacienților litiazici la preparatele antimicrobiene moderne, cele de rutină. În contextul acestui studiu s-a constatat rezistență chiar și la antibioticele apărute recent pe piață.

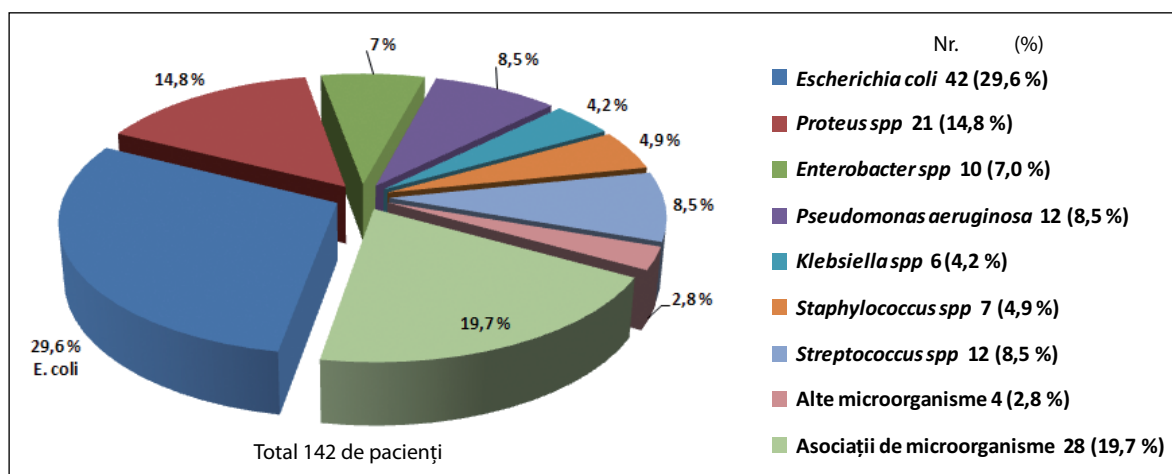


Fig. 2. Ponderea microflorei depistate în urină la pacienții cu litiază urinară (n = 142).

Tabelul 4

Indicii stării imunității celulare și umorale la pacienți înainte de tratament, imediat după și peste 1 lună de tratament (M ± μ)

Indicii (%)	Norma	Înainte de tratament		După 10 zile de tratament		La o lună după tratament	
		Lot de bază	Lot de control	Lot de bază	Lot de control	Lot de bază	Lot de control
T total	65,3 ± 1,6	53,5 ± 1,2	54,2 ± 1,3	60,4 ± 1,6*	64,4 ± 1,2	58,7 ± 1,1**	64,1 ± 1,3
T active	27,6 ± 0,5	18,2 ± 0,7	20,4 ± 1,9	22,0 ± 0,7	20,7 ± 1,4	25,9 ± 0,5	23,8 ± 1,2
T morule	27 ± 3	17,6 ± 0,8	19,0 ± 1,8	22,4 ± 0,8	20,6 ± 1,5	29,0 ± 0,6	25,8 ± 1,9
T supresori	12,3 ± 1,5	19,2 ± 1,4	20,0 ± 1,6	22,2 ± 1,7	24,0 ± 2,3	19,2 ± 1,4	21,7 ± 1,5
T helperi	44,0 ± 2,0	34,5 ± 1,6	33,9 ± 1,4	44,2 ± 1,8	40,3 ± 1,4	43,8 ± 1,6*	38,8 ± 1,6
B limfocite	14,0 ± 0,7	10,8 ± 0,3	10,1 ± 0,4	14,1 ± 0,2	12,8 ± 0,2	13,9 ± 0,3***	12,0 ± 0,1
Ig G	12,4 ± 0,3	9,68 ± 0,32	9,73 ± 0,46	11,0 ± 0,8	10,2 ± 0,3	11,4 ± 0,4***	9,9 ± 0,14
Ig A	2,7 ± 0,15	1,2 ± 0,03	1,3 ± 0,06	2,4 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,5 ± 0,13*	2,0 ± 0,19
Ig M	1,8 ± 0,07	3,96 ± 0,02	3,88 ± 0,04	1,8 ± 0,02***	2,1 ± 0,05	1,8 ± 0,19**	2,4 ± 0,08
iL-1β	24,6 ± 1,5	68,6 ± 1,5	67,9 ± 1,2	25,2 ± 1,2*	30,5 ± 2,2	27,0 ± 1,9***	42,7 ± 1,8
iL-2	2,4 ± 0,12	3,6 ± 0,36	3,5 ± 0,45	2,5 ± 0,24	2,9 ± 0,21	2,56 ± 0,10*	3,2 ± 0,17

* – p < 0,05; **-p < 0,01; ***-0,001 – diferența veridic semnificativă comparativ cu lotul de control.

În studiile actuale [14] se constată că agenții cei mai frecvenți în declanșarea pielonefritelor acute în 58,4 % cazuri sunt *Escherichia coli*, *Enterobacter*, și doar în 5,9% cazuri s-au depistat diferite tipuri de *Proteus* – de la 4,0 până la 4,9%, *Klebsiella* – 4,0%, *Stafilococcus* – în 2% cazuri.

La evaluarea modificărilor bacteriologice în faza activă a PNCC s-a demonstrat că în 30% cazuri de acutizare a procesului inflamator a fost implicat *Staphylococcus epidermidis*, 25% – *Staphylococcus saprophyticus*, iar *Enterobacter faecium*, care nu se supune tratamentului antibacterian modern s-a depistat la 30% din numărul total de pacienți.

Rezultatele obținute la analiza spectrului de microorganisme în urină, în faza activă și remisie a pielonefritei cronice calculoase confirmă, că acest spectru se schimbă în timp, în dependență de faza maladiei, având un spectru microbial la declanșarea litiazei, modificându-se pe parcurs, în dependență de activitatea procesului inflamator și conținutul chimic al calculilor, durata lor de persistență și dereglările cronice de hemo- și urodinamică. Mulți autori subliniază faptul că este necesară o supraveghere în dinamică a schimbării sensibilității microorganismelor față de antibiotice.

În studiul dat, cercetarea spectrului și titrului microorganismelor s-a apreciat până, la necesitate – la trei zile și la sfârșitul terapiei antibacteriene la ambele loturi. Eșecul tratamentului în infecțiile căilor urinare se demonstrează prin faptul alegerii incorecte a terapiei antibacteriene inițiale.

Eficacitatea terapiei antibacteriene crește pe fon de preparate imunomodulatoare. Totodată, activarea imunității la pacienții cu pielonefrită cronică calculoasă poate provoca niște efecte nedorite: activarea hemostazei vascular – trombocitare și accelerarea proceselor de formare a radicalilor liberi cu efect nefavorabil asupra organelor și sistemelor.

Din aceste motive, am ajuns la concluzia că este necesară administrarea complexă, adică terapia antimicrobială cu BioR-ul, în combinație cu preparate anticoagulante tip Clexane. Anume această combinație este capabilă, din punctul nostru de vedere, să blocheze mecanismele patogenetice de dezvoltare a PNCC, și corespunde cu principiile generale

de tratament al proceselor inflamatorii ale căilor urinare în litiaza urinară.

Orice proces inflamator este, practic, întotdeauna însoțit de scăderea limfocitelor T. Aceasta se observă în procesele inflamatorii de diverse etiologii, fără excepții: infecții, procese inflamatorii nespecifice, procese distructive ale țesuturilor și celulelor postoperator, traume, combustii, infarctele, procese distructive ale formațiunilor tumorale maligne, modificări trofice etc. În principiu, deplasarea celulelor T este direct proporțională cu intensitatea procesului inflamator.

Pentru diagnosticarea procesului inflamator o semnificație primordială o are însuși faptul scăderii numărului de limfocite T în sânge. Limfocitele T reacționează cel mai rapid la prezența procesului inflamator prin scădere. Această reacție este evidentă încă până la apariția simptomelor clinice.

O anumită importanță o are aprecierea compoziției imunoglobulinelor pentru determinarea regiunilor predominante de afectare (mucoasele conjunctivale sau țesuturi mai profunde). Procesele inflamatorii pe mucoase, deseori, decurg predominant cu mărirea cantității de IgA, sau în cazurile de scădere a rezistenței organismului – cu diminuarea producerii de IgA.

În procesul inflamator, legat de contactul primar al organismului cu acest tip de antigen, în termeni precoce crește conținutul de IgM, iar mai apoi crește conținutul de IgG. În caz de contact repetat cu acest tip de antigen, la etapele primare de dezvoltare a reacției inflamatorii, are loc creșterea nivelului de IgG și IgA.

Cercetarea statusului imunității celulare și umorale la pacienții cu fază activă a PNCC a demonstrat schimbări ale indicilor generali.

După cum se vede în tabelul 4, la pacienții cu faza activă a pielonefritei cronice calculoase s-a depistat o micșorare semnificativă a T-limfocitelor, în comparație cu indicii normali (de la $65,3 \pm 1,6$ până la $53,5 \pm 1,2\%$, $p < 0,001$), în majoritate din contul T-helperilor (de la $44 \pm 2,0$ până la $34,5 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$). Creșterea numărului de T-supresori, de asemenea,

Tabelul 5

Indicii hemostazei în dependență de faza procesului inflamator la pacienții cu PNCC în faza activă imediat peste 10 zile și 1 lună de la tratament ($M \pm \mu$)

Indicii	Norma	Înainte de tratament		După 10 zile de tratament		La o lună după tratament	
		Lot de bază	Lot de control	Lot de bază	Lot de control	Lot de bază	Lot de control
Timp. Coag. Lee-White	$8,4 \pm 2,7$	$3,2 \pm 1,16$	$4,3 \pm 1,2$	$7,1 \pm 1,1$	$5,2 \pm 1,4$	$7,2 \pm 1,2$	$4,8 \pm 1,4$
Trombocite	320 ± 75	425 ± 21	412 ± 35	328 ± 38	360 ± 45	335 ± 28	387 ± 29
Fibrinogen	$3,6 \pm 0,82$	$6,5 \pm 0,34$	$5,2 \pm 0,78$	$3,2 \pm 0,21^{**}$	$4,6 \pm 0,37$	$3,5 \pm 0,34^*$	$4,9 \pm 0,54$
Ind. protrombină	101 ± 9	$118 \pm 5,2$	$115 \pm 6,7$	$96 \pm 4,1$	$105 \pm 4,3$	$97 \pm 2,8^{***}$	$110 \pm 2,6$
TTPA	52 ± 7	$35 \pm 2,6$	$36 \pm 3,2$	$52 \pm 5,0$	$47 \pm 4,5$	$51 \pm 1,8^*$	$44 \pm 2,1$
Activ. fibrinolitică	$15 \pm 4,6$	$7,0 \pm 1,8$	$7,2 \pm 2,2$	$15,2 \pm 3,5$	$12,3 \pm 1,3$	$14,5 \pm 0,8^{***}$	$10,3 \pm 0,7$

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $0,001$ – diferența veridic semnificativă, comparativ cu lotul de control.

a fost semnificativă (de la $12,3 \pm 1,5$ până la $19,2 \pm 1,4\%$, $p < 0,01$). Conținutul B-limfocitelor s-a redus de 1,3 ori, în comparație cu norma (de la $14,0 \pm 0,7$ până la $10,8 \pm 0,3\%$, $p < 0,001$), IgA – de 2,3 ori (de la $2,7 \pm 0,15$ până la $1,2 \pm 0,03$ g/l, $p < 0,001$), IgG – de 1,3 ori (de la $12,4 \pm 0,3$ până la $9,68 \pm 0,32$ g/l, $p < 0,001$) cu o creștere a valorilor în plasmă a nivelului IgM (de la $1,8 \pm 0,07$ până la $3,96 \pm 0,02$ g/l, $p < 0,001$).

Indicii obținuți ai iL-1 β depășeau valorile normale de 2,7 ori, fiind statistic semnificative (de la $24,6 \pm 1,5$ până la $68,6 \pm 1,5$, $p < 0,001$), pe când valorile iL-2 – numai de 1,5 ori (de la $2,4 \pm 0,12$ până la $3,6 \pm 0,36$, $p < 0,01$).

Din acest motiv, rezultatele obținute în studiul nostru asupra pacienților litiazici în faza activă a PNCC atestă prezența imunodificienței severe, cu o incapacitate funcțională a celulelor T și B, care sugerează necesitatea administrării nu numai a antibioticelor în cadrul tratamentului PNCC, dar și a imunomoduloarelor eficiente.

Faza activă a PNCC a decurs pe fon de creștere semnificativă a coagulabilității sanguine, care s-a manifestat prin reducerea timpului de coagulare după Lee-White, timpului de tromboplastină parțial activată (TTPA) și activitatea fibrinolitice, în același timp cu creșterea valorilor fibrinogenului. Timpul de coagulare după Lee-White s-a micșorat, în comparație cu norma de la $8,4 \pm 2,7$ până la $3,2 \pm 1,1$ ($p > 0,05$), timpul de tromboplastină parțial activată – de la $52 \pm 7,0$ până la $35 \pm 2,6$ ($p < 0,05$), activitatea fibrinolitice de la $15 \pm 4,6$ până la $7 \pm 1,8$ ($p > 0,05$). Valorile fibrinogenului au crescut de la $3,6 \pm 0,82$ până la $6,5 \pm 0,34$ g/l ($p < 0,01$). Dar și valorile trombocitelor și indicii protrombinei au fost crescute în comparație cu valorile normale (tab. 5).

Datele obținute demonstrează clar necesitatea folosirii în practică a preparatelor, care scad coagulabilitatea sângelui și care-i ameliorează proprietățile reologice. După părerea noastră, aceste preparate sunt anticoagulante cu masă moleculară mică cum ar fi Clexanul, care este capabil să influențeze asupra hemostazei și microcirculației în țesutul renal.

În rezultatul cercetărilor efectuate la pacienții cu PNCC, se pot relata următoarele:

În etiologia procesului inflamator–infecțios al sistemului renouretal predomină agenții patogeni: *Escherichia coli*, *Proteus spp.* și *Klebsiella*.

Dereglarea statutului imun este urmată de reducerea semnificativă a imunității celulare cu scăderea nivelului de IgA și IgG și creșterea valorilor serice de IgM, interleukinelor 1 β și 2, care necesită suplimentar la terapia de bază tratament cu antibiotice și imunomoduloare eficiente contemporane.

În faza activă a procesului inflamator s-au constatat dereglări hemostatice, cu activarea hemostazei vasculo-trombocitare, cu scăderea locală a vascularizării și afectarea parenchimului renal.

Metodele terapeutice conservative actuale în terapia PNCC sunt aplicate nu numai în tratamentul formelor de acutizare a inflamației, dar și pentru prevenirea sau reducerea recidivelor în forme latente.

În legătură cu datele obținute în studiu, s-a constatat că preparatul BioR va fi eficient și la pacienții cu fază acută a

PNCC, care în faza de remisie va avea și efecte profilactice față de recidivarea procesului inflamator.

În ultimii ani, tot mai des în literatura de specialitate se discută despre surplusul de iL-2 și 1 β la pacienții cu procese inflamatorii, care indică o stare de hipercoagulabilitate sanguină cu reducerea timpului de coagulare, recalcificarea plasmei, timpului de tromboplastină parțial activată, timpului protrombinic și încetinirea fibrinolizei.

Rezultatele administrării preparatului BioR în alte patologii infecțio-inflamatorii cum ar fi TBC, hepatita virală C, chlamidioza, sepsisul cronic dau argumente pro pentru utilizarea acestui remediu mai larg, aceasta fiind determinată de activarea eficientă a imunității celulare și umorale.

Totodată, activarea imunității la pacienții cu procese inflamatorii acute duce la schimbări nedorite privind activarea sistemului de coagulare vascular trombocitar cu activarea mecanismului de formare a radicalilor liberi, care acționează negativ asupra funcției diferitor organe și sisteme.

Preparatul Clexane (enoxaparină de sodiu) este un anticoagulant cu efect direct și rapid, cu activitate anti-Xa (100 ME/ml) înaltă și activitate antitrombocitară slabă. La administrare în doze recomandate, enoxaparina de sodiu nu acționează asupra timpului de coagulare, timpului de tromboplastină parțial activată, nu are efect asupra agregării trombocitare și nici a legării fibrinogenului de trombocite. La administrare subcutanată preparatul se absoarbe rapid și complet cu o biodisponibilitate sub 100%. Perioada de înjumătățire este de 4 ore, la administrare în priză unică, și 7 ore la administrare repetată. Activitatea anti factor-Xa se determină după 24 de ore de la administrare.

Rezultatele metodei noi de tratament în PNCC sunt elucidate în tabelul 4 și 5.

În faza de remisie a PNCC după tratament, indicele T-limfocitelor în lotul de bază s-a mărit de 1,2 față de lotul de control, la care s-a mărit de 1,1 ori, în comparație cu indicii anteriori. După 1 lună de la tratament, indicele T-limfocitelor în lotul de bază a rămas neschimbat față de lotul de control, unde indicii respectivi s-au redus semnificativ față de indicii anteriori (tab. 4).

Valorile T-helperilor în lotul de bază, în comparație cu indicii precedenți, s-au mărit de aproximativ 1,3 ori. Peste 1 lună, ei au rămas măriți în comparație cu nivelul precedent de ~1,3 ori. Așadar, în baza celor relatate mai sus, în pofida tendinței ne semnificative de reducere, acest indice s-a păstrat la valori normale.

În lotul de control, de asemenea, a fost notată creșterea ne semnificativă a indicelui T-helperi peste 1 lună de la inițierea tratamentului.

Indicele T-supresor în lotul de bază, după tratament a crescut până la $24,0 \pm 2,3\%$, iar în lotul de control – până la $22,2 \pm 1,7\%$. La 1 lună, în lotul de bază, indicele a coborât la $19,2 \pm 1,4\%$, la grupul de control – la $21,7 \pm 1,5\%$.

În lotul de control, valorile B-limfocitelor, determinate la a 10 zi de tratament, s-au mărit până la $12,8 \pm 0,2\%$ și s-au menținut la același nivel până la 1 lună de supraveghere a pacienților.

Schimbările cele mai semnificative au fost observate în lotul de bază, unde s-a constatat o creștere a valorilor limfocitelor B de la $10,8 \pm 0,3$ până la $14,1 \pm 0,2\%$, care după 1 lună au scăzut nesemnificativ (până la $13,9 \pm 0,3\%$).

O dinamică pozitivă s-a observat la indicii imunoglobulinelor și interleukinelor după tratament, mai ales în lotul de bază. O creștere semnificativă s-a constatat pentru IgA și, invers, o cădere a valorii IgM.

Valoarea IgA s-a mărit în lotul de control de la $1,2 \pm 0,03\%$ până la $2,1 \pm 0,2\%$, iar peste 1 lună a constituit $2,0 \pm 0,3\%$. În lotul de bază valoarea IgA s-a mărit de două ori la 10 zile de tratament, cu o creștere peste 1 lună până la $2,5 \pm 0,07\%$.

Valoarea IgG în lotul de control a crescut de la $9,68 \pm 0,32\%$ până la $10,2 \pm 0,3\%$ și a continuat să crească în decurs de 1 lună. În lotul de bază, de asemenea, a fost observată creșterea conținutului IgG de la $9,68 \pm 0,32\%$ până la $11,4 \pm 0,4\%$, dar mai semnificativă.

Valoarea IgM s-a redus în lotul de control aproximativ de două ori și peste 1 lună a rămas la $2,4 \pm 0,08\%$. În lotul de control, scăderea valorilor IgM a fost mult mai semnificativă și a rămas practic neschimbată pe parcurs de 1 lună.

Indicii valorilor interleukinei iL-1 β au crescut semnificativ peste valoarea normală de aproximativ două ori în faza acută a pielonefritei, la ambele grupuri și la a 10 zi, valorile au revenit, practic, la normal. Dar pe parcurs de 1 lună, valoarea iL-1 β în lotul de bază, comparativ cu lotul de control s-a schimbat nesemnificativ și valorile au fost aproape de cele normale. Schimbări asemănătoare s-au observat și la evaluarea valorilor iL-2.

În acest context, la administrarea preparatului BioR, în PNCC la pacienții din lotul de bază s-a observat efectul imunomodulator de durată și exprimat statistic semnificativ față de lotul de control.

La pacienți, în faza activă a PNCC, s-au observat tendințe spre hipercoagulare, care s-au manifestat prin scăderea semnificativă a timpului de coagulare, a timpului de tromboplastină parțial activată și activității fibrinolitice, dar și o creștere a valorii fibrinogenului. Combinația administrării preparatului BioR cu Clexane la pacienții din lotul de bază, a influențat semnificativ asupra hemostazei. După terapia dată, la acești pacienți s-a mărit semnificativ ($p < 0,05$) timpul de coagulare a sângelui, s-a micșorat valoarea fibrinogenului și a crescut activitatea fibrinolică și a TTPA (tab. 5).

Indicii de coagulabilitate după Lee-White la 10 zile și la 1 lună de tratament s-au mărit, și au fost aproape de 2 ori mai ridicati în lotul de bază, în comparație cu lotul de control.

Cantitatea trombocitelor în sânge, la pacienții din ambele loturi, s-a redus semnificativ, în comparație cu indicele precedent (înainte de tratament), în special, în lotul de control: de la 425 ± 21 până la 328 ± 38 și, respectiv, 335 ± 28 peste 1 lună.

Fibrinogenul și indicele protrombinic s-a micșorat aproape de 2 și 1,2 ori în lotul de bază. S-a observat și creșterea indicelui

TTPA și a activității fibrinolitice la toți pacienții, dar pe fond de tratament cu BioR și Clexane la pacienții din lotul de bază acești indici au fost semnificativ mai mari.

În baza celor relatate, utilizarea în schema de tratament a acestor pacienți, administrarea preparatului BioR și Clexane a dus la normalizarea valorilor hemostazei și imunității celulare și umorale.

Concluzii

În baza studiului efectuat, considerăm că implementarea și aplicarea metodei propuse de tratament în PNCC îmbunătățește activarea imunității celulare și restabilirea imunității umorale, proprietățile reologice ale sângelui și, ca rezultat, se ameliorează circulația sanguină în rinichiul afectat. În acest context, rezultatele obținute confirmă prioritatea terapiei combinate în PNCC cu BioR și Clexane, în comparație cu terapia tradițională.

Este important de subliniat faptul că terapia antibacteriană este obligatorie și se administrează în concordanță cu rezultatul sensibilității la antibiotice.

References

- Hesse AT, Tiselius H-G, Siener R, et al. Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence. 3rd edn. Basel: S. Karger AG, 2009.
- Lopatkin NA. Rukovodstvo po urologii [Guide to urology]. M.: Medicina, 1998;1:155-265;2:693-762.
- Tanago Je, Makanincha Dzh. Urologiya po Donal'du Smitu [Urology according to Donald Smith]. Moskva: Praktika, 2005;287-325.
- Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, et al. Working Party on Lithiasis, Health Care Office, European Association of Urology Guidelines on Urolithiasis. *Eur Urol.* 2001;40:362-371.
- Geavlete P, Georgescu D, Muțescu R. Litiiza urinară (Noțiuni generale) [Urolithiasis (General information)]. In: *Tratat de Urologie [Manual of urology]* (sub red. Sinescu I., Gluck G.). București: Editura Medicală, 2009;1025-1089.
- Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al. Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol.* 2007;52(6):1610-31.
- Tiselius HG. Etiology and investigation of stone disease. *Eur. Urol.* 1998;33(1):1-7.
- Tiktinskiy OL, Aleksandrov VP. Mochekamennaya bolezni' [Urolithic illness]. SPb.: Piter, 2000;346.
- Pearle MS, Asplin JR, Coe FL, et al. Medical management of urolithiasis. In: 2nd International consultation on Stone Disease, Denstedt J, Khoury S. *Health Publications.* 2008;57-84.
- Straub M, Strohmaier WL, Berg W, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol.* 2005;23(5):309-23.
- Urolitiiza la adult. Protocol Clinic Național [Urolithiasis at adults. National clinical protocols]. Chisinau, 2009 (http://www.ms.gov.md/_files/6157-PCN-88%2520UA.pdf)
- Pielonefrita cronică la adult. Protocol Clinic Național [Chronic pyelonephritis at adults. National clinical protocols]. Chisinau, 2009 (http://www.ms.gov.md/_files/6158-PCN-89%2520PC.pdf)
- Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(5):407-13.

Markerii disfuncției endoteliale și inflamației în tromboza venoasă profundă idiopatică

A. Grosu

Department of Myocarditis and Cardiomyopathies, Institute of Cardiology
20, N. Testemitsanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: g.alexir@gmail.com. Manuscript received December 07, 2012; revised February 15, 2013

Articol înaintat spre publicare de către reprezentanța companiei farmaceutice „Grindex” în Republica Moldova

The endothelium dysfunction and inflammation markers in idiopathic deep vein thrombosis

Idiopathic deep vein thrombosis is a process of venous thrombosis with the absence of challenging factors (thrombophilia, cancer, immobilization, trauma, surgical intervention etc.). In the present study, the admission values of the endothelium dysfunction and inflammation markers have been assayed in 78 patients with idiopathic deep vein thrombosis. The nitric oxide circulating level was reduced by 56.3% that correlated with a flow mediated brachial artery dilation decrease by 47% and with a carotid artery intima-media thickness rise by 77.6%. Likewise, an evident activation of inflammatory response has been attested that was manifested by an increase in serum levels of C reactive protein and IL-6 by 3.14 and 4.7 times. Thus, the shifting markers indicate a pathogenic role of endothelium dysfunction and inflammation in idiopathic deep vein thrombosis evolution, yet, on the other hand, they can be used as diagnostic and prognostic predictors of the malady.

Key words: idiopathic venous thrombosis, endothelial and inflammation markers.

Маркеры эндотелиальной дисфункции и воспаления при идиопатическом тромбозе глубоких вен

Идиопатический тромбоз глубоких вен представляет собой процесс венозного тромбоза в условиях отсутствия провоцирующих факторов (тромбофилия, опухоль, иммобилизация, травма, хирургическое вмешательство и др.). В данном исследовании определялось значение маркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления у 78 больных с идиопатическим тромбозом глубоких вен при поступлении. Циркулирующий уровень окиси азота был снижен на 56,3%, что коррелировало с уменьшением показателя расширения плечевой артерии на 47% и с увеличением толщины интимы-медии сонной артерии на 77,6%. Также выявлена выраженная активация воспалительного ответа, что сопровождалось повышением содержания в крови С-реактивного белка и интерлейкина-6. Таким образом, изменение маркеров указывает на патогенетическую роль эндотелиальной дисфункции и воспаления в развитии идиопатического тромбоза глубоких вен, а также на возможность их использования в качестве диагностических и прогностических предикторов болезни.

Ключевые слова: венозный идиопатический тромбоз, маркеры эндотелиальной дисфункции, маркеры воспаления.

Introducere

Tromboza venoasă profundă (TVP) se impune drept un gen deosebit de afectare vasculară, care angrenează în plan fiziopatologic 3 componente principale concepute drept *triada Virchow*: hemostaza compromisă, staza sanguină și alterarea peretelui venei. Evident, că aportul de bază i se atribuie statutului de hipercoagulabilitate a sângelui, determinată, în fond, de creșterea expresiei și accesibilității factorului tisular (factorul III coagulant), alți factori circulanți ai sistemului de coagulare, care declanșează în fenomen de cascadă formarea trombusului și ocluziunea parțială sau chiar totală a segmentului venos. Venele membrilor inferioare sunt afectate predilect, unilaterale, numărul de segmente venoase trombozate crescând spre zonele proximale ale piciorului.

Deși incidența TVP în diferite regiuni ale globului este în limitele de 1-10 cazuri la 1000 populație, 90% din prezența embolismului pulmonar sunt atestate la pacienții cu această maladie. Sub acest aspect, TVP este vizată drept un „inamic silențios și extrem de periculos” [1].

Potrivit relațiilor din literatura de specialitate, patternul idiopatic al trombozei venoase profunde se întâlnește la 20-24 din 100 de pacienți cu TVP și la care nu se constată prezența factorilor de risc clasici: trombofilia congenitală (deficiența

proteinelor S și C, de antitrombină III, prezența factorului V Leiden, protrombinei G20210A) și/sau dobândită (sindromul antifosfolipidic), cancerul, traumatismul, imobilitatea de durată, gestația, intervențiile chirurgicale, administrarea contraceptivelor, sedentarismul cronic, fumatul etc.). Definiția TVP idiopatice se modifică de la an la an, una din cele mai recente aprecieri este publicată în Ghidul Francez de Consens din 2009, unde ea se califică ca „tromboză venoasă profundă care evoluează în absența factorilor trigger și circumstanțelor iminente TVP” [2].

Astfel, în vederea inițierii tratamentului anticoagulant precoce și limitarea repercusiunilor fatale, este oportună prezența unui algoritm diagnostic fiabil, mai ales că frecvent TVP debutează și evoluează asimptomatic sau prin semne clinice incerte. Se consideră că un trombus, care obturează vena în proporții mai mici de 75-80%, nu provoacă suferințe inerente sau intensitatea lor este joasă.

Formarea și diseminarea substratului trombotic activ în TVP provocată este indispensabilă de injuriile peretelui venos și răspunsul inflamator, dată fiind și acțiunea detrimentală în acest sens a factorilor de risc. Pe de altă parte, procesul de tromboză *per se* induce periclitarea endotelului vascular și activarea sistemelor celulare și moleculare, responsabile de

declanșarea inflamației nespecifice. Prin urmare, se instalează un cerc vicios, verigile căruia se activează reciproc, rezultând cu aderarea strânsă la peretele venos al trombusului fibrinic consolidat. Proteoliza acestuia din urmă prin intermediul plasminei (componenta sistemului fibrinolitic) devine estompată, iar nivelurile circulante crescute ale D-dimerilor pentru perioada primelor 7 zile de formare a trombusului, markerul diagnostic principal al TVP, revin la valorile testului negativ [3]. Reducerea activității protrombotice prin tratamentul anticoagulant de durată (e.g. prin warfarină) la conotația unei valori a indicelui INR (raportul internațional normalizat) mai mari față de normă (2-3) este unica sau opțiunea de bază terapeutică.

Cu referire la TVP idiopatică se suspectează inteligibil o implicare a disfuncției endoteliale și inflamației declanșate de tromboza primară în patogenia diseminării și recurenței acesteia [4]. Totodată, nu sunt evidențe certe privind caracterul modificării markerilor disfuncției endoteliale și inflamației la adresarea primară a pacientului propice confirmării valorii lor predictive și a rolului acestor procese în patogenia patternului idiopatic al TVP, deși este vehiculată ipoteza relației acestuia cu manifestările subclinice ale aterosclerozei [5, 6]. Suportul fiziopatologic al evoluției aterosclerozei de la semnele ei subclinice până la entități nozologice este bazat preponderent pe alterarea endotelului, inflamația nespecifică, activarea stresului oxidativ și coexistența materialului protrombotic cu grăsimile acumulate, oxidate și/sau înglobate de macrofagi.

Scopul studiului a constat în evaluarea valorilor de prezentare ale markerilor disfuncției endoteliale și inflamației la pacienții cu tromboză venoasă profundă idiopatică.

Material și metode

Studiul s-a efectuat pe un lot de 78 de pacienți cu TVP idiopatică (55 de bărbați și 23 de femei) cu vârsta cuprinsă între 18 și 81 de ani. Diagnosticul s-a bazat pe semnele clinice și datele ultrasonografiei Doppler duplex. Scorul trombotic, calculat prin utilizarea ultrasonografiei cu compresie, a constituit în medie $10,27 \pm 2,44$ puncte.

Alt criteriu iminent patternului idiopatic al TVP a fost absența la acești pacienți a factorilor de provocare sau de risc: sindromului antifosfolipidic prin estimarea anticorpilor antifosfolipidici (i.e. anticardiolipina și antifosfatidilserina), cancerului, imobilizării de durată, traumatismului și intervențiilor chirurgicale, gestației și administrării contraceptivelor etc.

Markerii disfuncției endoteliale au inclus:

1. Grosimea intima-media a arterei carotide (GIM), un predictor semnificativ al aterosclerozei și remodelării vasculare, utilizat pe larg în evaluarea diagnostică și prognostică a afecțiunilor cardiovasculare prin intermediul ultrasonografiei B-mode.

2. Rata de dilatare a arterei brahiale mediate prin flux și dependente de endotelium (DMF), un predictor semnificativ al capacității endotelului vascular de sinteză a oxidului nitric (NO) la acțiunea stimulatorie a stresului hemodinamic asupra enzimei de sinteză constitutive a NO endotelial (NOsec). În

cadrul examenului ultrasonografic se estimează calibrul bazal al arterei brahiale și calibrul arterei după înlăturarea ocluziei persistente timp de 5 min, iar incrementul relativ (%) consemnează valoarea indicelui testului funcțional de estimare a reactivității arterei dependente de endotelium.

3. Conținutul sanguin al oxidului nitric, care în mod direct reflectă capacitatea sumară a endoteliumului arterelor și venelor de sinteză a acestuia.

Compendiul de sinteză a metodelor oportune de evaluare a funcției endoteliumului vascular, utilității și relevanței diagnostice a markerilor specifici, aprobat de grupul de lucru al Societății Europene de Cardiologie (2011) aduce la apel semnificația superioară a GIM, DMF și NO [7]. De menționat că acești markeri s-au estimat la 50 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 45-65 de ani, pentru a exclude influențele vârstelor extreme.

Drept markeri ai inflamației s-au determinat nivelurile circulante ale proteinei C reactive (PCR) și interleukinei-6 (IL-6) prin metoda ELISA la toți pacienții din lot.

Indicatorii obținuți s-au comparat cu valorile markerilor atestați la 27 de persoane fără tromboză venoasă profundă (lotul de referință, vârsta medie $53,4 \pm 5,2$ ani), dar compatibili după vârstă, sex și prezența altor factori de risc, care ar putea influența disfuncția endotelială, inflamația și hemostaza (hipertensiune arterială, tabagism, hipercolesterolemie, hiperglicemie, obezitate, sedentarism cronic etc.).

Rezultate

Markerii disfuncției endoteliale. Datele obținute relevă că valoarea de prezentare a grosimii intima-media a arterei carotide la pacienții cu TVP idiopatică este cu 77,6% ($p < 0,001$) peste valoarea indicelui de referință (tab. 1).

Tabelul 1

Valorile de prezentare ale markerilor disfuncției endoteliale la pacienții cu TVP idiopatică

Marker	Lot de referință	TVP idiopatică
Grosimea intima-media a arterei carotide, mm	$0,67 \pm 0,06$	$1,19 \pm 0,14$ $p < 0,001$ vs referință
Rata dilatării arterei brahiale mediate prin flux, %	$9,32 \pm 0,88$	$4,94 \pm 0,38$ $p < 0,001$ vs referință
Conținutul sanguin al oxidului nitric, $\mu\text{mol/L}$	$71,34 \pm 7,28$	$31,20 \pm 3,16$ $p < 0,001$ vs referință

Prin urmare, tromboza primară sau idiopatică a venelor profunde, care evoluează pe fundalul afectării hemostazei și injuriilor peretelui venos este asociată de o accentuare notabilă a remodelării arterelor periferice, manifestate prin îngroșarea zonei intima-media. Această evidență a fost însoțită de periclitarea reactivității arterei brahiale endotelium dependente și mediate prin stresul hemodinamic, care conduce la excitația receptorilor mecanici specifici de pe celula endotelială, activarea canalelor de potasiu și majorarea influxului de calciu ce

stimulează enzima de producție de NO și dilatarea vasculară. Valoarea de prezentare a indicelui dilatării arterei brahiale s-a decelat la pacienții cu TVP idiopatică semnificativ inferioară parametrului de referință (tab. 1). Incrementul relativ al diametrului arterei brahiale în cadrul redresării fluxului sanguin a constituit în medie 4,94%, ceea ce consemnează un recul de circa 47% ($p < 0,001$) față de valoarea de referință, egală cu $9,32 \pm 0,88\%$.

Atât remodelarea structurală, cât și motricitatea vasculară sunt procese strâns dependente de cantitatea oxidului nitric, precum și de viabilitatea acestuia vulnerabilă la acțiunea radicalilor liberi de oxigen (în primul rând a anionului superoxid).

Valoarea de prezentare a concentrației sanguine a oxidului nitric la pacienții cu TVP idiopatică este semnificativ diminuată cu 57% ($p < 0,001$), comparativ cu indicele de referință: $31,20 \pm 3,16$ versus $71,34 \pm 7,28$ $\mu\text{mol/L}$ (tab. 1).

Important de menționat, că nivelul sanguin al NO se află în corelare strânsă directă cu rata dilatării arterei brahiale mediate prin flux și indirectă – cu grosimea intima-media a arterei carotide (tab. 2).

Tabelul 2

Valoarea coeficientului de corelare (r) Pearson a markerilor disfuncției endoteliale la pacienții cu tromboză venoasă profundă idiopatică

1 NO, $\mu\text{mol/L}$	2 Indicele DMF, %	3 GIM, mm	r 1-2	r 1-3
$31,20 \pm 3,16$	$4,94 \pm 0,38$	$1,19 \pm 0,14$	+0,77 $p < 0,01$	-0,73 $p < 0,01$

Valorile coeficientului de corelare r decelate sunt de intensitate medie-înaltă: +0,77 între NO și indicele testului FMD al arterei brahiale și -0,73 între NO și grosimea intima-media a arterei carotide.

Am utilizat valoarea coeficientului de corelare Pearson în calculul variabilelor principale ale ecuației de regresie liniară (a – interceptia și b – coeficientul de regresie liniară). Între valoarea NO și indicele DMF există o dependență liniară pozitivă cu valoarea interceptiei (a) egală cu 2,14, iar coeficientul regresiei liniare (b) se estimează la valoarea 0,09. Deci, o micșorare a conținutului sanguin al oxidului nitric cu 10 $\mu\text{mol/L}$ se impune printr-o depreciere a indicelui testului DMF cu 0,9%. Acest fenomen indică, totodată, și asupra rolului NO în promovarea dilatării arterei brahiale mediate prin flux și care inteligibil are calificativul de probă dependentă de endotelium.

Între valoarea NO și indicele GIM există o dependență liniară negativă. Coeficientul regresiei liniare (b) privind dependența indicelui GIM (y) în funcție de valoarea NO (x) este egală cu $-0,032$, ceea ce demonstrează că reducerea conținutului sanguin al oxidului nitric cu 10 $\mu\text{mol/L}$ condiționează creșterea grosimii intima-media a arterei carotide cu 0,32 mm.

Luând în considerație faptul că între NO și DMF și GIM există o corelare înaltă (+0,77 și, respectiv, -0,73), putem sugera că anume carența cantitativă de oxid nitric la pacienții cu TVP idiopatică ar fi una din cauzele oportune privind reducerea capacității de dilatare a arterei brahiale endotelium

dependente și remodelarea arterei carotide, manifestată prin îngroșarea zonei intima-media.

Markerii inflamației. Semnificația fiziopatologică a procesului inflamator nespecific privind afecțiunile vasculare este datorată, în fond, acțiunii inhibitorii a acestuia asupra expresiei NOsec și creșterii în plan cantitativ a speciilor agresive de oxigen și azot. În același timp, carența de NO și stresul oxidativ potențează răspunsul inflamator. O altă oportunitate care poate avea conexiune directă cu fiziopatologia TVP și disfuncției endoteliale a arterelor periferice constă în diseminarea rapidă a inflamației nespecifice prin intermediul citokinelor proinflamatoare și al altor mediatori circulanți ai inflamației.

Proteina C reactivă estimată în TVP este importantă nu numai ca marker veritabil al inflamației, dar și privind capacitatea ei de a influența nemijlocit un set de evenimente cu referire la patogenia trombozei (expresia moleculelor de adeziune intercelulară și chemoattractive, pasajul transendotelial al polimorfonuclearelor, apoptoza celulară, formarea microparticulelor derivate de endotelioцитe și plachete, facilitând per ansamblu migrarea, adeziunea și proliferarea celulară). Valorile cantitative ale PCR, estimate la pacienții cu TVP idiopatică, au fost comparate cu datele lotului de referință și datele din literatura de specialitate acceptate pentru PCR în vederea stratificării riscului cardiovascular (tab. 3).

Tabelul 3

Nivelurile circulante de prezentare ale proteinei C reactive la pacienții cu tromboză venoasă profundă idiopatică și inerente lotului de referință

PCR (mg/L)		Evidențe acceptate privind riscul cardiovascular PCR (mg/L)		
Lot de referință (n = 27)	TVP idiopatică (n = 78)	Risc minimal	Risc mediu	Risc înalt
2,57 ± 0,28	$8,07 \pm 0,44$ $p < 0,001$ vs referință	< 1	1-3	> 3

Valoarea de prezentare medie a PCR la pacienții cu TVP idiopatică este concludent majorată, mai mult ca triplu (+214%) față de indicele atestat în lotul de referință: $8,07 \pm 0,44$ versus $2,57 \pm 0,44$ mg/L ($p < 0,001$). Potrivit gradației de stratificare a riscului cardiovascular în funcție de nivelul circulant al PCR, pacienții cu TVP idiopatică au un risc înalt. Valoarea de referință a PCR corespunde unui risc cardiovascular mediu. Merită o atenție deosebită valoarea cantitativă înaltă (peste 8 mg/L) a markerului, necaracteristică pentru procesul inflamator sistemic arterial. În ateroscleroza arterelor periferice și coronariene manifestă, stenoza sau restenoza coronariană sunt atestate, de regulă, valori ale PCR între 3 și 6 mg/L.

Printre factorii de stimulare a sintezei hepatice a PCR sunt citokinele proinflamatorii, în special IL-6, elevarea nivelului circulant al căruia cu 20% semnifică un risc al leziunilor vaselor arteriale coronariene, cerebrale și renale. Ca marker al inflamației, IL-6 este estimată în prognozarea stenozei și restenozei arterelor periferice și coronariene, remodelării

vasculare și miocardice, sursa principală fiind monocitele, macrofagii, fibroblaștii și leucocitele polimorfonucleare. Este dovedit rolul IL-6 în creșterea expresiei proteinei chemoatracante sau chemotactice a monocitelor-1, fenomen ce rezultă în potențarea infiltrării celulelor circulante proinflamatorii în peretele vascular. Important de subliniat, de asemenea, acțiunea IL-6 de afectare a procesului de activare a plasminogenului și, deci, de compromitere a activității sistemului de fibrinoliză.

Valoarea de prezentare a conținutului sanguin de IL-6 la pacienții cu tromboză venoasă profundă idiopatică este prezentată în tab. 4.

Tabelul 4

Concentrația serică a IL-6 (pg/ml) la pacienții cu tromboză venoasă profundă idiopatică

Lot de referință (n = 27)	TVP idiopatică (n = 78)
5,16 ± 0,45	21,52 ± 2,11 p < 0,001 versus referință

Astfel, concentrația serică a IL-6 la pacienții cu TVP idiopatică constituie 21,52 ± 2,11 pg/ml, ceea ce este de 4,17 ori superioară patternului de referință (5,16 ± 0,45 pg/ml). Prin urmare, putem aduce la apel prezența unui răspuns inflamator activ la momentul internării pacienților cu TVP idiopatică, manifestat prin elevarea marcantă a nivelurilor circulante ale

oxidului nitric și valoarea scorului trombotic s-a decelat o corelare negativă ($r = -0,72$; $p < 0,01$).

Discuții

Rezultatele obținute la momentul internării primare a pacienților cu TVP idiopatică permit de a evidenția cu certitudine prezența disfuncției endoteliale și a inflamației sistemice nespecifice. Geneza primară a trombozei față de aceste fenomene sau relația inversă poate fi tratată doar ipotetic. Cu toate acestea, sunt importante și fără echivoc cel puțin 2 constatări:

Disfuncția endotelială și inflamația exacerbează evoluția TVP idiopatică și se află într-o interfață de interacțiune reciprocă.

Markerii disfuncției endoteliale (concentrația sanguină a oxidului nitric, indicele de dilatare a arterei brahiale mediate prin flux și grosimea intima-media a arterei carotide) și inflamației (PCR și IL-6) au valoarea predictivă asupra TVP idiopatică, dată fiind corelarea concludentă depistată între aceștia și scorul trombotic. Utilitatea estimării acestor markeri în cadrul diagnosticului și pronosticului pacienților cu TVP idiopatică se consemnează cu relevanță.

Prin urmare, patogenia TVP idiopatică poate viza, indiferent de natura factorului primar de declanșare a procesului de tromboză (neelucidat încă), mecanisme de exacerbare și diseminare a trombozei legate de carența de NO, alterarea endotelului și activarea răspunsului inflamator nespecific.

Tabelul 5

Valorile coeficientului de corelare Pearson (r) privind raportul între markerii inflamației, oxidul nitric și scorul trombotic la pacienții cu tromboză venoasă profundă idiopatică

Indice	Coeficientul r					
	r 1-2	r 1-3	r 2-3	r 1-4	r 2-4	r 3-4
1. PCR	+0,80	-0,75	-0,77	+0,71	+0,74	-0,72
2. IL-6	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,01
3. NO	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,01
4. ST	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,01

PCR și IL-6 (de 3-4 ori). Diseminarea prin circulație a acestor mediatori ai inflamației, declanșate și susținute de tromboza venoasă profundă, poate fi un factor de compromitere a funcționalității endotelului arterelor periferice, care debutează prin deficitul de NO și converge spre limitarea dilatării și remodelarea vasculară.

Între markerii inflamației și nivelul oxidului nitric există corelări autentice (tab. 5). Mai mult decât atât, atât PCR și IL-6, cât și NO se corelează concludent cu valoarea scorului trombotic (ST), care semnalează de fapt intensitatea procesului de tromboză.

Corelările estimate sunt statistic semnificative și de intensitate înaltă. Majorarea PCR s-a corelat pozitiv cu creșterea IL-6 ($r = +0,80$) și a scorului trombotic ($r = +0,71$). Cu scorul trombotic s-a corelat pozitiv și concludent IL-6 ($r = +0,74$). Totodată, ambii markeri ai inflamației s-au corelat negativ cu nivelul sanguin al oxidului nitric: $r = -0,75$ (PCR-NO) și $r = -0,77$ (IL-6-NO). Între concentrația sumară sanguină a

Acești factori pot fi în parte responsabili de incidența crescută a embolismului pulmonar și a recurenței trombozei în patternul idiopatic al TVP, care necesită și perioade mai mari de tratament anticoagulant.

Sub acțiunea citokinelor proinflamatoare și a carenței de NO, celulele endoteliale încep să expreseze factorul tisular III, triggerul coagulării extrinseci, care devine accesibil pentru factorii de coagulare circulanți, în primul rând factorul VII. Activarea acestuia din urmă este necesară pentru activarea factorului IX, proces catalizat și prin intermediul factorului XI activat în cadrul coagulării intrinseci. În plus, pe fundalul inflamației și alterării endoteliale se potențează expresia factorului von Willebrand, inclusiv pe celula endotelială, fapt ce rezultă în stimularea adeziunii plachetare, accentuată în declinul de oxid nitric. Endoteliumul venos, considerat mult timp o sursă cu pondere joasă vizavi de sinteza NO, este actualmente vizat la o capacitate similară endoteliumului arterial.

Trombocitele activate aderă, de asemenea, și la factorul von

Willebrand expresat în materialul tromboactiv, recunoscând în matricea extracelulară și alte proteine, cum ar fi collagenul, laminina, fibronectina, proces care se realizează prin intermediul receptorilor din familia integrinei: GPIIb/GPIIIa, GPIa/GPIIa, GPIc/GPIIa.

Activarea inflamației și adeziunea plachetară sunt condiții de formare a microparticulelor derivate de endoteliu și trombocite, pe suprafața cărora se expresează selectinele (E, P), molecule de adeziune intercelulară, care au contribuție notabilă în migrarea transendotelială a celulelor. Astfel, se mărește și contactul factorilor circulanți de coagulare cu factorul tisular expresat constitutiv pe miocitele netede vasculare, fibroblaști, miofibroblaști, periocite.

Putem admite, că activarea inflamației și disfuncția endotelială, dacă nu anticipează debutul trombozei, atunci sunt declanșate și perpetuate odată cu evoluția trombozei, care pe o anumită perioadă nu se manifestă clinic. Datele obținute de P. Prandoni și colab. (2003) în cadrul examinării ultrasonografice a arterei carotide la pacienții cu tromboembolism idiopatic demonstrează îngroșarea veritabilă a peretelui vascular și prezența plăcilor ateromatoase în 47% cazuri, evenimentele date fiind atestate numai în 23% cazuri la pacienții cu tromboză venoasă secundară [8]. Coeficientul confidențial privind valoarea predictivă a indicelui GIM asupra trombozei venoase profunde idiopatice este mult mai mare decât indicele inerent pronosticului TVP provocate (2,3 versus 1,8).

F. Spencer și colab. (2008) au analizat datele oferite de Institutul Canadian de Informație a Sănătății privind evaluările pacienților (vârsta 20-64 de ani) spitalizați din cauza tromboembolismului venos idiopatic și supravegheați pe o perioadă de 10 ani [9]. Autorii au constatat că rata incidenței infarctului miocardic acut la pacienții sub 40 de ani cu tromboembolism venos idiopatic este semnificativ mai mare, comparativ cu indicele pacienților fără afecțiuni ale hemostazei. La pacienții cu vârsta cuprinsă între 40 și 64 de ani, această discrepanță se află în limitele erorii admisibile, posibil din cauza asocierii altor factori de risc cardiovascular (*imprimis* dependenți de vârstă) în lotul de referință.

M. Jezovnik și P. Poredos (2011) au demonstrat în materialul prezentat la cel de-al 12-lea miting al forului European „Venous Approach” (Slovenia) evidențe, care confirmă că reducerea dilatării arterei brahiale mediate prin flux este asociată de elevarea în sânge a citokinelor proinflamatoare, IL-6 și IL-8, iar pe de altă parte IL-10, estimată drept o citokină antiinflamatoare, este cantitativ redusă [10]. Autorii sugerează inteligibil, că inflamația poate fi o consecință a activării statusului procoagulant și, totodată, un mecanism fiabil de promovare a procesului de tromboză. Citokinele IL-6 și IL-8 sunt cunoscute prin acțiunea lor de creștere a expresiei selectinelor (E și P), iar IL-1 și IL-10, dimpotrivă, se manifestă ca un inhibitor asupra moleculelor de adeziune, dar facilitează creșterea conținutului factorului von Willebrand.

Este moderată opinia, potrivit căreia semnificația fiziopatologică a citokinelor proinflamatoare în tromboza venoasă este, în mare parte, determinată de acțiunea lor stimulatorie asupra sintezei PCR, care ar fi maneta de conexiune a lanțu-

lui inflamație – disfuncție endotelială – tromboză. În acest context sunt conceptuale importante datele obținute de R. Bisioendial (2005), care a constatat creșterea conținutului sanguin al factorului Willebrand (cu până la 127%), fragmentelor de protrombină 1-2 (de 3 ori) și a inhibitorului activatorului plasminogenului (de 2 ori) și a D-dimerului (de 3,5 ori) la persoanele sănătoase în urma administrării proteinei C reactive umane recombinante [11].

Trebuie de remarcat faptul, că celulele endoteliale stimulate în cultură prin PCR expresează activ inhibitorul activatorului de plasminogen-1, indiferent dacă endoteliocitul aparține arterelor sau venelor, iar pe celulele endoteliale umane aortice s-a individualizat efectul PCR de inhibiție a expresiei activatorului plasminogenului [12]. Proteina C reactivă stimulează, de asemenea, adeziunea plachetară și facilitează expansiunea trombusului, markerul proinflamator fiind identificat prin microscopia confocală, atât pe suprafața trombocitelor, cât și a cheagului sanguin alb, roșu sau mixt. Există presupuneri privind creșterea expresiei factorului tisular sub acțiunea PCR și reducerea cantitativă a factorilor inhibitori ai coagulării, dependente de factorul de coagulare III. Infuzia combinată a PCR, IL-6 și factorului de necroză tumorală- α duce la activarea factorului de coagulare X și stimularea ulterioară a formării trombinei [12].

Astfel, proteina C reactivă și citokinele proinflamatoare influențează atât activitatea sistemului procoagulant, cât și a sistemului fibrinolitic, justificând prin aceasta: 1) utilizarea acestui marker al inflamației în diagnosticul și prognoza evoluției TVP idiopatice (în primul rând a riscului de recidivă a trombozei); 2) abordarea corecției răspunsului inflamator sistemic nespecific, precum și a disfuncției endoteliale, care susține impactul citokinic.

Inhibiția răspunsului inflamator, receptorilor plachetari activați prin proteaze, expresiei factorului tisular și ameliorarea funcției endoteliale potențează semnificativ eficiența tratamentului anticoagulant, rezultând în micșorarea nivelului sanguin al fragmentelor 1-2 ale protrombinei, un indiciu al activității procesului de conversie a factorului II în trombină sub acțiunea sistemului protrombokinazei [13]. De asemenea, se remarcă augmentarea afinității factorilor Va și VIIa față de proteinele S și C și creșterea permeabilității trombusului organizat, penetrării lui cu plasmină, având ca urmare rezoluția eficientă a acestuia. Inhibiția inflamației reduce notabil expresia moleculelor de adeziune intercelulară, intensitatea stresului oxidativ, carența de NO și activitatea statusului procoagulant.

Concluzii

Evoluția TVP idiopatice este asociată de disfuncția endotelială, estimată prin modificările semnificative ale oxidului nitric și markerilor remodelării arterelor periferice, cum ar fi dilatarea arterei brahiale mediate prin flux și grosimea intima-media a arterei carotide. Valoarea de prezentare a conținutului seric de oxid nitric este depreciată cu 56,3% față de indicele de referință și se corelează pozitiv ($r = +0,77$; $p < 0,01$) cu reculul de 47% al dilatării arterei brahiale și ne-

gativ ($r = -0,73$; $p < 0,01$) cu creșterea grosimii intima-media a arterei carotide cu 77,6%.

Evoluția TVP idiopatice se impune, de asemenea, prin activarea notabilă a răspunsului inflamator sistemic nespecific. Nivelul plasmatic de prezentare a proteinei C reactive atinge cote medii de $8,07 \pm 0,44$ mg/L și depășește semnificativ indicele de referință ($2,57 \pm 0,28$), iar nivelul citokinei proinflamatoare IL-6 elevează până la valoarea de $21,52 \pm 2,11$ pg/ml, care depășește de 4,7 ori indicele de referință. Astfel, disfuncția endotelială și inflamația reprezintă o interfață patogenetică oportună a trombozei venoase profunde primare, dată fiind implicarea pertinentă a acestora în afecțiunea hemostazei.

Markerii disfuncției endoteliale și inflamației pot fi utilizați ca predictorii ai diagnosticului și pronosticului trombozei venoase profunde idiopatice.

References

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J. Thromb. Haemost.* 2007;5:692-699.
2. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange P, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous disease: a French consensus guideline. *Journal des Maladies Vasculaires.* 2009;34:156-203.
3. Mackman N, Becker RC. Deep venous thrombosis: a new era in anticoagulant therapy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010;30(3):369-371.
4. Jezovnik M. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction. *International Angiology.* 2010;29(3):226-231.
5. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. Atherosclerosis as a potential risk factor of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1435-1441.
6. Mazzoccoli G, Grilli M, Ferrandino F, et al. Arterial endothelial dysfunction and idiopathic deep venous thrombosis. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2011;25(4):565-573.
7. Lekaris J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology working group on peripheral circulation. *European J. Cardiovascular Prevention Rehabilitation.* 2011;DOI: 10.1177/1741826711398179.
8. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. Atherosclerosis as a potential risk factor of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1435-1441.
9. Spencer FA, Ginsberg JS, Chong A, et al. The relationship between unprovoked venous thromboembolism, age, and acute myocardial infarction. *J. Thromb. Haemost.* 2008;6:1507-1513.
10. Jezovnik M, Poredos P. In patients with idiopathic venous thrombosis interleukin 10 is decreased and related to endothelial dysfunction. Papers of the 12th Meeting of the European Venous Forum, Slovenia, 2011;11.
11. Bisioendial RJ, Kastelein JJP, Levels JHM, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of CRP in humans. *Circ Res.* 2005;96:714-716.
12. Tichelaar Y, Kluijn-Nelemans H. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis: a systematic review. *Thromb. Haemost.* 2012;107:827-837.
13. Rodrigueaz A, Wojcik B, Wroblewski S, et al. Statins, inflammation and deep venous thrombosis: a systematic review. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2012;33(4):371-382.

Актопротекторное действие калиевой соли 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона в условиях экспериментальной гипокинезии

*Н. В. Руда, Г. И. Степанюк, О. П. Драчук

Department of Pharmacology, National Medical University "N. I. Pirogov" of Vinnitsa, Ukraine

*Corresponding author: farm_vnmu@mail.ru. Manuscript received 03 December, 2012; revised February 11, 2013

N. V. Ruda, G. I. Stepanyuk, O. P. Drachuk

Actoprotective activity of potassium salt of 2-glicino-3-chlor-1,4-naphthoquinone in experimental hypokinetic conditions

The results of research on the actoprotective activity of potassium salt of 2-glicino-3-chlor-1,4-naphthoquinone (compound VI) in 15 daily hypokinetic conditions are presented in the article. The estimation of dynamic and static endurance showed that compound VI has the same ability as standard actoprotector bemetil to promote a physical capacity of animals both on the 7th and on 15th day of immobilization. The study determined that compound VI is comparable with bemetil in dynamic tests (swimming and running tests). The compound under study also significantly surpassed bemetil in static endurance tests (holding rats on a rotating wheel) on the 7th day of the experiment. Thus potassium salt of 2-glicino-3-chlor-1,4-naphthoquinone is an interesting area for future in-depth study regarding its actoprotective action and the safety for creating a new actoprotector on its base.

Key words: actoprotective action, amino acid derivatives of 1,4-naphthoquinone, bemetil.

Реферат

В статье представлены результаты исследования актопротекторной активности калиевой соли 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона (соединения VI) в условиях 15-дневной гипокинезии. При оценке динамической и статической выносливости выявлена способность исследуемого соединения, подобно эталонному актопротектору бемитилу, повышать физическую работоспособность животных как на 7-й, так и на 15-й день иммобилизации. Установлено, что по величине динамических показателей (плавательный тест и бег на тротуаре) соединение VI сопоставляется с бемитилом. По показателю статической выносливости (удерживание крыс на вращающемся стержне) исследуемое соединение достоверно преобладает над референс-препаратом на 7-е сутки эксперимента. Таким образом, калиевая соль 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона представляет интерес для дальнейших углубленных исследований её актопротекторного действия и безопасности на предмет пригодности для создания на её основе нового актопротектора.

Ключевые слова: актопротекторное действие, калиевая соль 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона, бемитил.

Введение

Гипокинезия, ограничение двигательной активности, может быть обусловлена как профессиональной деятельностью человека в ограниченном пространстве (подводники, летчики, космонавты, операторы и т.д.), длительным пребыванием человека в лежачем положении в связи с болезнью, так и распространенной проблемой современности – малоподвижным образом жизни людей [1]. По данным литературы [2], гипокинезия способствует развитию в организме нарушений функционального состояния многих органов и систем (опорно-двигательного аппарата, дыхания, кровообращения, пищеварения, ЦНС), снижению сопротивляемости организма неблагоприятным факторам окружающей среды, что может приводить к преждевременному старению и ухудшению качества жизни.

На наш взгляд, с целью профилактики указанных нарушений при гипокинезии могут быть использованы актопротекторы – средства, которые повышают физическую работоспособность в обычных и осложненных условиях [3, 4]. Согласно литературным данным [4] на сегодняшний день арсенал актопротекторов ограничен практически одним бемитилом. К тому же ему присущ ряд побочных эффектов: головная боль, диспепсические расстройства, гастралгии, гиперемия лица, психоактивирующее действие, уменьшение глубины и длительности ночного сна, которые препятствуют его широкому применению в практической медицине.

Приведенные данные указывают на целесообразность поиска новых химических соединений с актопротекторной активностью, пригодных для создания на их основе более эффективного и безопасного лекарственного средства с указанным действием.

В этом плане представляют интерес аминокислотно-содержащие производные 1,4-нафтохинона, у которых выявлено наличие актопротекторной активности, что проявилось на фоне отдельных соединений увеличением продолжительности плавания животных при разных температурных режимах [5]. В наибольшей мере это проявилось на фоне калиевой соли 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона (соединения VI), которое по величине актопротекторного действия не уступало эталонному актопротектору бемитилу, что и послужило основанием для исследования эффективности этого соединения в условиях гипокинезии.

Цель работы: оценить актопротекторные свойства калиевой соли 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона в сравнении с бемитилом в условиях экспериментальной гипокинезии и определить перспективность этого соединения для создания нового лекарственного препарата.

Материал и методы

Опыты проведены на 28 лабораторных крысах обоего пола с массой тела 160-190 г. Гипокинезию моделировали путем удерживания животных в течение 15 суток (по 16 часов в сутки) в индивидуальных деревянных пеналах [2].

Животные были распределены на 4 группы по 7 особей в каждой. I – интактные крысы; II – крысы с гипокинезией без коррекции (контрольная группа); III – животные с гипокинезией, которым ежедневно (с 1 по 15-й день исследования) внутривентриально (в/вр) вводили соединение VI (7,4 мг/кг); IV – крысы с гипокинезией, которым аналогично в/вр вводили бемитил (34,0 мг/кг). Исследуемые вещества использовали в дозах, равных их ED_{50} по плавательным тесту [6]. Исследования проводили через 6-8 часов после последнего введения вещества.

Эффективность терапии оценивали по показателям динамической выносливости (длительность бега на тротуаре и плавания животных) и статической выносливости (время удерживания крыс на горизонтальном вращающемся стержне) в динамике развития гипокинезии на 7-й и 15-й день эксперимента – сроки, которые, по литературным источникам, отвечают наивысшей степени выраженности стрессовой реакции организма [1, 7]. Плавательную пробу проводили в воде при температуре 24-26°C с дополнительной нагрузкой (10% от массы тела). Регистрировали длительность плавания животных до «отказа» [8]. Оценку теста бега животных на тротуаре проводили при скорости движения ленты 42 м/мин и угле наклона дорожки 10°. При этом определяли длительность (в минутах) бега до полного утомления, критерием которого была неспособность к дальнейшему бегу и отсутствие реакции на стимуляцию электрическими разрядами на стартовой линии беговой дорожки [7]. Для исследования статической выносливости животных использовали горизонтальный вращающийся стержень (15 оборотов/мин.) [9]. Регистрировали время (в секундах) удерживания крыс на нем. Величину актопротекторного эффекта каждого вещества оценивали по динамике (в процентах) показателей относительно контрольной группы животных.

Цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики [10]. Достоверность различий между показателями оценивали по t-критерию Стьюдента. Разницу между показателями считали статистически достоверной при $p \leq 0,05$. Полученные результаты представлены в таблицах 1-3.

Результаты исследования

Проведенное исследование показало, что 15-дневная гипокинезия приводит к прогрессирующему снижению физической выносливости крыс без коррекции (таб. 1). Это было заметно уже на 7-е сутки иммобилизации: длительность плавания в воде в среднем уменьшалась на 37,6% относительно интактных животных ($p \leq 0,05$). В наибольшей мере снижение физической работоспособности животных зарегистрировано на 15-ые сутки гипокинезии: длительность плавательного теста достоверно уменьшилась в среднем на 54% относительно интактных животных.

В отличие от этого, профилактическое введение крысам исследуемых веществ способствовало увеличению

Таблица 1

Влияние соединения VI и бемитила на длительность плавательного теста животных в условиях гипокинезии ($M \pm m$, $n = 7$)

Условия опыта	Доза, мг/кг	7-е сутки		15-е сутки	
		Длительность плавания, мин	Динамика, %	Длительность плавания, мин	Динамика, %
Интактные животные	-	3,8 ± 0,19	-	3,5 ± 0,16	-
Гипокинезия без коррекции (контроль)	-	2,37 ± 0,22 [#]	-37,6 [#]	1,61 ± 0,11 [#]	-54 [#]
Гипокинезия + соединение VI	7,4	3,00 ± 0,14 [*]	+26,6 [*]	2,24 ± 0,18 [*]	+39,1 [*]
Гипокинезия + Бемитил	34,0	3,14 ± 0,21 [*]	+32,5 [*]	2,16 ± 0,15 [*]	+34,2 [*]

Примечание: 1. * – $p \leq 0,05$ относительно контроля; 2. [#] – $p \leq 0,05$ относительно интактных животных; 3. [#] – динамика относительно интактных животных; 4. ^{*} – динамика относительно контроля.

физической выносливости животных. На фоне соединения VI, как и бемитила, в условиях ранней гипокинезии (7-е сутки) отмечалось достоверное увеличение длительности плавания животных, соответственно на 26,6 и 32,5% относительно контроля. Аналогичные изменения исследуемого показателя сохранились и на 15-й день эксперимента: длительность плавания животных на фоне соединения VI, как и препарата сравнения, достоверно выросла на 39,1 и 34,2% соответственно. Следовательно, по способности повышать физическую выносливость крыс в условиях гипокинезии, калиевая соль 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона практически сопоставлялась по эффективности с референс-препаратом в оба срока эксперимента.

Таким образом, проведенное исследование показало, что курсовое введение соединения VI (7,4 мг/кг в/бр) на фоне 15-дневной гипокинезии, как и эталонного актопротектора бемитила (34,0 мг/кг в/бр), приводит к повышению физической выносливости животных по плавательному тесту, что свидетельствует о наличии у исследуемых веществ актопротекторного действия.

Это заключение нашло подтверждение в следующей серии эксперимента – исследовании бега на третбане (таб. 2).

Нами установлено, что у крыс на фоне 15-дневной гипокинезии без фармакокоррекции имеет место уменьшение времени бега животных на третбане, что особенно было замечено на 15-ые сутки эксперимента, когда физическая работоспособность животных уменьшилась на 41,2% ($p < 0,05$) относительно интактных животных.

В противоположность этому курсовое введение крысам соединения VI, как и эталонного актопротектора, способствовало достоверному росту физической работоспособности животных, находящихся в условиях гипокинезии, относительно контроля. В наибольшей мере это проявилось на 15-й день исследования, когда длительность бега на третбане на фоне указанных веществ выросла на 62,1 и 56,2% соответственно. Оценивая эти данные, можно отметить, что по способности повышать физическую выносливость крыс в отмеченных условиях эксперимента соединение VI практически сопоставлялось с бемитилом.

Таблица 2

Влияние соединения VI и бемитила на длительность бега крыс на третбане в условиях гипокинезии ($M \pm m$, $n = 7$)

Условия опыта	Доза, мг/кг	7-е сутки		15-е сутки	
		Длительность бега, мин	Динамика, %	Длительность бега, мин	Динамика, %
Интактные животные	-	5,36 ± 0,38	-	5,48 ± 0,42	-
Гипокинезия без коррекции (контроль)	-	4,5 ± 0,34	-16,0 [#]	3,22 ± 0,28 [*]	-41,2 [#]
Гипокинезия + соединение VI	7,4	6,03 ± 0,54 [#]	+34,0 [*]	5,22 ± 0,36 [#]	+62,1 [*]
Гипокинезия + Бемитил	34,0	6,18 ± 0,46 [#]	+37,4 [*]	5,03 ± 0,43 [#]	+56,2 [*]

Примечание: 1. * – $p \leq 0,05$ относительно контроля; 2. [#] – $p \leq 0,05$ относительно интактных животных; 3. [#] – динамика относительно интактных животных; 4. ^{*} – динамика относительно контроля.

Способность соединения VI, как и бемитила, повышать динамическую выносливость согласуется с результатами исследования их влияния на статическую выносливость животных (таб. 3).

Установлено, что в контрольной группе животных (гипокинезия без коррекции) в оба срока эксперимента имело место статистически значимое уменьшение времени удерживания животных на вращающемся стержне. В противоположность этому, введение животным в заданных условиях опыта соединения VI, как и бемитила, способствовало увеличению указанного показателя как на 7-й, так и на 15-й день эксперимента. Так, под действием исследуемого производного 1,4-нафтохино-

выносливости животных достоверно преобладает над ним на 7-е сутки эксперимента. Способность исследуемого вещества, как и эталонного актопротектора, повышать физическую выносливость животных в осложненных гипокинезией условиях, можно связать с наличием у них свойства нормализовать нарушения энергетического метаболизма и оксидантно-антиоксидантного гомеостаза [11]. Таким образом, калиевая соль 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона представляет интерес для дальнейших углубленных исследований её актопротекторного действия и безопасности на предмет пригодности для создания на её основе нового актопротектора.

Таблица 3

Влияние соединения VI и бемитила на статическую выносливость крыс в условиях гипокинезии ($M \pm m$, $n = 7$)

Условия опыта	Доза, мг/кг	7-е сутки		15-е сутки	
		Длительность удерживания на стержне, с	Динамика, %	Длительность удерживания на стержне, с	Динамика, %
Интактные животные	-	118,0 ± 10,8	-	125,0 ± 9,67	-
Гипокинезия без коррекции (контроль)	-	25,5 ± 4,5 [#]	-79,0 ^и	43,5 ± 8,31 [#]	-65,2 ^и
Гипокинезия + соединение VI	7,4	53,5 ± 6,0 ^{*ио}	+109,8 ^к	71,0 ± 3,02 ^{**}	+63,2 ^к
Гипокинезия + Бемитил	34,0	33,5 ± 2,26 ^{**}	+31,4 ^к	68,57 ± 5,29 ^{**}	+57,6 ^к

Примечания: 1. * – $p \leq 0,05$ относительно контроля; 2. [#] – $p \leq 0,05$ относительно интактных животных; 3. ^и – динамика относительно интактных животных; 4. ^к – динамика относительно контроля. 5. – $p \leq 0,05$ относительно животных, которым вводили бемитил.

на на 7-й день гипокинезии статическая выносливость крыс повысилась на 109,8% ($p < 0,05$) против 31,4% под действием бемитила относительно контроля. Сопоставляя эти данные, можно отметить, что по способности повышать физическую работоспособность крыс в данный период эксперимента соединение VI в 3 раза преобладает над бемитилом.

На 15-е сутки гипокинезии стимулирующее влияние обоих веществ на статическую выносливость животных проявилось примерно в одинаковой степени (таб. 3).

Обсуждение

Подытоживая результаты проведенных исследований, можно отметить, что курсовое (ежедневное) введение в организм крыс калиевой соли 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона (7,4 мг/кг в/бр), как и бемитила (34,0 мг/кг в/бр) способствует восстановлению как динамической, так и статической выносливости животных, находящихся в условиях 15-дневной гипокинезии. На это указывает увеличение длительности плавательного теста, бега на третбане и удерживания крыс на вращающемся стержне. При этом, по величине динамических показателей (плавательный тест и бег на третбане), соединение VI сопоставляется с бемитилом, а по показателю статической

Выводы

1. В условиях экспериментальной гипокинезии калиевая соль 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона (соединение VI) сопоставляется или преобладает по актопротекторной эффективности над бемитилом как по показателям динамической, так и статической выносливости.

2. Калиевая соль 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона представляет собой интерес для дальнейших углубленных исследований на предмет создания на её основе нового актопротектора.

References

1. Samoylov NN. Farmakologicheskaya korrektsiya fizicheskoy rabotosposobnosti [Pharmacological correction of physical working capacity]. Moskva, 2002;120.
2. Kovalenko EG. Vpliv meksidolu na tkanini parodontu pri gipokinezii (eksperimental'ne doslidzhennya) [Influence of Mexidol parodontal tissue in hypokinesias (experimental research)]: Avtoref. kand. dis. Kiiv, 1994;23.
3. Pitkevich YeS, Lozinskiy MO, Lyzikov AN, i dr. Bemtil (bemitylum) – antigipoksant, aktoprotektor: farmakologicheskie efekty i klinicheskoe primeneniye v medicine [Bemtil (bemitylum) – an antihypoxant, an actoprotector: pharmacological effects and clinical application in medicine]. Kiev, 2001;44.
4. Oleynik SA, Gunina LM, Seyfula RD. Farmakologiya sporta [Pharmacology of sport]. Kiev, 2010;638.

5. Stepanyuk GI, Ruda NV, Marincova NG, ta in. Ocinka spromozhnosti deyakih aminokislotovmisnih pohidnih 1,4-naftohinonu pidvishhuvati fizichnu vitrivalist' organizmu pri riznih temperaturnih rezhimah [Assessment of possibility amino acid derivates of the 1.4 naphthochinone for support of body endurance in different temperature conditions]. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2009;13:166-169.
6. Ruda NV. Aktoprotekorna aktivnist' v ryadu novih aminokislotovmisnih pohidnih 1,4-naftohinonu [Actoprotective activity of the 1.4-naphthochinone new derivates]. *Visnik Vinnic'kogo nacional'nogo medichnogo universitetu*. 2009;13(2):382-385.
7. Yakovleva LV, Mishchenko OYa, Lar'yanov'ska YuB, ta in. Eksperimental'ne vivchennya novih adaptogennih zasobiv: metod. rek [Experimental research of new adaptogenic remedies: methodological recommendations]. Kiiiv, 2009.
8. Golovenko MYa. Eksperimental'ne vivchennya nootropnoi aktivnosti farmakologichnih spolkuk: Metodichni rekomendatsii [Experimental research of the nootropic activity of pharmacological remedies: methodological recommendations]. DFC MOZU. Kiiiv, 2002;18.
9. Gatsura VV. Metody pervichnogo farmakologicheskogo issledovaniya biologicheskii aktivnykh veshchestv [Methods of primary pharmacological research of biologically active agents]. Moskva, 1974;142.
10. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statistika v nauke i biznese: Prakticheskoe rukovodstvo [Statistics in science and business: Practical guidance]. Kiev, 2002;640.
11. Stepanyuk GI, Ruda NV, Drachuk OP, ta in. Porivnyal'niy vpliv kalievoi soli 2-glicino-3-hlor-1,4-naftohinonu ta bemitilu na metabolichni procesi v organizmi shhuriv v umovah shhodennogo trenuvannja bigom u tretbani [Influence of the potassium salt 2-glicino-3-chlor-1,4-naphthochinone and bemitil on metabolism of rats in conditions of every day ran training in treadmill]. *Farmakologiya ta likars'ka toksikologiya*. 2011;2:62-66.

Коррекция милдронатом морфофункционального состояния почек при доксорубициновой нефропатии

*Ж. М. Гаина, Р. Б. Косуба

Department of Pharmacy, Bucovinian State Medical University
2, Theatre Square, Chernivtsi, Ukraine

*Corresponding author: janna1008@mail.ru. Manuscript received December 31, 2012; revised February 15, 2013

*J. M. Gaina, R. B. Kosuba

Correcting morphofunctional condition of kidneys by Mildronate at Doksorubicine nephropathy

The study has been made on white non-linear male rats weighing 150-170 gr. Three series of experiments were made: in the first one, the animals were injected with Doxorubicine (Ukraine, "Kievmedpreparat", 5 mg/kg, intramuscular, once every seven days, four times); in the second one, the animals were injected with mildronate (Latvia, "Grindex", 50 mg/kg, intraperitoneally, 28 days) against the background of Doxorubicine injection; in the third series (the control), water was injected into the animals (in similar volume) instead of medications. The regime of Doxorubicine injection chosen by the researchers has been used by scientists to simulate Doxorubicine cardiopathy. The function of the kidneys was studied 30 minutes after the last injection of the preparations against water loading (5% of the animals' body mass). On the 28-th day of the experiment, the kidneys were taken for morphogenetic investigations. Under the influence of Doxorubicine, the speed of glomerular filtration decreased, creatinine concentration in blood plasma increased, and expressed proteinuria combined with the reduction of sodium and potassium ions excreted with urine. Usage of Mildronate together with Doxorubicine in the injection course prevents nephrotoxic effects of Doxorubicine. The findings of morphohistologic studies of the kidneys corroborated nephroprotective properties of mildronate.

Key words: Mildronate, Doxorubicine nephropathy, rats.

Реферат

Исследование проведено на белых нелинейных крысах-самцах массой 150-170 г. Проведено 3 серии опытов: в первой – животным вводили доксорубицин (Украина, «Киевмедпрепарат», 5 мг/кг, в/м, 1 раз в 7 дней, четырежды); во второй – животным вводили милдронат (Латвия, «Grindex», 50 мг/кг, в/брюшинно, 28 дней) на фоне введения доксорубицина; в третьей (контрольной) – животным вместо лекарственных средств (в аналогичном объёме) вводили воду для инъекций. Избранный нами режим введения доксорубицина исследователи используют для моделирования доксорубициновой кардиомиопатии. Функцию почек исследовали через 30 мин после последнего введения препаратов на фоне водной загрузки (5% от массы тела животных). На 28 сутки эксперимента выделяли почки для проведения морфогистологических исследований. Под влиянием доксорубицина уменьшилась скорость клубочковой фильтрации, возросла концентрация креатинина в плазме крови, выраженная протеинурия сочеталась с уменьшением экскреции ионов натрия и калия с мочой. Курсовое применение милдроната совместно с введением доксорубицина предупредило нефротоксические эффекты доксорубицина. Проведенные морфогистологические исследования почек подтвердили нефропротекторные свойства милдроната.

Ключевые слова: милдронат, доксорубициновая нефропатия, крысы.

Введение

Поиск средств защиты организма от токсического действия противоопухолевых химиотерапевтических препаратов является актуальной научной проблемой. В последние годы к наиболее эффективным и часто применяемым противоопухолевым антибиотикам относятся

препараты антрациклинового ряда, в частности, доксорубицин (адриамицин). Механизм его цитотоксического действия связан с ингибированием синтеза нуклеиновых кислот, нарушением синтеза РНК, связью с липидами клеточных мембран и нарушением транспорта ионов и функции клетки [6, 13]. Такой механизм действия док-

сорубицина способствует высокой антимиотической активности, однако, низкой избирательности действия, что сопровождается выраженными побочными реакциями.

Серьезным побочным эффектом при лечении доксорубицином является кардиотоксичность [6], а в последние годы доказано и его нефротоксическое действие [11]. Благодаря особенностям химического строения препарата в организме образуется большое количество супероксидных радикалов [13], что способствует развитию доксорубициновой нефропатии с повреждением всех структур почечного фильтра, и в первую очередь базальной мембраны [11, 12]. Для уменьшения токсического действия доксорубицина предлагают использовать разные препараты с антиоксидантными, мембранопротекторными, антиоксидантными свойствами [3].

Известно, что милдронат (МНН – мельдоний), как препарат коррекции метаболизма с цитопротекторными свойствами, улучшает метаболические процессы в клетках и уменьшает чувствительность тканей к гипоксии за счет блокады окисления жирных кислот и включения альтернативной системы образования энергии – окисление глюкозы [5]. Препарат успешно используют в кардиологической практике при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ИБС, ХСН) [8], а также для повышения работоспособности здоровых людей при физических и умственных нагрузках.

Выше изложенное позволило предположить рабочую гипотезу о возможном использовании милдроната в качестве мембранопротекторного средства для уменьшения нефротоксического действия доксорубицина, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

Исследование проведено на белых нелинейных крысах-самцах массой 150-170г. Проведено 3 серии опытов: в первой – животным вводили доксорубицин (Украина, «Киевмедпрепарат», 5 мг/кг, в/м, 1 раз в 7 дней, четырежды); во второй – животным вводили милдронат (Латвия, «Grindex», 50мг/кг, в/брюшинно, 28 дней) на фоне введения доксорубицина; в третьей (контрольной) – животным вместо лекарственных средств (в аналогичном объеме) вводили воду для инъекций. Избранный нами режим введения доксорубицина исследователи используют для моделирования доксорубициновой кардиомиопатии [3].

Функцию почек исследовали через 30 мин после последнего введения препаратов на фоне водной загрузки (5% от массы тела животных) [9]. После этого животных помещали в индивидуальные клетки и в течение 2 часов собирали мочу, в которой определяли содержание ионов натрия, калия, белка, креатинина. Расчетными методами определяли показатели, свидетельствующие о функциональном состоянии почек [10]. На 28 сутки эксперимента животных умерщвляли декапитацией под легкой эфирной анестезией и выделяли почки для проведения морфогистологических исследований. Материал фиксировали в течение 48 часов в 10% растворе нейтрально-

го формалина, затем проводили обезвоживание и после парафиновой заливки на санном микротоме делали серийные гистологические срезы толщиной 5 мкм. После депарафинизации срезы окрашивали гематоксилином и эозином и светлооптическими методами изучали в микроскопе ЛЮМАН–P8. Фотокопии изображения фиксировали цифровым фотоаппаратом.

При работе с животными соблюдали требования Европейской конвенции по защите животных (Страсбург, 1986) и методические рекомендации ГФЦ МЗ Украины [2]. Полученный цифровой материал обрабатывали методами статистического анализа. Вероятность разницы средних арифметических (\bar{p}) определяли параметрическим методом с определением t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Курсовое применение доксорубицина вызвало изменения в показателях экскреторной, ионорегулирующей и кислотовыделительной функций почек. Скорость клубочковой фильтрации уменьшилась в 1,4 раза ($p < 0,05$), в крови в 1,6 раза ($p < 0,001$) возросла концентрация креатинина, свидетельствующая о гиперазотемии. В моче животных уменьшилась концентрация осмотически активных ионов. Экскреция ионов натрия достоверно уменьшилась в 1,8 раза, экскреция ионов калия – в 1,7 раза (таб. 1). При этом соотношение концентрации данных ионов в моче (натрий/калиевый коэффициент) не изменилось. Обращает на себя внимание выраженная протеинурия. Экскреция белка с мочой возросла в 10 раз (таб. 1), что может привести к значительной потере белка организмом. По сравнению с показателями контрольных животных увеличилась экскреция аммиака, титрованных кислот и произошел сдвиг рН мочи в щелочную сторону (таб. 1). Доксирубициновую протеинурию и другие проявления мочевого синдрома связывают с уменьшением в базальных мембранах клеток почечного эпителия макромолекул гликозамингликанов и гликопротеинов особенно гепарансульфата, который является фактором почечной проницаемости [11, 13].

Выявленные нами доказательства токсического влияния доксорубицина на показатели деятельности почки, по-видимому, обусловлены его повреждающим влиянием на мембранные структуры клеток тканей, в том числе базальных мембран нефроцитов. Некоторые авторы предлагают использовать модель доксорубициновой нефропатии как модель нефропатии минимальных изменений для проведения фармакологических скрининговых исследований в поисках средств, обладающих мембраностабилизирующим, цитопротекторным действием [4, 7].

Учитывая известные цитопротекторные свойства милдроната, в следующей серии экспериментов мы использовали милдронат с целью возможного предупреждения, или уменьшения отрицательного влияния доксорубицина на функцию почек. Как свидетельствуют представленные в таблице данные, сочетанное курсовое применение милдроната и доксорубицина значительно уменьшило нефротоксичность доксорубицина. Возросла концентрация ионов натрия и калия в моче. Экскре-

Таблица 1

Влияние милдроната (50мг/кг) на функциональное состояние почек крыс при доксорубициновой нефропатии ($\bar{x} \pm Sx$, $n = 7$)

Показатели	Контроль	Доксорубицин	Доксорубицин + милдронат
Диурез, мл/2 часа, 100,0	3,6 ± 0,25	3,5 ± 0,32	3,7 ± 0,19
Концентрация ионов натрия в моче, ммоль/л	0,42 ± 0,191	0,25 ± 0,012 $p < 0,001$	0,66 ± 0,054 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
Экскреция ионов натрия с мочой, мкмоль/2 часа/100,0	1,51 ± 0,173	0,85 ± 0,033 $p < 0,001$	2,43 ± 0,093 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
Концентрация ионов калия в моче, ммоль/л	5,14 ± 0,571	3,16 ± 0,277 $p < 0,001$	7,78 ± 0,377 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$
Экскреция ионов калия с мочой, мкмоль/2 часа/100,0	18,46 ± 1,45	10,66 ± 0,244 $p < 0,001$	29,67 ± 1,686 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Клубочковая фильтрация, мкл/мин	439,21 ± 40,52	304,27 ± 25,57 $p < 0,05$	327,37 ± 48,24 $p < 0,01$
Концентрация креатинина в моче, ммоль/л	0,93 ± 0,01	1,08 ± 0,034 $p < 0,01$	0,94 ± 0,006 $p_1 < 0,01$
Концентрация креатинина в плазме крови, мкмоль/л	64,57 ± 1,959	103,33 ± 1,44 $p < 0,001$	73,6 ± 1,64 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
Концентрация белка в моче мг/л.	0,003 ± 0,0003	0,03 ± 0,004 $p < 0,001$	0,003 ± 0,0005 $p_1 < 0,001$
Экскреция белка с мочой, мг/2 часа/100,0	0,011 ± 0,0003	0,11 ± 0,009 $p < 0,001$	0,012 ± 0,0019 $p_1 < 0,001$
pH мочи, ед.	6,78 ± 0,079	7,77 ± 0,055 $p < 0,001$	6,93 ± 0,031 $p_1 < 0,001$

Примечание: p – достоверность изменений относительно контроля, p_1 – достоверность изменений относительно доксорубицина.

ция ионов натрия увеличилась в 2,9 раза ($p < 0,01$), ионов калия – в 2,8 раза ($p < 0,001$), что превысило соответствующие показатели у контрольных животных в 1,6 раза ($p < 0,001$). Преобладало свойственное милдронату салуретическое действие. Нормализовалась и экскреция белка с мочой. Концентрация креатинина в плазме крови уменьшилась в 1,4 раза ($p < 0,05$), однако оставалась еще в 1,14 раза выше ($p < 0,05$) контрольного показателя. С возрастанием экскреции ионов водорода pH мочи уменьшилась до уровня контрольных животных.

Таким образом, совместное применение доксорубицина с милдронатом значительно уменьшило и предупредило токсические проявления доксорубицина на почки.

Проведенные морфогистологические исследования структуры почек животных, получавших доксорубицин, выявили изменения в извитых канальцах почек без нарушений структуры клубочкового аппарата. При этом, в отличие от группы контрольных животных (рис. 1), под влиянием доксорубицина у 18% эпителиальных клеток извитых канальцев наблюдались признаки гидропиче-

ского набухания (рис. 2). О способности доксорубицина вызывать деструктивные изменения в почках свидетельствуют и данные литературы [12].

Под влиянием милдроната количество эпителиальных клеток с признаками гидропического набухания в канальцах уменьшилось на 6% (рис. 3), что свидетельствует о защитном действии препарата на почки и служит морфологическим подтверждением корректирующего влияния милдроната на функциональное состояние почек при действии доксорубицина.

Кроме того, в предыдущих наших исследованиях [1] показано, что под влиянием милдроната восстанавливается нарушенное доксорубицином оксидантно-антиоксидантное равновесие в организме. В гомогенатах почек уменьшается содержание продуктов липопероксидации и окисленные модифицированные белки, наряду с активацией ферментов антирадикальной защиты, что является дополнительным подтверждением нефропротекторных свойств милдроната при доксорубициновой нефропатии.

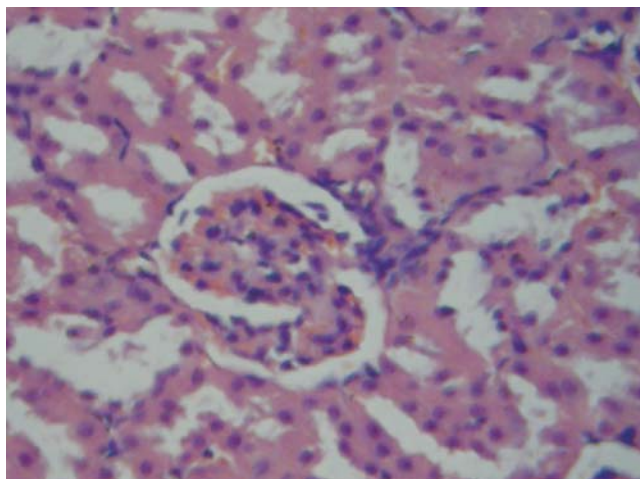


Рис. 1. Почка крысы (контроль). Гистоструктура ткани почки на уровне извитого канальца без видимых изменений. Отдельные эпителиальные клетки извитых канальцев с признаками гидропического набухания (менее 1%). Окраска гематоксилин-еозином. Об. 10^x, Ок. 10^x

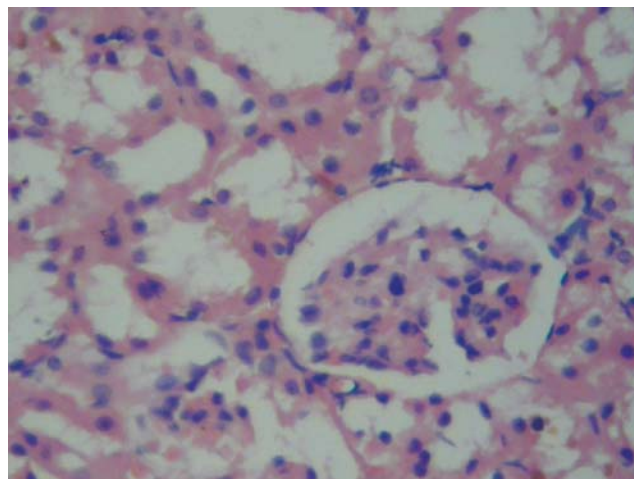


Рис. 2. Почка крысы (модель доксорубициновой нефропатии). Окраска гематоксилин-еозином. Об. 10^x, Ок. 10^x

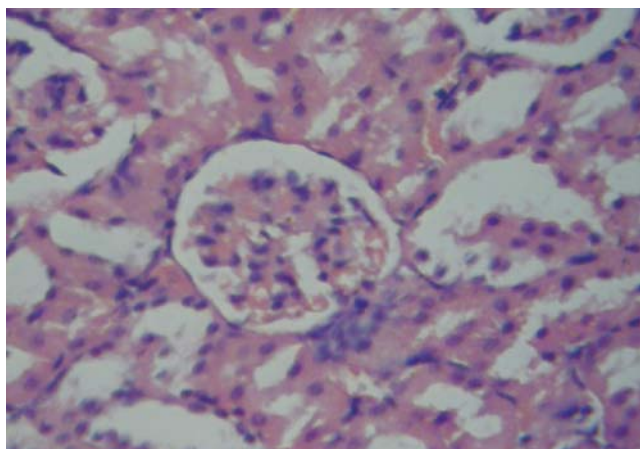


Рис. 3. Почка крысы (модель доксорубициновой нефропатии+милдронат). Окраска гематоксилин-еозином. Об. 10^x, Ок. 10^x

Выводы

Результаты проведенных морфофункциональных исследований состояния почек животных свидетельствуют о том, что милдронат оказывает защитное действие на почки при доксорубициновой нефропатии и могут служить экспериментальным обоснованием целесообразности применения милдроната в качестве нефропротекторного средства в клинической практике.

References

1. Gaïna ZhM, Kosuba RB, Yaremiy IN. Korriguval'nij vpliv mildronatu na pokazniki oksidantno-antioksidantnoi ravnovagi v organizmi shhuriv na tli toksichnoi diï doksorubicinu [Corrective influence of mildronate on indices of oxidant-antioxidant balance in rats in case of toxic action of doxorubicine]. *Medichna himiya*. 2012;14(1):56-60.
2. Doklinichni doslidzhennja likars'kih zasobiv (metodichni rekomendacii) [Preclinical research of medicinal remedies (methodologic recommen-

- dation)]. Za red. chl.-kor. AMN Ukraïni O. V. Stefanova. K.: Avicena, 2001;528.
3. Chekman IS, Trofimova TS, Mazur IA, ta in. Efektivnist' zastosuvannya tiotriazolinu za umov doksorubicinovoï kardiomiopatii [Efficacy of tiotriazoline use in doxorubicine cardiomiopathy]. *Zaporozhskij medicinskiy zhurnal*. 2010;12(5):207-210.
4. Zupanets IA, Shebeko SK. Modeljuvannja membranoznoi nefropatii u laboratornih tvarin dlja skringovih doslidzen' likars'kih preparativ membranoprotekornoï diï [Modeling of the membrane nephropathy in laboratory animals for scrining research of remedies with membrane protective action]. *Klinichna farmaciya*. 2004;8(3):36-40.
5. Kalvin'sh IYa. Mildronat – mehanizm dejstvija i perspektivy ego primenenija [Mildronat – the mechanism of action and prospect of its application]. Riga: izd-vo PAO «Grindeks», 2001;122.
6. Matyash MG, Kravchuk TL, Vysockaya VV, ta in. Inducirovannaja antraciklinami kardiotoxichnost': mehanizmy razvitija i klinicheskie pojavlenija. [Cardiotoxicity induced by antracyclines: mechanisms of development and clinical manifestations]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2008;30(6):67-74.
7. Shtriгол' SYu, Lisoviy VM, Zupanets IA, ta in. Metodi eksperimental'nogo modeljuvannja urazhennja nirok dlja farmakologichnih doslidzen' [Experimental methods of modeling of kidney diseases for pharmacological researches]. Metodichni rekomendacii. Kiïv, 2009;48.
8. Mihin VP, Pozdnyakova YuM, Hlebodarov FE, ta in. Mildronat v kardiologicheskoi praktike – itogi, novye napravlenija, perspektivy [Mildronat in cardiological practice – the results, the new directions, prospects]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012;11(1):95-101.
9. Natochin YuV, Kutina AV. Novyj podhod k integrativnoj funkcional'noj karakteristike pochek pri raznyh tipah diureza. [New approach to the integrative functional characteristic of kidneys at different types of diuresis]. *Nefrologiya*. 2009;13(3):19-23.
10. Ryabov SI, Natochin YuV. Funktsional'naya nefrologiya [Functional nephrology]. Spb.: Lan, 1997;304.
11. Saenko YuV, Shutin AM, Musina RH. K mehanizmu toksicheskogo dejstvija doksorubicina na pochki. [To the mechanism of toxic effect of doxorubicine on kidneys]. *Nefrologiya*. 2006;10(4):72-76.
12. Hertzan-Levy Sh, Fish R, Skutelsky E, et al. Glomerular basement membrane anionic sites in adriamycin nephropathy: effect of saline loading and nitric oxide modulation. *Nephron*. 2000;84(4):354-361.
13. Xiaozhong L, Haitao Y, Xueguang Z. Adriamycin increases podocyte permeability: evidence and molecular mechanism. *Chin. Med. J.* 2003;116(12):1831-1835.

Advertisement

Advertisement

Влияние производных (2-оксоиндолинилиден-3)-уксусной кислоты и спироциклического производного оксиндола на поведенческие реакции и морфологические изменения головного мозга на моделях церебральной ишемии

*А. В. Шатилов, Н. А. Цубанова, С. Ю. Штрыголь

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

*Corresponding author: shatilov.aleksandr@gmail.com. Manuscript received January 15, 2013; revised February 11, 2013

*A. V. Shatilov, N. A. Tsubanova, S. Yu. Shtrygol

The behavioral response and morphological changes under the impact of (2-oxoindoliniliden-3)-acetic acid derivatives and spirocyclic derivative of oxindole on cerebral ischemia models

The influence of original (2-oxoindoline-3-oxoindoliniliden-3) acetic acid derivatives on survival rate has been studied on the models of bilateral carotid occlusion and gravitational ischemia. Only the bilateral carotid occlusion model was used to study the influence of spirocyclic derivative of oxindole. It has been found experimentally that studied substances increase survival rate on animal ischemic stroke models. The compounds decrease neurological deficit in the postischemic period (according to the open field test). The brains of the animals that undergone the ligation of both carotid arteries was morphologically examined. The cerebroprotective effect of investigated compounds was confirmed by histological study which had shown destructive changes diminution. New compounds considerably excel pyracetam (200 mg/kg dosage) in the impact on survivability, intensity of neurological deficit and ability to decrease the brain destructive changes caused by acute cerebral circulatory disturbances.

Key words: (2-oxoindoliniliden-3)-acetic acid derivatives, oxindole spirocyclic derivative, cerebral ischemia.

Реферат

Изучено влияние оригинальных производных (2-оксоиндолинилиден-3)-уксусной кислоты на выживаемость, на модели билатеральной каротидной окклюзии и гравитационной ишемии. Влияние спироциклического производного оксиндола изучено только на модели билатеральной каротидной окклюзии. Установлено, что изучаемые субстанции повышают выживаемость на моделях нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. Данные соединения уменьшают проявление неврологического дефицита в тесте открытого поля в постшемическом периоде. Произведено морфологическое исследование головного мозга животных, подвергнутых двусторонней перевязки обеих сонных артерий. Церебропротекторный эффект исследуемых соединений подтвержден гистологически, выявлено уменьшение деструктивных изменений в головном мозге. Новые соединения значительно превосходят препарат сравнения пирацетам по влиянию на выживаемость, степень проявления неврологического дефицита и способности уменьшать деструктивные изменения в головном мозге вызванные острым нарушением мозгового кровообращения.

Ключевые слова: производные (2-оксоиндолинилиден-3)-уксусной кислоты, спироциклическое производное оксиндола, церебральная ишемия.

Введение

Увеличение числа больных с нарушениями мозгового кровообращения в настоящее время занимает одно из ведущих мест среди причин смертности и инвалидизации населения [1]. Ишемические поражения головного мозга часто сопровождаются нарушениями когнитивных функций и расстройствами эмоциональной сферы, требующими одновременного применения большого количества лекарственных средств, что приводит к нежелательной полипрагмазии. Поэтому создание новых препаратов полимодального действия, объединяющих в себе свойства ноотропов и церебропротекторов, является перспективным направлением современной медицины. В этом аспекте привлекают внимание синтезированные в НФаУ д.х.н. С. В. Колесником под руководством проф. В. В. Болотова производные (2-оксоиндолинилиден-3)-уксусной кислоты (более 20 соединений), а также синтезированные к.ф.н. Р. Г. Редькиным, под руководством проф. Л. А. Шемчука гетероциклические соединения – структурные аналоги мела-

тонина (всего более 50 соединений, прошедших фармакологический скрининг). Вещества этих библиотек проявляют положительные ноотропные, антиоксидантные, антидепрессивные, стресспротекторные, транквилизирующие, антигипоксические и церебропротекторные свойства при низкой токсичности [2-6].

Цель данного исследования: изучить влияние производных (2-оксоиндолинилиден-3)-уксусной кислоты и спироциклического производного оксиндола на поведенческие реакции животных с моделями острой церебральной ишемии, проанализировать связь между степенью выраженности неврологического дефицита и морфологическими изменениями в головном мозге.

Материал и методы

Исследование выполнено на 104 беспородных белых крысах самцах массой 200-250 г. и 18 беспородных белых мышках самцах массой 20-25 г. в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (2001). Животные содержались

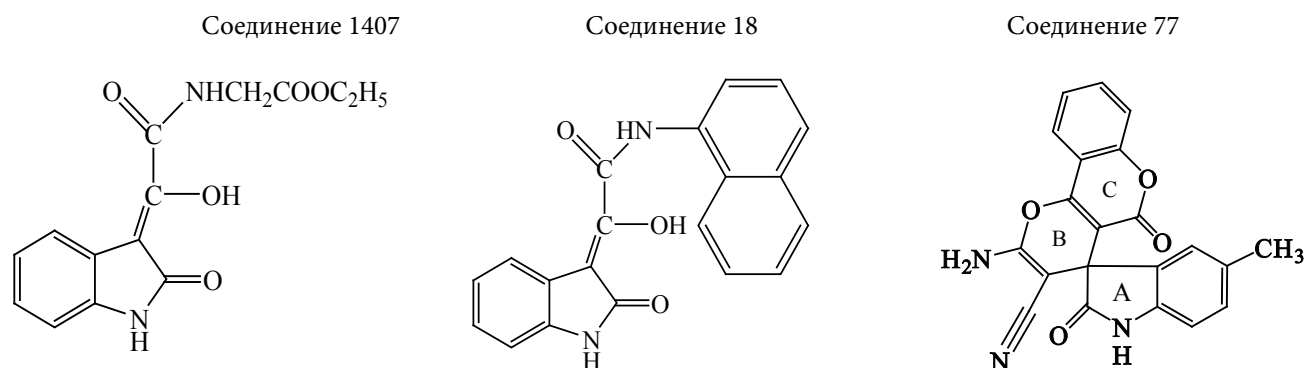


Рис.1. Химические формулы исследуемых веществ: соединение 1407 – этиловый эфир N-[(2-оксоиндолиниден-3)-2-оксиацетил]-аминоуксусной кислоты; соединение 18 – N-[(2-оксоиндолиниден-3)-2-оксиацетил]-(1-аминонафталин); соединение 77 – 4,3'-спиро[(2-амино-3-нитрил-4,5-дигидропирано [3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндол.

в стандартных условиях вивария. В исследовании использовали следующие соединения-лидеры: по антиамнестической активности (этиловый эфир N-[(2-оксоиндолиниден-3)-2-оксиацетил]-аминоуксусной кислоты, лабораторный шифр 1407), по стресспротекторной активности (N-[(2-оксоиндолиниден-3)-2-оксиацетил]-(1-аминонафталин), лабораторный шифр 18) и по антигипоксической активности (4,3'-спиро[(2-амино-3-нитрил-4,5-дигидропирано [3,2-с]хромен 5-он)-5-метил-2'-оксиндол, лабораторный шифр 77). Структуры соединений представлены на рис. 1.

Влияние соединений 1407 и 18 на поведенческие реакции исследовали на двух моделях – билатеральной каротидной окклюзии (БКО) и гравитационной церебральной ишемии (ГЦИ), влияние соединения 77 – только на модели БКО. В первом эксперименте у крыс моделировали переднемозговую церебральную ишемию путем перевязки обеих общих сонных артерий под нембуталовым наркозом (этаминал-натрия, 40 мг/кг) [7]. Данная модель приводит к снижению церебрального кровотока более чем на 50%, кровообращение головного мозга после перевязки сонных артерий осуществляется за счет позвоночных артерий. С целью нивелирования влияния нембутала и хирургической травмы животных контрольной группы вводили в состояние наркоза, после чего препарировали сонные артерии, не перевязывая их (ложная операция). Для воспроизведения модели ГЦИ мышей подвергали воздействию гравитационной перегрузки 6g в кранио-каудальном векторе в течение 30 секунд, что вызывает отток крови из всех сосудистых бассейнов головы [8]. Соединения 1407 и 18 в дозе 12 мг/кг, соединение 77 – в дозе 5 мг/кг вводили внутрижелудочно в виде суспензии в персиковом масле, стабилизированной Твином-80, на протяжении трех суток (последнее введение за 0,5-1 час до воспроизведения ишемии). Эти дозы являются условно эффективными по антигипоксической активности. Животные контрольной группы получали соответствующий объем растворителя. Препаратом сравнения служил пирарцетам в дозе 200 мг/кг внутрибрюшинно в аналогичном режиме.

Поведенческие реакции изучали в тесте открытого поля [9] на вторые сутки после моделирования БКО и через 1 час после воспроизведения ГЦИ. Для оценки морфологических изменений в головном мозге, на третьи сутки после воспроизведения БКО, у крыс извлекали головной мозг (эвтаназия под тиопенталовым наркозом). Гистологическое исследование производили методом световой микроскопии. Микротомные срезы окрашивали гематоксилином и эозином с последующим изготовлением постоянных препаратов. Для статистической обработки результатов использовали критерий t Стьюдента и угловое преобразование Фишера.

Результаты и обсуждение

Все исследованные соединения проявили выраженную церебропротекторную активность. На третьи сутки БКО летальность в группе модельной патологии составила 60-80% (различия связаны с тем, что эксперимент выполнялся в разные сроки, для каждого ряда исследуемых соединений были свои группы псевдооперированных животных, модельной патологии и препарата сравнения). Соединение 1407 снизило летальность до 27,3%, соединения 18 – до 30%, соединение 77 – до 40%, что достоверно ($p < 0,05$) превышало защитный эффект пирарцетама (летальность 60-62,5%).

При изучении поведения крыс на модели каротидной окклюзии выявлено изменение большинства показателей во всех группах животных (таб. 1, 2). В группе псевдооперированных животных зафиксировано снижение двигательной, исследовательской активностей и вегетативного сопровождения эмоциональных реакций. У группы животных модельной патологии (таб. 1, 2) наблюдалось значительное снижение двигательной и исследовательской активностей: число пересеченных квадратов снизилось на 35,5-64,4% ($p < 0,05$), вертикальных стоек – 39,2-76,2% ($p < 0,05$), количество обследованных отверстий – 32,8-54,3% ($p < 0,05$). Количество актов груминга по сравнению с исходным состоянием снизилось на 58,8-85,7% ($p < 0,05$), однако количество фекальных болюсов увеличилась на 25-50%.

На фоне соединений 1407 и 18 количество пересеченных квадратов возрастало соответственно на 104% и на 102% ($p < 0,05$) относительно показателей группы модельной патологии, количество стоек – соответственно на 240% и 173% ($p < 0,05$). Количество обследованных отверстий имело тенденцию к увеличению против значения группы модельной патологии на 37,9%, в условиях соединения 1407 и не изменялось на фоне соединения 18. Под влиянием соединения 1407 количество актов груминга возросло в сравнении с модельной патологией на 260%, соединения 18 – на 40% (оставаясь поч-

ти без изменений относительно исходного состояния). Показатели вегетативного сопровождения эмоциональных реакций существенно не изменялись (таб. 1).

Введение соединения 77 значительно улучшало изучаемые показатели локомоторной и исследовательской активности. Так, относительно группы модельной патологии горизонтальная локомоторная активность возросла на 175%, вертикальная двигательная активность – на 163%, количество обследованных отверстий увеличилось на 156%. Количество болюсов, уринаций и актов груминга почти не претерпевало изменений (таб. 2). На

Таблица 1

Сравнительная характеристика изменения поведения крыс на модели каротидной окклюзии в тесте открытого поля на фоне соединений 1407 (этиловый эстер N-[(2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиацетил]-аминоуксусной кислоты) и 18 (N-[(2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиацетил]-(1-аминоафталин))

Показатели за 3 мин	Псевдооперированные (n = 7)		Соединение 1407 (n = 8) 12 мг/кг		Соединение 18 (n = 10) 12 мг/кг		Пирацетам (n = 10) 200 мг/кг		Модельная патология (n = 14)	
	Исходные данные	2-е сутки ишемии	Исходные данные	2-е сутки ишемии	Исходные данные	2-е сутки ишемии	Исходные данные	2-е сутки ишемии	Исходные данные	2-е сутки ишемии
Пересеченные квадраты	35,7 ± 5,1	27,7 ± 4,5 -22,4% [^]	35,8 ± 3,4	28,2 ± 5,9 -21,2% ^{**}	29,3 ± 2,7	27,9 ± 3,7 -4,8% ^{**}	33,9 ± 3,4	16,6 ± 6,7 -51,0% [^]	38,8 ± 2,4	13,8 ± 1,6 -64,4% [^]
Стойки	9,4 ± 1,4	8,9 ± 1,9 -5,3%	11,9 ± 1,9	10,2 ± 2,0 -14,3% [*]	10,8 ± 2,2	8,2 ± 1,5 -24,1%	13,4 ± 0,86	7,6 ± 2,1 -43,3% ^{^^}	12,6 ± 0,6	3,0 ± 0,6 -76,2% [^]
Обследованные отверстия	13,4 ± 2,0	11,8 ± 2,2 -11,9% ^{^^}	10,8 ± 1,8	8,0 ± 1,6 -25,9%	9,3 ± 0,9	5,7 ± 1,4 -38,7% ^{^^#}	9,7 ± 1,3	5,8 ± 1,1 -40,2% ^{^^}	12,7 ± 0,7	5,8 ± 1,0 -54,3% [^]
Акты груминга	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,7 0%	1,25 ± 0,4	1,8 ± 0,4 +44,0%	1,0 ± 0,2	0,7 ± 0 ^{^^} -30,0%	1,6 ± 0,55	1,2 ± 0,4 -25,0%	3,5 ± 1,1	0,5 ± 0,6 -85,7% ^{^^}
Болюсы, уринации	0,86 ± 0,6	0,43 ± 0,3 -50%	1,0 ± 0,8	1,0 ± 0,40%	0,6 ± 0,4	0,4 ± 0,2 -33,3%	0,5 ± 0,16	1,2 ± 0,5 +140,0%	1,2 ± 0,4	1,5 ± 1,4 +25,0%
Сумма всех активностей	61,3 ± 8,5	50,7 ± 8,2 -17,3% [*]	60,8 ± 6,8	49,2 ± 7,4 -19,1% [*]	50,6 ± 5,9	43,1 ± 4,2 -14,8% [*]	61,0 ± 6,4	32,4 ± 7,0 -46,9 [*]	68,9 ± 3,6	24,2 ± 3,8 [^] -64,9%

Примечания: * – достоверность различий относительно группы модельной патологии $p < 0,01$; ** – достоверность различий относительно группы модельной патологии $p < 0,05$; ^ – достоверность различий относительно исходного значения той же группы $p < 0,01$; ^^ – достоверность различий относительно исходного значения той же группы $p < 0,05$; # – достоверность различий относительно группы псевдооперированных животных, $p < 0,05$.

Таблица 2

Церебропротекторная активность спироциклического производного оксиндола и референс-препарата пирацетама по влиянию на показатели теста открытого поля у крыс на модели каротидной окклюзии

№	Группа	Условия эксперимента	Показатели (за 3 мин.)				
			Пересеченные квадраты	Стойки	Обследованные отверстия	Акты груминга	Болюсы, уринации
1	Соединение 77, (n = 10), 5 мг/кг	Исходные данные	47,80 ± 6,96	10,30 ± 1,64	13,70 ± 2,75	1,90 ± 0,87 (1÷3)	0,30 ± 0,48 (0÷1)
		2-е сутки ишемии	44,67 ± 6,38 #	10,67 ± 1,75 #	11,17 ± 1,72 #	1,00 ± 0,63 (0÷2)	0,50 ± 0,83 (0÷2)
2	Пирацетам, (n = 10) 200 мг/кг	Исходные данные	46,90 ± 8,03	10,00 ± 2,11	13,00 ± 3,62	2,00 ± 0,82 (1÷3)	0,40 ± 0,69 (0÷2)
		2-е сутки ишемии	25,25 ± 6,18	8,75 ± 3,86	8,25 ± 0,96	1,00 ± 0,81 (0÷2)	0,50 ± 0,57 (0÷1)
3	Псевдооперированные, (n = 10)	Исходные данные	46,10 ± 6,28	10,90 ± 1,72	14,30 ± 3,27	2,50 ± 0,97 (1÷3)	0,40 ± 0,69 (0÷2)
		2-е сутки ишемии	42,10 ± 4,88	10,10 ± 2,08	12,80 ± 2,69	1,70 ± 0,82 (1÷3)	0,50 ± 0,71 (0÷2)
4	Модельная патология, (n = 10)	Исходные данные	45,40 ± 6,93	10,20 ± 1,47	13,70 ± 3,05	1,70 ± 0,82 (1÷3)	0,50 ± 0,71 (0÷2)
		2-е сутки ишемии	16,00 ± 2,82* [^]	4,00 ± 1,41* [^]	4,50 ± 0,71* [^]	1,00 ± 0,0 (1)	1,00 ± 0,0 (1)

Примечания: * – достоверность различий относительно группы псевдооперированных животных, $p < 0,005$; # – достоверность различий относительно группы модельной патологии, $p < 0,05$; ^ – достоверность различий относительно исходного значения той же группы, $p \leq 0,05$.

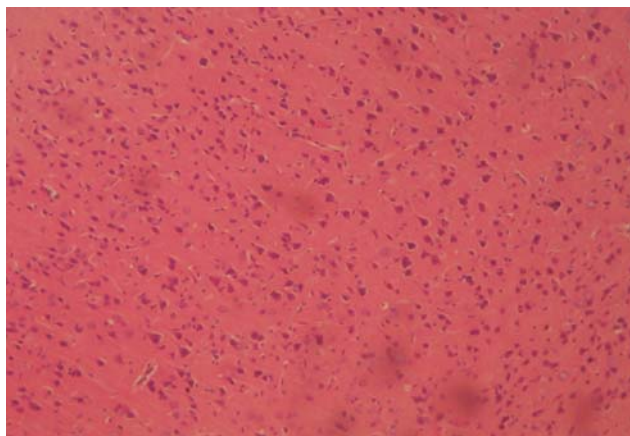


Рис. 2. Препарат большого полушария головного мозга крысы из группы псевдооперированных животных (третьи сутки). Головной мозг без патологических изменений. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

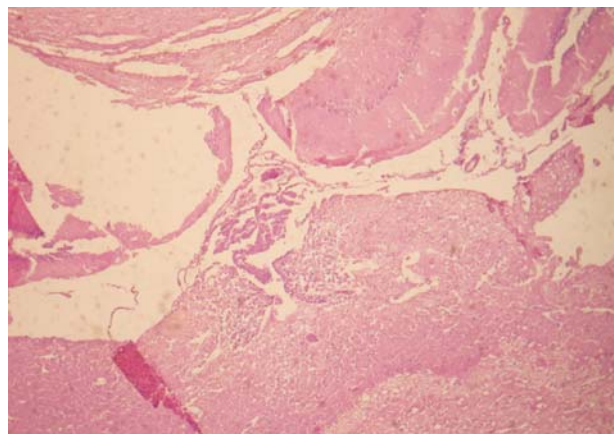


Рис. 3. Препарат большого полушария головного мозга крысы с билатеральной каротидной окклюзией (модельная патология, третьи сутки). Инфильтрация по периферии очага деструкции. Выраженный отек головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

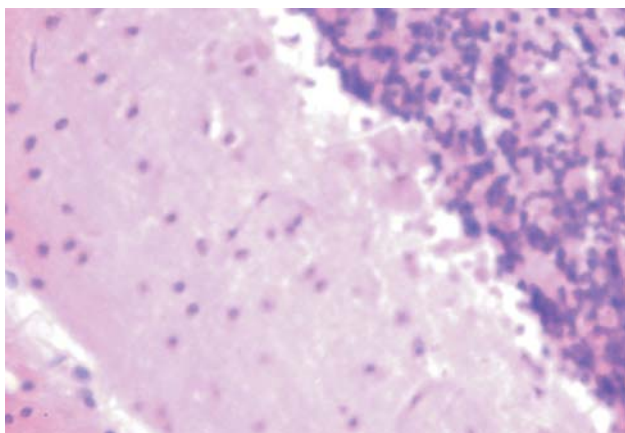


Рис. 4. Препарат большого полушария головного мозга крысы с билатеральной каротидной окклюзией (третьи сутки), получавшей пирацетам. Деструктивные изменения нейронов на разных стадиях, вплоть до коагуляционного некроза. Выраженный отек. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

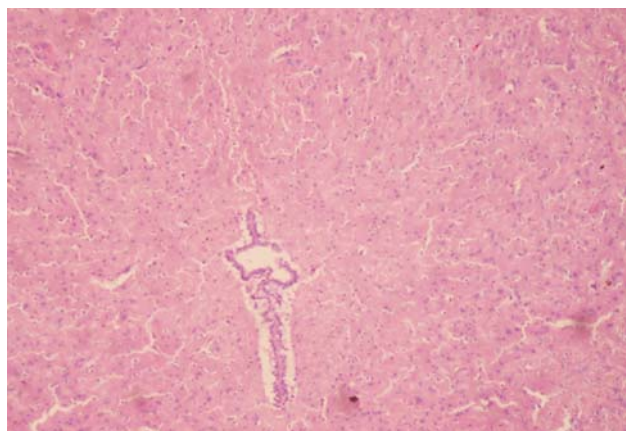


Рис. 5. Препарат большого полушария головного мозга крысы с билатеральной каротидной окклюзией (третьи сутки), получавшей соединение 1407. Субэпендимальный отек в зоне желудочка головного мозга, диapedез клеток крови. Участки кариолизиса, умеренный отек тканей. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

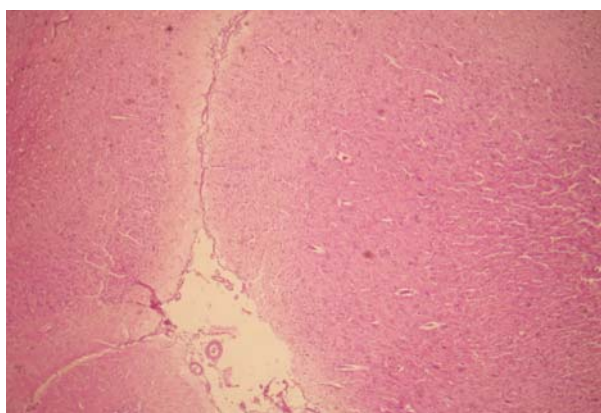


Рис. 6. Препарат большого полушария головного мозга крысы с билатеральной каротидной окклюзией (третьи сутки), получавшей соединение 18. Мелкие очаги субкортикального некроза, отек нейронов кортикальных структур. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

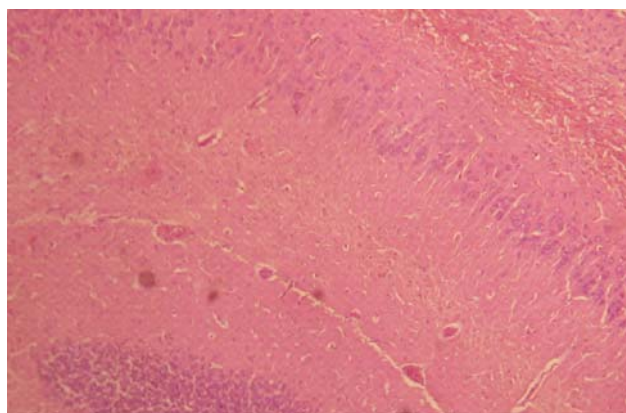


Рис. 7. Препарат лобной доли головного мозга крысы с билатеральной каротидной окклюзией (третьи сутки), получавшей соединение 77. Умеренный периваскулярный и перинуклеарный отек белого вещества головного мозга. Очаги кариолизиса в белом веществе. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

фоне пираретама количество пересеченных квадратов возросло на 20-56%, стоек – на 118-153%, число обследованных отверстий осталось без изменений относительно модельной патологии в первой серии эксперимента (таб. 1) и увеличилось на 83% во второй (таб. 2). Показатели эмоциональности животных, как и в группах исследуемых соединений, почти не изменялись (таб. 1, 2).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что все исследуемые соединения уменьшают неврологический дефицит на модели БКО, повышая локомоторную и исследовательскую активность животных.

На модели ГЦИ производные (2-оксоиндолиниден-3)-уксусной кислоты также проявили выраженную защитную активность. Летальность в группе модельной патологии составила 62,5%, под влиянием соединения 1407 она имела тенденцию к снижению до 37,5%, а на фоне соединения 18 достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась до 14,3%. Все летальные исходы, как правило, наблюдались в течение получаса. Сразу по окончании гравитационной перегрузки у мышей наблюдалась выраженная атаксия. За следующие 30 мин их состояние улучшалось, что позволяло провести исследование в тесте открытого поля (таб. 3).

Наибольшее угнетение всех видов активности наблюдалось в группе модельной патологии. Количество пересеченных квадратов снизилось на 32,5%, обследованных отверстий – на 98,2% ($p < 0,01$), стоек – на 54,5% ($p < 0,01$). Число фекальных болюсов и грумингов уменьшилось на 35,7% и 45,5% ($p < 0,05$) соответственно. В группе соединения 18 угнетение было менее выражено по сравнению с группой модельной патологии. Количество пересеченных квадратов снизилось относительно исходного состояния на 26,7%, обследованных отверстий – на 23,8%, стоек – на

90,5% ($p < 0,05$), грумингов на 70,5% ($p < 0,05$), акты урикации и дефекации отсутствовали, что может указывать на седативное действие. Соединение 1407 на модели ГЦИ компенсировало постишемическое угнетение, не уступая соединению 18, кроме степени угнетения поисковой активности, снижение на 48% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным. Результаты эксперимента подтверждают способность изучаемых производных компенсировать неврологический дефицит в постишемическом периоде.

При исследовании препаратов головного мозга псевдооперированных животных патологических изменений не выявлено (рис. 2).

У животных группы модельной патологии, подвергнутых БКО, наблюдались следующие морфологические изменения: выраженный периваскулярный и перинуклеарный отек; явления набухания нейронов и увеличение клеточных тел и ядер; просветление карิโอплазмы; потеря нервными клетками ядер и вакуолизация последних; очаговые некрозы и выраженный энцефалолизис с тромбозами перифокальных сосудов; воспалительная инфильтрация ткани по периферии зон некроза; кровоизлияния под оболочкой головного мозга (рис. 3).

В препаратах головного мозга животных, получавших препарат сравнения пираретам, наблюдались деструктивные изменения: очаги энцефалолизиса, коагуляционный некроз коры головного мозга, отек мозгового вещества, дистрофические изменения клеток, гиперхромия ядер и цитоплазмы нейронов (рис. 4).

В препаратах головного мозга животных, получавших исследуемые соединения, морфологические изменения носили менее выраженный характер, чем в груп-

Таблица 3

Сравнительная характеристика изменения поведения мышей на модели ГЦИ в тесте открытого поля на фоне соединений 1407 (этиловый эфир N-[(2-оксоиндолиниден-3)-2-оксиацетил]-аминоуксусной кислоты) и 18 (N-[(2-оксоиндолиниден-3)-2-оксиацетил]-(1-аминонафталин))

Показатели за 3 мин	Модельная патология (n = 6)		Соединение 18 (n = 6)		Соединение 1407 (n = 6)	
	Исходные данные	Через 1 час после ГП	Исходные данные	Через 1 час после ГП	Исходные данные	Через 1 час после ГП
Пересеченные квадраты	55,3 ± 7,1	37,3 ± 8,8 –32,5%	30,3 ± 6,0**	22,2 ± 10,9 –26,7%	48,3 ± 5,4	36,9 ± 6,7 –24,6%
Стойки	5,6 ± 1,3	0,1 ± 0,1 –98,2%^	7,4 ± 2,7	0,7 ± 0,3 –90,5%^^	6,2 ± 1,0	3,67 ± 0,9 –40,8%*
Обследованные отверстия	32,1 ± 3,6	14,6 ± 3,2 –54,5%^	10,1 ± 1,9*	7,7 ± 3,8 –23,8%	34,2 ± 6,5	17,6 ± 0,4 –48,6%^^
Акты груминга	1,4 ± 0,2	0,9 ± 0,3 –35,7%	1,7 ± 0,4	0,5 ± 0,2 –70,5%^^	1,83 ± 0,6	1,16 ± 0,5 –36,6%
Болюсы, урикации	1,1 ± 0,4	0,6 ± 0,3 –45,5%	2,4 ± 0,6	0 –100%^	2,0 ± 0,8	2,16 ± 1,1 +8,0%
Сумма всех активностей	95,5 ± 9,1	53,0 ± 11,9 –44,5%^^	52,0 ± 9,5**	31,0 ± 15,0 –40,4%	92,5 ± 9,3	60,5 ± 4,4 –34,6%^^

Примечания: ГП – гравитационная перегрузка; * – достоверность различий относительно группы модельной патологии $p < 0,01$; ** – достоверность различий относительно группы модельной патологии $p < 0,05$; ^ – вероятность относительно исходного значения той же группы $p < 0,01$; ^^ – достоверность различий относительно исходного значения той же группы $p < 0,05$.

пах модельной патологии и пирацетама. Преобладали признаки нарушения мозгового кровообращения: отек головного мозга и образование тромбов в просвете мелких сосудов. Деструктивные изменения носили мелкоочаговый характер (рис. 5, 6).

Гистологические препараты головного мозга крыс с БКО, получавших соединение 77, представлены на рис. 7.

Морфологические изменения головного мозга крыс с БКО на фоне введения соединения 77 ограничивались в основном умеренным периваскулярным и перинуклеарным отеком. Необходимо отметить отсутствие выраженной деструкции нейронов и очагов некроза, характерных для группы модельной патологии. Исследуемое соединение проявляет выраженную церебропротекторную активность, механизм действия которой, вероятно, реализуется за счет антиоксидантного и мембранопротекторного эффектов, и способности восстанавливать кровоснабжение в ишемизированном мозге, что показано ранее [10].

Резюмируя комплекс полученных данных, следует подчеркнуть, что новые оксиндолные соединения перспективны для создания оригинальных церебропротекторных препаратов с благоприятным сочетанием фармакологических свойств.

Выводы

1. Оригинальные производные (2-оксоиндолилинден-3)-уксусной кислоты и спироциклическое производное оксиндола повышают выживаемость и уменьшают неврологический дефицит у животных с модельным нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу.

2. Церебропротекторный эффект исследуемых соединений подтвержден гистологически по уменьшению деструктивных изменений в головном мозге на модели билатеральной каротидной окклюзии.

3. По комплексу проявлений церебропротекторного действия новые соединения превосходят препарат сравнения пирацетам.

References

- Gorelick PB, Bowler JV. Advances in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2008; 39(2):279-82.
- Shevtsov II, Berezhnyakov VI, Toryanik EL, et al. Zv'yazok «struktura-diya-aktivnist'» v ryadu pohidnih 2-oksoindolin-3-glioksiloviy kisloti [Connection "structure-action-activity" of derivatives of the 2-oksoindolin-3-glioksil acid]. *Medichna himiya*. 2006;8(1):67-71.
- Shatilov OV, Shtrigol' SYu, Kolisnik SV, et al. Nootropni, antigipoksichni ta cerebroprotektorni vlastivosti pohidnih (2-oksoindoliniliden-3)-octovoi kisloti [Nootropic, antihypoxic and cerebroprotective capacities of derivatives of the (2-oksoindoliniliden-3)-octanoic acid]. *Bukovins'kiy medichniy visnik*. 2012;3(63):118-123.
- Lutsenko RV, Dev'yatkina TO, Lutsenko OM, et al. Poshuk biologichno aktivnih rechovin zi stresprotektivnoyu aktivnistyu v ryadu novih pohidnih 2-oksoindolin-3-glioksilovoi kisloti [Research of biologic active substances with stress protective capacity of derivatives of the 2-oksoindolin-3-glioxil acid]. *Visnik farmacii*. 2007;3(51):67-69.
- Tsubanova NA. Skringovni doslidzhennya antigipoksichnoi dii spirociklichnih 2-oksindol'nih pohidnih 2-amino-3-ciano-4n-piranu [Screening research of the antihypoxic actions of the spirocyclic derivatives of the 2-amino-3-ciano-4n-piran]. *Klinichna farmaciya*. 2009;2:62-64.
- Tsubanova NA, Shtrigol' SYu. Nootropni vlastivosti spirociklichnogo pohidnogo oksindolu ta yogo vpliv na riven' monoaminiv golovnogo mozku [Nootropic capacity of spirocyclic derivatives of the oxindol and its influence on the level of the brain monoamines]. *Ukrains'kiy biofarmaceutichniy zhurnal*. 2011;1(12):26-29.
- Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novih farmakologicheskikh veshhestv. [Guide to experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances]. Metod. rekomendatsii pod. red. Habrieva RU. 2 izd., pererab. i dop. M.: OAO Medicina. 2005;832.
- Shtrigol' SYu, Shtrigol' VS, Eseva OA, et al. Eksperimental'ni modeli cerebral'noi ishemii u mishey: porivnyal'na harakteristika gravitaciynogo perevantazhennya ta karotidnoi oklyuzii [Experimental model of cerebral ischemia in mice: comparative characteristics of gravitation loading and carotid occlusion]. *Klinichna farmaciya*. 2008;2:39-43.
- Doklinichni doslidzhennya likars'kih zasobiv [Preclinical research of the medicinal remedies]. Metod. rekomendatsii za redakciyu Stefanova OV. K.: Avicena, 2000;528.
- Tsubanova NA, Shtrigol' SYu, Hodakiv'skiy OA. Vpliv spirociklichnogo pohidnogo oksindolu na krovopostachannya golovnogo mozku, destruktivniy neyroniv i kislotno-luzhniy balans pri eksperimental'niy cerebral'niy ishemii [Influence of spirocyclic oxindol on the blood supply of the brain, injury of neurons and acid-alkaline balance in the experimental cerebral ischemia]. *Farmakom*. 2011;4:60-63.



Reflecții asupra sistemelor de imobilizare în tratamentul parodontitelor marginale cronice, asociate cu edentații parțiale

M. Ceban

Ilarion Postolachi Department of Dental Orthopedics, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
42, Toma Ciorba Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: marinkavic@rambler.ru. Manuscript received December 19, 2012; revised February 15, 2013

Reflections concerning immobilization systems in the treatment of marginal chronic periodontitis associated with partial edentations

Frequent association of chronic marginal periodontitis with partial adentia and appearance of pathological mobility of remaining teeth due to installing occlusal imbalance represents an actual problem for current research. Choosing the type of splint-prosthesis is dependent on the value of remaining teeth periodontium and the clinical form of partial adentia. Complex treatment of 18 (7 m., 11 f.) patients with chronic marginal periodontitis of medium degree associated with partial adentia, was performed using different prosthetic-immobilization systems improved by the researchers at different stages of production made both by direct and indirect methods. Maximum extension of projected immobilization system led to increasing the efficiency of complex treatment of chronic marginal periodontitis ensuring protection of periodontium of teeth involved in multi-dental rigid block from functional transversal traumatic forces.

Key words: chronic marginal periodontitis, partial adentia, immobilization system.

Шинирующие системы в лечении хронических маргинальных пародонтитов ассоциированных с частичной адентией

Частое сочетание хронического маргинального пародонтита с частичной адентией и появление патологической подвижности оставшихся зубов из-за установления окклюзионного дисбаланса представляет актуальную проблему данного исследования. Выбор шины-протеза зависит от ценности пародонта оставшихся зубов и клинической формы частичной адентии. Комплексное лечение 18 пациентов (7 м., 11 ж.) с хроническим маргинальным пародонтитом легкой и средней степени тяжести, отобранных и комплексно обследованных, было проведено с использованием различных шин-протезов, усовершенствованных нами на различных этапах изготовления – как прямым, так и непрямым методом. Максимальное расширение проектированной шинирующей системы способствует увеличению эффективности комплексного лечения хронического маргинального пародонтита, обеспечивая защиту тканям пародонта зубов, включенных в шинируемый мультидентальный блок от функциональных трансверсальных травматических сил.

Ключевые слова: хронический маргинальный пародонтит, частичная адентия, шинирование зубов.

Introducere

Etiologia complicată cu combinarea factorilor locali și generali, evoluția gravă, tendința spre progresare și tendința stabilă de creștere cu acțiunea multilaterală și nefavorabilă asupra organismului în totalitate, tabloul clinic variat și tratamentul dificil duc la aceea că afecțiunile parodontale și parodontita marginală cronică, în special, reprezintă una din cele mai răspândite și actuale patologii ale sistemului stomatognat, cu pierderea masivă a dinților și care este de câteva ori mai mare decât în cazul cariei dentare și complicațiilor ei [1, 5, 7, 10].

Afecțiunile parodontale treptat devin o problemă urgentă a serviciului stomatologic din întreaga lume. Conform datelor OMS (2002), aproximativ 95% din populația adultă și 80% din populația copiilor, prezintă simptome caracteristice parodontopatiilor [7, 8, 10]. Un nivel ridicat al bolii parodontale, în conformitate cu raportul unui grup științific este constatat la vârsta de 20-44 de ani (65-95%) și 15-19 ani (55-89%).

Particularitățile clinice, profunzimea răspândirii procesului patologic, complicațiilor observate și eficacității tratamentului se află în dependență strictă de starea generală a organismului (reactivitatea scăzută, boli concomitente: ale tractului gastro-intestinal, sistemului nervos, rinichilor, sistemului endocrin și cardiovascular, colagenoze, boli hepatice

și a.), factori ereditari și educația sanitară a populației [1, 3, 4, 5]. Boala apare datorită dereglării echilibrului dintre factorii microbieni și mecanismele de apărare ale organismului.

Pocetul patologic în parodonțiu, într-o mare măsură, este influențat de multiple suprasolicitări [2, 6, 7, 8]. Parodonțiul sănătos poate rezista foarte bine la stres. În timpul masticației și strângerii dinților apare amortizarea presiunii, care se transmite structurilor osoase ale maxilarelor, articulației temporomandibulare și craniului. Ca urmare a slăbirii țesuturilor parodontale, solicitarea ocluzală normală începe să depășească toleranța structurilor sale și se transformă din factor stimulant, în factor traumatic, distructiv. Apare o ocluzie traumatică care, ulterior, joacă un rol important în dezvoltarea bolii. [1, 3, 7, 8, 9] Trauma ocluzală nu provoacă inflamații în țesuturile parodontale, dar duce la afectarea acestor țesuturi. Are loc pierderea contactelor interdente, ceea ce duce la lipsa de unitate a dențiției, iar în rezultat au loc deplasări secundare ale dinților. Mobilitatea patologică a dinților ca rezultat al rezorbției procesului alveolar și proceselor inflamatorii în țesuturile parodontale este unul din cele mai răspândite simptome ale parodontitei marginale cronice [8, 9]. Ea depinde de morfologia dintelui (lungimea rădăcinii, numărul de rădăcini, dimensiunea și forma părții

coronare), precum și de intensitatea răspunsului inflamator în parodontiu.

Șlefuirea selectivă, imobilizarea și protezarea permit normalizarea ocluziei funcționale, distribuirea uniformă a presiunii masticatorii și restabilirea echilibrului funcțional dereglat [4, 5, 6, 8, 9].

Metodele conservative și chirurgicale de tratament al parodontitelor sunt puțin efective fără înlăturarea mobilității patologice a dinților mobili, deoarece suprasolicitarea funcțională agravează dereglările biomecanice și trofice ale complexului dento-alveolar [7, 8, 9]. Tratamentul ortopedic elimină ocluzia traumatică secundară, care complică evoluția procesului patologic și permite redistribuirea presiunii masticatorii datorită imobilizării raționale a dinților mobili.

Lichidarea mobilității patologice a dinților parodontotici mobili este posibilă cu ajutorul sistemului de imobilizare sau șinei [4, 8, 9].

Scopul imobilizării – obținerea unui bloc rigid de dinți, capabil să asigure distribuirea proporțională a presiunii masticatorii, anulând forțele transversale și oblice cu influența negativă asupra parodontiului. Alegerea metodei de imobilizare și construcția sistemului de imobilizare depind de gradul de afectare a țesuturilor parodontale, de procesul patologic, caracterul și localizarea lui, tipul ocluziei, starea arcadelor dentare, numărul dinților lipsă, mărimea distanței interalveolare, vârsta pacientului, starea generală a organismului etc.

Imobilizarea permanentă a dinților mobili este una din etapele esențiale ale tratamentului complex al parodontitei cronice marginale de grad mediu și grav, deoarece permite eliminarea articulației traumatice. Alegerea construcției se asociază cu decizia de a păstra sau extrage unii dinți, determinarea rezistenței parodontale a fiecărui dinte și capacității țesuturilor parodontale de a suporta presiuni masticatoare. Dorința de a păstra maximal integritatea arcadei dentare naturale, care constă din dinți cu diferit grad de mobilitate și, în același timp, pentru asigurarea prelungirii termenului șinei-proteze (sau posibilitatea reparării ei), complică planificarea și face alegerea construcțiilor permanente tradiționale insuficientă. Aceasta a dus la necesitatea de a căuta posibilități pentru prelungirea duratei de exploatare a șinei-proteze.

Scopul lucrării

Studiul particularităților de imobilizare a dinților mobili cu utilizarea diferitor sisteme de șinare-protezare perfecționate în parodontitele marginale generalizate cronice, asociate cu edentații parțiale.

Material și metode

18 pacienți (7 b., 11 f.) cu parodontită marginală cronică de grad ușor și mediu, asociată cu edentație parțială, au fost selectați și examinați complex (clinic, radiologic, ocluziografie, modele de diagnostic, odontoparodontogramă, odontometrie). În conformitate cu diagnosticul au fost utilizate diferite sisteme de șinare-protezare, perfecționate de noi la diferite etape de confecționare, atât prin metoda directă cât și prin cea indirectă. În situațiile clinice de asociere a parodontitei

marginale cronice cu edentații parțiale în zona frontală și a premolarilor, la absența unui dinte, (fig. 1) șinarea-protezarea prin metoda directă a fost modificată, efectuând pregătirea specială a dintelui artificial, ceea ce permite instalarea materialului de armare pe perimetrul dintelui cu pas hilicoidal (certif. de inov. Nr. 5040 din 08.12.2011), asigurând astfel stabilizarea lui biomecanică și prevenind desprinderea din complexul proteză-șină. În timpul pregătirii dinților, după prepararea lăcașului (șanțului) (fig. 2) în plan transversal, pe suprafața orală a dintelui distal, inclus în șină, se prepară un șanț suplimentar în formă de litera „T”, perpendicular șanțului creat cu o lungime optimală pentru a nu reduce rezistența țesuturilor dentare dure restante (în dependență de situarea topografică a dintelui inclus), având aceeași adâncime ca și lăcașul transversal (certif. de inov. Nr. 5041 din 08.12.2011).

Cazurile clinice de parodontită marginală cronică, asociată cu edentație parțială intercalată multiplă, care nu păstrează pe arcadă grupuri de dinți consecutivi, au fost rezolvate cu ajutorul punților dentare stabilizatoare (punți dentare-șine) (fig. 4-9), care concomitent rezolvă imobilizarea și refacerea morfo-funcțională a arcadelor dentare întrerupte.

În situațiile clinice de asociere a parodontitei marginale cronice cu edentații parțiale întinse, șinarea-protezarea cu proteze mobilizabile a fost completată cu utilizarea acestora, în structura cărora au fost incluse elemente biomecanice de șinare, care includ atât dinții restanți cât și procese alveolare (certif. de inov. Nr. 4685 din 04.07.2008) (fig. 10-12).

Rezultate și discuții

Observația rezultatelor examenului clinic și paraclinic a 18 (7 b., 11 f.) pacienți, incluși în studiu, a constatat că modificările morfologice în arcadele dentare, produse de parodontita cronică marginală, complicată cu edentație parțială, variază de la individ la individ.

Evoluția procesului patologic, întinderea și numărul breșelor în arcada dentară, gradul de mobilitate a dinților restanți, atrofia procesului alveolar, eficacitatea tratamentului precedent efectuat au influențat tabloul clinic și au predeterminat alegerea tipului imobilizării, eficiența căruia pe parcursul a 1-38 de luni s-a determinat prin studierea biomecanicii acestor tipuri de șine-proteze. S-a stabilit că perfecționarea șinelor-proteze, confecționate atât prin metoda directă cât și prin cea indirectă, duce la îmbunătățirea stabilității, biomecanicii și durabilității acestora cu creșterea eficacității tratamentului:

- **dotarea șinei** cu șanț suplimentar pe suprafața orală a dintelui distal inclus în șină în formă de litera „T”, perpendicular șanțului creat, asigură stabilitatea ei biomecanică în timpul funcției, prevenind desprinderea de pereții lăcașului, care asigură imobilizarea trainică a dinților pe un timp îndelungat, datorită lăcașului retentiv suplimentar și majorează considerabil eficiența tratamentului ortopedic cu refacerea homeostaziei cavității bucale;
- **asocierea parodontitei** cronice marginale cu edentație parțială intercalată multiplă, când nu sunt păstrate pe arcadă grupuri de dinți consecutivi, sunt rezolvate cu ajutorul punților dentare stabilizatoare (punți dentare-șini care



Fig. 1. Pacient V. Până la tratament.



Fig. 2. Pacient V. Pegătirea șanțului după metoda propusă de noi.



Fig. 3. Pacient V. După tratament.



Fig. 4. Pacienta N. Până la tratament.

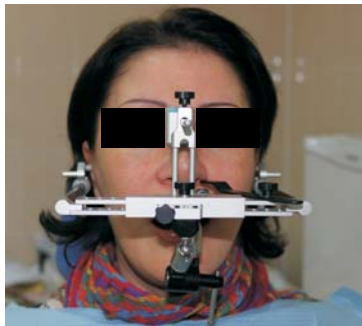


Fig. 5. Pacienta N. Determinarea relațiilor intermaxilare.

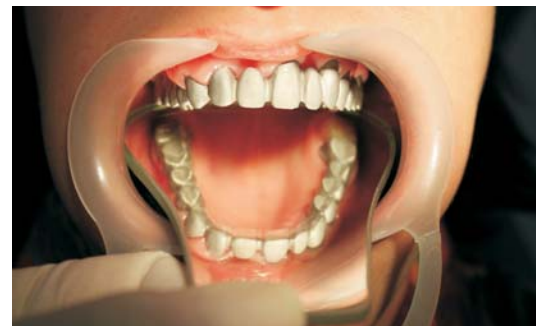


Fig. 6. Pacient N. Proba componentei metalice în cavitatea orală.



Fig. 7. Pacient N. Punți dentare-șini în articulator Stratos*100 (Ivoclar Vivodent).



Fig. 8. Pacient N. După tratament



Fig. 9. Pacient N. Aspect extraoral.



Fig. 10. Pacienta C. Aspect extraoral (până la tratament).



Fig. 11. Pacienta C. Exam. radiologic.



Fig. 12. Pacient C. Aspect intraoral și extraoral (după tratament).

includ ca dinți de suport nu numai dinții limitrofi breșei, dar și dinții vecini celor limitrofi, imobilizați prin metoda directă), rezolvând concomitent imobilizarea și refacerea morfo-funcțională a arcadelor dentare întrerupte;

- **protezele mobilizabile** tip Kemeny din Valplast, I-Flex, dotate cu sistem de imobilizare a dinților restanți, micșorează influența nocivă a forțelor funcționale orizontale asupra lor prin opunerea retenției anatomice fără crearea solicitărilor suplimentare pe dinți adiacenți, ceea ce este deosebit de important la prezența mobilității patologice a dinților restanți. Acest efect este asigurat și de capacitățile de amortizare a materialului dat, de care sunt lipsite acrilatele. Și ceea ce este mai important, nu numai la prezența parodontitelor marginale, șinele-proteze din aceste materiale nu crează condiții pentru dezvoltarea microorganismelor, ceea ce se poate explica prin proprietățile nailonului de a nu absorbi lichidul;
- **protezele-șine mobilizabile** acrilice și scheletizate special fabricate nu numai că imobilizează dinții slăbiți dar, de asemenea, restabilesc integritatea arcadei dentare, redistribuind presiunea masticatorie, reducând astfel stresul și traumatismele dinților naturali și ale maxilarului. În cazul existenței unor edentații întinse în prezența unui parodonțiu inapt de a suporta solicitări, se face dispersarea forțelor asupra suportului muco-osos. În asemenea cazuri este indicată protezarea cu sisteme mixte, imobilizând dinții restanți prin proteză conjunctă și asocierea ei cu o proteză mobilizabilă, cu o bază cât mai largă, decoletată profilactic în vecinătatea parodonțiului și stabilizată prin aripioare palatine.

Observațiile clinice, obținute pe parcursul a 1-38 de luni după finisarea tratamentului, au confirmat stabilizarea dinților mobili la utilizarea imobilizării multidirecționale cu îmbunătățirea stării țesuturilor parodontale la 14 pacienți, extinderea recesiunii gingivale cu majorarea mobilității patologice a unor dinți limitrofi breșelor la 2 pacienți cu proteze dentare mobilizabile și sisteme de imobilizare tip Kemeny din acrilate termopolimerizabile, și situația neschimbată a stării țesuturilor parodontale – la 2 pacienți.

Concluzii

1. Alegerea tipului de șină-proteză se efectuează în dependență de valoarea parodontală a dinților restanți și forma clinică a edentației parțiale.

2. Perfecționarea tehnologiei de imobilizare și restaurare a integrității arcadelor dentare prin metoda directă în situațiile clinice de parodontită cronică marginală, asociată cu absența unui dinte în zona frontală sau a premolarilor, asigură o stabilitate biomecanică a dintelui artificial, prevenind desprinderea lui din complexul proteză-șină.

3. Elaborarea și aprobarea în clinică a materialelor flexibile în protetica dentară au permis modificarea particularităților constructive ale acestor proteze cu includerea elementelor biomecanice de șinare, care imobilizează dinții restanți, procesele alveolare fiind incluse.

4. Tratamentul protetic cu elemente de imobilizare și cu extinderea maximă a sistemului proiectat contribuie la majorarea eficienței tratamentului complex al parodontitei cronice marginale.

References

1. Kleinfelder IW, Ludwig K. Maximal bite force in patients with reduced periodontal tissue support with and without splinting. *J. Periodontol.* 2002;73(10):1184-7.
2. Padbury, A Jr, Eber R, Wang HL. J. Interactions between the gingiva and the margin of restorations. *Clin. Periodontol.* 2003;30(5):379-385.
3. Serio FG, Hawley CE. Periodontal trauma and mobility. Diagnosis and treatment planning. *Dent Clin North Am.* 1999;43(1):37-44.
4. Strassler HE, Tomona N, Spitznagel Jr. JK. Stabilizing periodontally compromised teeth with fiber-reinforced composite resin. *Dent. Today.* 2003;22(9):102-104.
5. Strassler H. Single visit natural tooth pontic bridge with fiber reinforcement ribbon. *Tex. Dent. J.* 2007;124(1):110-113.
6. Strassler HE, Taler D, Sensi LG. Fiber reinforcement for one-visit single-tooth replacement. *Dent. Today.* 2007;26(6):122-125.
7. Morozov KA. Nekotorye osobennosti ochenki sostoyaniya oporno-uderzhivayushhego apparata zubov [Some features of an assessment of a condition of the basic holding mechanism of teeth]. *Parodontologiya.* 2005;3:20-24.
8. Naumovich SA. Metody ustraneniya travmaticheskoy peregruzki periodonta. Chast' 1. Ortodonticheskoe lechenie prishlifovanie zubov [Methods of elimination of a traumatic overload of a periodontium. Part 2. Orthodontic treatment of ground-in teeth]. *Sovremennaya stomatologiya.* 2007;3:11-15.
9. Naumovich SA. Metody ustraneniya travmaticheskoy peregruzki periodonta. Chast' 2. Ortodonticheskoe lechenie prishlifovanie zubov. [Methods of elimination of a traumatic overload of a periodontium. Part 2. Orthodontic treatment of ground-in teeth]. *Sovremennaya stomatologiya.* 2007;3:11-15.
10. Naumovich SA. Vliyanie chastichnyh semnyh protezov na periodont opornyh zubov. [Influence of partial removable artificial limbs on a periodontium of basic teeth]. *Sovremennaya stomatologiya.* 2008;3:73-76.

REVIEW ARTICLES

The management of sarcoidosis

*D. Calaras, V. Botnaru, O. Munteanu

Department of Internal Medicine, Medical Clinic No 2 of Pneumology/Allergy
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
1, Malina Mica Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: bumdin@yahoo.com. Manuscript received January 10, 2013, revised February 11, 2013

Abstract

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown etiology that can affect virtually any organ, though there is clear predilection for the lungs and hilar lymph nodes. Unfortunately, there is a great uncertainty in establishing the diagnosis of this disease due to lack of knowledge of the true cause of this condition, the absence of a pathognomonic test, and the close similarity with other granulomatous diseases. In the past decades several imaging techniques and laboratory tests have emerged, all meant to ensure not only an accurate diagnosis, but also to assess the activity, severity and extent of the disease. The treatment of sarcoidosis is also a subject of debate because of the disease's ability to spontaneously resolve or to remain stable. In these conditions treatment is not always necessary. This is why sarcoidosis is a great challenge in terms of diagnostic and management, even for expert physicians. The following report reviews the diagnostic aspects and approach to the treatment of sarcoidosis.

Key words: sarcoidosis, diagnosis, treatment, corticosteroids.

Ведение пациентов с саркоидозом

Саркоидоз является системным гранулематозным заболеванием неизвестной этиологии, с возможностью поражения любых органов, в то же время преимущественно вовлекая легкие и корневые лимфатические узлы. Незнание этиологии, отсутствие высоко специфических тестов и значительное сходство с другими гранулематозными заболеваниями, существенно затрудняют установление диагноза. В последние десятилетия были внедрены новые радиологические и лабораторные методы исследования, призванные обеспечить не только точный диагноз, но и оценить активность, тяжесть и степень заболевания. Благодаря возможности болезни самоизлечиваться или иметь стабильное течение, лечение саркоидоза остается неоднозначной проблемой. Таким образом, диагностирование и лечение больных саркоидозом продолжает представлять трудности даже для опытных специалистов. В представленной статье проанализированы данные литературы касательно диагностики и лечения саркоидоза.

Ключевые слова: саркоидоз, диагностика, лечение, кортикостероиды.

Introduction

Sarcoidosis is a multi-systemic disorder whose cause is unknown. It commonly affects young and middle-aged adults, and is morphologically characterized by noncaseating epithelioid cell granulomas [1]. It often presents itself with bilateral hilar lymphadenopathy, pulmonary infiltration, and ocular and skin lesions.

Diagnosing sarcoidosis can be very challenging even for expert physicians, largely because of the lack of a diagnostic test for this disease, but also because of the multifaceted nature of the disease, that often leads to a lack recognition and misdiagnosis of the condition.

This report reviews sarcoidosis's clinical features, aspects of diagnosis, and treatment.

Diagnosis

An accurate diagnosis can be established when the following criteria are fulfilled: compatible clinico-radiological features supported by histological evidence of noncaseating epithelioid granulomas, and the exclusion of the known causes of granulomatous inflammation other than sarcoidosis [1]. Due to the large spectrum of other granulomatous diseases and the lack of a pathognomonic test, sarcoidosis is always a

diagnosis of exclusion. This is why these patients should be evaluated systemically, not only for establishing the diagnosis, but also for detecting other organs' involvement. Moreover, the evaluation should provide information about whether the disease is stable or presents signs of progression, and if the patient will benefit from the indicated treatment [1].

The recommended approach to all patients suspected of sarcoidosis is to conduct a number of screening tests (tab. 1) in order to assess the extent and the severity of the disease.

Table 1

Recommended initial evaluation of patients with sarcoidosis

1.	Comprehensive history (suggestive symptoms, family history, occupational/environmental exposure)
2.	Physical examination – looking for various organ involvement: lungs, eyes, skin, peripheral lymph nodes, heart, liver and spleen, neurological, etc
3.	Chest X-ray (postero-anterior and lateral view), if necessary pulmonary HRCT
4.	Pulmonary function tests: spirometry, lung volumes, DLCO

5.	Lab tests: CBC, blood calcium, liver enzymes (ALT, AST, alkaline phosphatase), blood urea, creatinine, ACE, ESR, urine analysis, 24 hours calcium excretion
6.	ECG (if any abnormality – investigate further with Holter ECG, EchoCG, cardiac MRI)
7.	Ophthalmologic examination (slit lamp and fundoscopic eye examination)
8.	Tuberculin test or IGRA, microscopy of the sputum for acid fast bacilli
9.	Fiberoptic bronchoscopy with mucosal, transbronchial biopsy, BAL for CD4/CD8 ratio
10.	Biopsy of extrapulmonary sites

HRCT – high resolution computerized tomography, DLCO – diffusion capacity for carbon monoxide, CBC – complete blood count, ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, ACE – angiotensin converting enzyme, ESR – erythrocyte sedimentation rate, ECG – electrocardiogram, MRI – magnetic resonance imaging, BAL – bronchoalveolar lavage.

Modified from Costabel U., Hunnighake G.W., Ando M., Baughman R., Cordier J.F., du Bois R., *et al.*, *ATS/ERS/ WASOG Statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 1999. 16: p. 149-173.

Clinical presentation

Due to its multi-systemic nature, sarcoidosis has a wide variety of clinical symptoms. Several studies have reported that 30-50% of patients are asymptomatic at presentation [2]. This explains why the disease comes into attention when abnormalities are detected on a chest X-ray during a routine screening examination. Among patients who present symptoms, 20-30% have non-specific symptoms such as: fatigue, low grade fever, night sweats, weight loss and arthralgias [3]. While other patients present organ related symptoms: clinical signs of cardiac involvement occurs in less than 5%, symptomatic neurosarcoidosis < 10%, skin disease – 25-33% (fig. 1), ocular lesions in 10-90% of the cases, pulmonary symptoms (dry cough, dyspnea, chest discomfort) – 33-50% [1].

Natural course

The course and prognosis of sarcoidosis depend on the mode of onset and the spectrum of organ involvement. A recent debut and early course of the condition is defined as acute sarcoidosis [4]. However, the disease that persists longer than 2 years is defined as chronic sarcoidosis [5], which is characterized by its insidious onset, involvement of extrapul-



Fig. 1. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Here is presented a wide variety of skin lesions caused by sarcoidosis: from simple isolated papules (A), to infiltrated extensive disfiguring plaques (B, C).

monary organs, and persistent or progressive pulmonary disease, which usually requires therapy [6].

However, there are standard clinical characteristics that have been found to play a consistent role in the prognosis of the disease. A good prognosis, is expected in presence of fever, erythema nodosum, and arthritis (Löfgren's syndrome) [7]. On the other hand, age > 40 years, african ethnicity, the presence of *lupus pernio*, chronic uveitis, splenomegaly, bone lesions, neurosarcoidosis and myocardial involvement are all suggestive of poor prognosis [1].

Most patients with sarcoidosis have remission within 3 years after diagnosis, which occurs either spontaneously or under treatment, with few or no consequences [8]. About one third of patients will have a stable chronic course, and a minority of them will show inexorable progression of the disease, leading to clinically significant organ impairment. Less than 5% of patients die from sarcoidosis due respiratory failure, cardiac or neurologic involvement [1].

Imaging

Chest X ray is the most widely used diagnostic tool. The chest radiograph is abnormal in more than 90% of sarcoidosis patients. In 50-85% of the cases symmetric hilar adenopathy is noted. Bilateral pulmonary infiltrates are seen in 25-60%, with a predilection for the upper lobes [9].

Several decades ago, a radiologic staging system for sarcoidosis has been proposed. It included 5 stages: stage 0 – no pulmonary lesions (in patients with extrathoracic involve-

ment), stage I – bilateral hilar adenopathy, stage II – bilateral hilar adenopathy and pulmonary infiltrates, stage III – pulmonary infiltrates, no adenopathy, and stage IV – pulmonary fibrosis. Radiological stages correlate with the severity of pulmonary dysfunction, and mortality rate [9]. These stages seem to have a predictive role in spontaneous remission rates. It was found that in stage I, spontaneous remission occurs in 60-90% of cases, in stage II 40-70%, in stage III – in 20% of patients, and stage IV, due to fibrosis, no remission [6]. This is very important information when considering the decision to initiate treatment.

HRCT is a more accurate and reliable imagistic method, it often reveals more disease that it can be interpreted on a chest X-ray. Commonly, the imagistic pattern that defines pulmonary sarcoidosis is represented by nodules distributed in a perilymphatic manner [10] (fig. 2).

The pattern of distribution, upper lung predominance and coexistence of mediastinal lymphadenopathy strongly indicate the presence of sarcoidosis, helping distinguishing it from other nodular lesions such as eosinophilic granuloma, miliary tuberculosis, or metastasis [11].

Typical HRCT lesions include: peribronchovascular thickening, perilymphatic nodules, upper and mid-zone predominance, symmetric hilar lymph node enlargement, fibrotic changes with traction bronchiectasis, and parenchymal distortion [12] (fig. 3: A, B). Although typical radiological lesions can easily be recognized, sarcoidosis can mimic a large variety of other lung diseases. Knowing its atypical features is

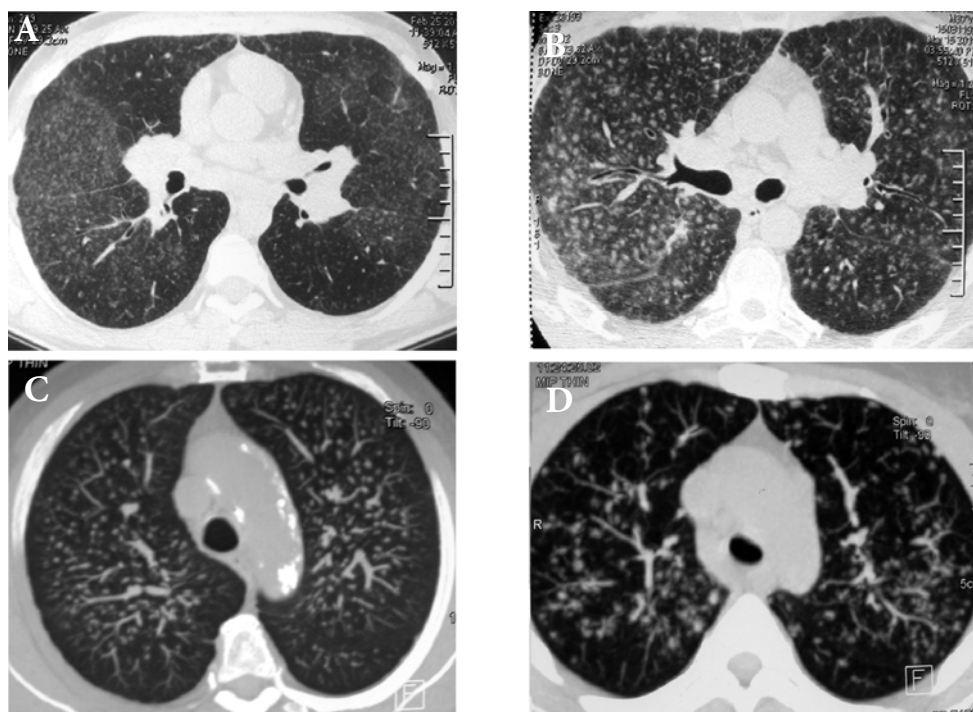


Fig. 2. HRCT appearance of pulmonary sarcoidosis. Nodules are the hallmark of sarcoidosis. They are typically distributed in a perilymphatic manner. HRCT can show a large variety of these nodules: from very fine, poorly defined nodules (A, B), accompanied by diffuse ground glass attenuation (A, B), to septal reticulation (arrows, B) and bilateral hilar adenopathy (A, B), to larger nodules with ill defined margins (C, D).

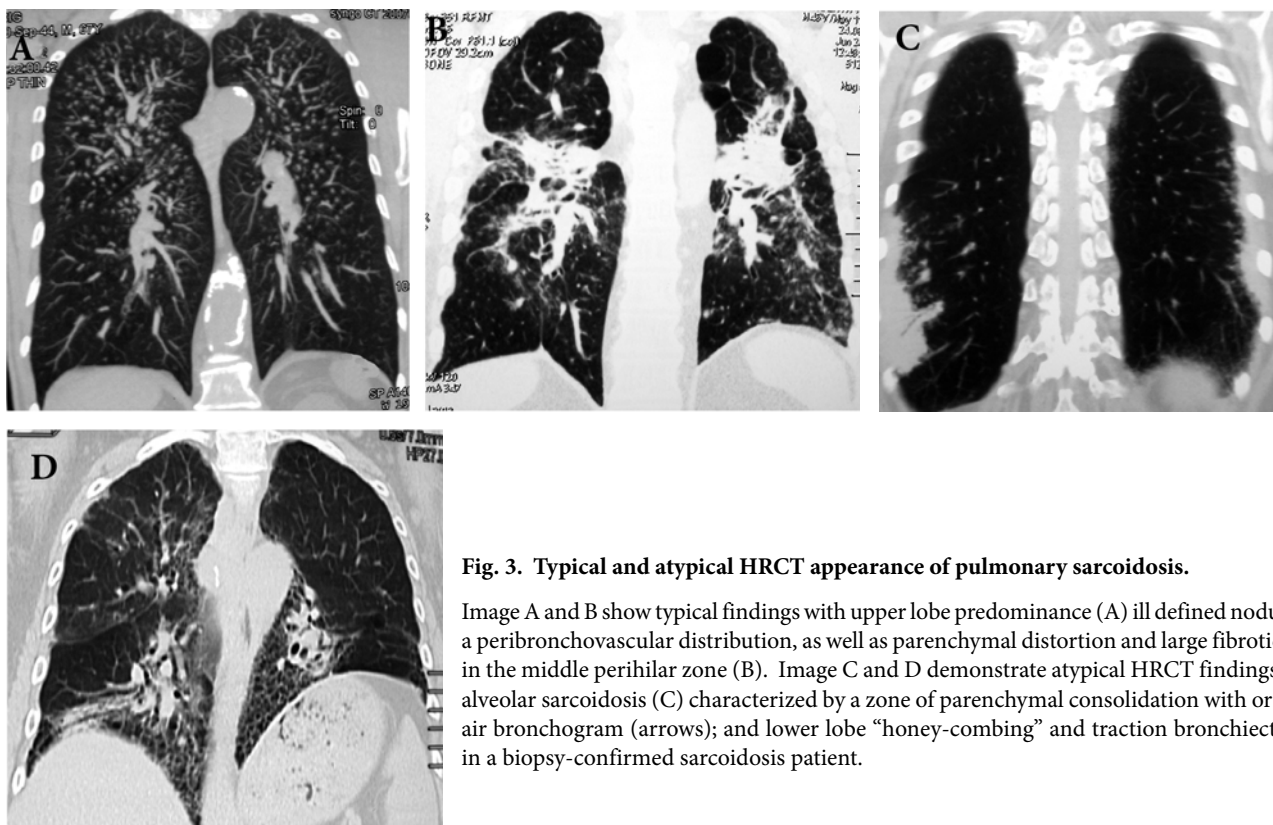


Fig. 3. Typical and atypical HRCT appearance of pulmonary sarcoidosis.

Image A and B show typical findings with upper lobe predominance (A) ill defined nodules with a peribronchovascular distribution, as well as parenchymal distortion and large fibrotic lesions in the middle perihilar zone (B). Image C and D demonstrate atypical HRCT findings such as alveolar sarcoidosis (C) characterized by a zone of parenchymal consolidation with or without air bronchogram (arrows); and lower lobe “honey-combing” and traction bronchiectasis (D) in a biopsy-confirmed sarcoidosis patient.

important for identifying sarcoidosis. Uncommon HRCT features include: pleural involvement, cavitation, patchy ground glass opacities, alveolar sarcoidosis, millitary pattern, unilateral disease, and aspergilloma [12] (fig. 3: C, D).

Although HRCT is superior to the chest X-ray in detecting pulmonary sarcoidotic lesions, there is insufficient evidence that CT has a clinical role in the management of pulmonary sarcoidosis [1].

MRI with gadolinium enhancement is another imaging technique particularly useful in detecting cardiac and neurological involvement [13].

Pulmonary function tests (PFT)

Often in sarcoidosis pulmonary function tests are within the lower limit of the normal range. *Winterbauer and colleagues* found a correlation between the radiological stage and abnormal PFT. Thus, in patients with no evidence of radiologic parenchymal lesions, the vital capacity, DLCO, and lung compliance are abnormal in 20-40% of cases. In contrast, in those with parenchymal radiological lesions, PFTs are abnormal in 50-70% of cases. The most severe pulmonary function impairment is registered in patients with stage IV sarcoidosis [14].

Although commonly thought of as a restrictive lung disease, airway obstruction has become a recognized feature of sarcoidosis in the past years. This phenomenon is explained by the involvement of the granulomatous endobronchial, or airway distortion from parenchymal disease, stenosis, or airway reactivity [15]. Depending on the case definition, airway obstruction from sarcoidosis has been reported in a broad range from 4 to 63% of cases [16]. *Viskum et al.* reported that

sarcoidosis patients with FEV1/FVC < 70% had increased mortality compared to those with FEV1/FVC ≥ 70% [17].

Bronchoalveolar lavage (BAL)

At the time of diagnosis, 90% of sarcoidosis patients show an increased number of lymphocytes found in the BAL fluid [18]. Most researchers agree that the BAL CD4/CD8 ratio > 3.5 shows high specificity for a sarcoidosis diagnosis (93-96%), although the sensitivity is low, 53-59% [19]. No parameter from the BAL cells profile is significant alone for the differentiation of other interstitial lung diseases, but a combination of them. Thus, if the BAL fluid analysis shows a normal or slightly elevated total cell count, with elevated number of lymphocytes, abnormal percentage of eosinophils and neutrophils, and no “foamy” alveolar macrophages or plasma cells – the most likely diagnosis is sarcoidosis [1].

Morphologic confirmation

Traditionally, a biopsy is needed for the definitive diagnosis of sarcoidosis [1]. However, certain clinical presentations are so specific for sarcoidosis, that the diagnosis can be accepted without a biopsy. Examples of these include Löfgren’s syndrome (fever, erythema nodosum, arthralgias, and bilateral hilar adenopathy), and Heerfordt’s syndrome (fever, parotid gland enlargement, facial palsy, and anterior uveitis) [1].

In all other cases, a biopsy specimen should be obtained from the involved organ that is most easily accessed, such as enlarged peripheral lymph nodes, skin, etc. Also, it is wise to select the least invasive method to confirm the suspected diagnosis.

Hilar lymph nodes and the lungs are the most frequent

affected organs in sarcoidosis [4]. This is why bronchoscopy and the biopsy techniques applied during this procedure are of great help in confirming the diagnosis. The endobronchial biopsy has a sensitivity of 40-60%. Supplemented by the transbronchial lung biopsy, the diagnostic yield is increased to 90%. Moreover, the addition of endobronchial ultrasound guidance increases the accuracy and success rate in the biopsy of mediastinal lymph nodes [9]. Of course, if none of these procedures are revealing, mediastinoscopy and surgical lung biopsy may be suggested.

Difficulties in establishing the diagnosis may arise if patients refuse biopsy, or if lung biopsy is considered to be a high risk. In these cases, clinical and radiological findings should be considered [1]. Researchers found that the reliability of these criteria is inversely correlated with the radiological stage. Thus, compatible clinical and radiological findings have a high accuracy in radiological stage I (98%), good diagnostic reliability in stage II (89%), and less reliable in stage III (52%) or stage 0 (23%) of sarcoidosis. Therefore, histological confirmation may not be needed in asymptomatic patients with symmetric hilar adenopathy. However, when hilar adenopathy is asymmetric, massive, or associated with large paratracheal enlargement, morphologic confirmation is strongly recommended [4].

Assessing disease activity and extent

Nowadays, there are several available techniques used for the evaluation of activity and stage of sarcoidosis. Nevertheless, clinical indices remain the cornerstone in evaluating disease activity and severity [1]. Thus, the presence of systemic symptoms such as uveitis, hypercalcemia, active skin lesions, enlarged parotid and salivary glands, enlarged liver and spleen, myocardial disease, neurosarcoidosis, and progressive respiratory symptoms, are indicative of activity of the disease [7].

A long list of biochemical studies have been proposed for activity evaluation. In practice, only a few of them have been assessed systematically. The most widely used biochemical marker is the serum angiotensin converting enzyme (ACE), which is produced by activated epithelioid cells and macrophages at sites of inflammation. This is why serum ACE level is thought to reflect the total body granuloma burden in sarcoidosis. However several studies suggest that its activity assessment's usefulness is questionable [20]. These researches showed no correlation of ACE levels with the disease activity in the lungs (intensity of lymphocytic alveolitis). Nevertheless, measuring ACE levels seems to be useful in monitoring the treatment effect, since increased serum ACE activity will reduce in a short time after the start of corticosteroid treatment [4].

More than 20 years ago it was stipulated that the quantification of BAL lymphocytes provide a sensitive and specific means of assessing the activity of the disease in the lungs, however it has little clinical application in patient care. Gallium scans have been valuable in detecting active granulomas, and fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) has proven to be even more accurate [21]. These two

techniques are useful tools not only in assessing activity, but, due to their high sensitivity in detecting the loci of inflammation, have also shown beneficial in looking at the extent of the disease. Of course, in terms of deciding whether to initiate treatment or not, assessing the extent and the severity of the disease becomes more important. However, in patients with radiological stage IV, with CT signs of pulmonary fibrosis, identifying the presence of residual active reversible lesions in a background of fibrosis provides valuable information that could serve as a guide for treatment [1].

Nevertheless, with the advanced imaging technology that is commonly nowadays available, in routine clinical practice, disease activity is assessed based on clinical findings: the mode of onset of the disease, the worsening or persistence of symptoms, the presence of skin lesions, progressive changes on chest radiographs, and pulmonary function tests [1].

Differential diagnosis

In most diseases, there is a morphological pattern that defines the condition, making a histological examination play the role of the ultimate investigation. Unfortunately, sarcoidosis is an exception. Sarcoidotic granulomas have no unique histological features to differentiate them from other granulomas, such as those from: tuberculosis, atypical mycobacteriosis, mycoplasma infections, fungal granuloma (aspergillosis, histoplasmosis, cryptococcosis, coccidioidomycosis, blastomycosis), drug reactions, aspiration of foreign material, hypersensitivity pneumonitis, pneumoconiosis (beryllium, aluminium, titanium), lymphocytic interstitial pneumonia, necrotizing sarcoid granulomatosis (NSG), pneumocystis carinii, Wegener's granulomatosis, lymphoma (especially in the lymph nodes), toxoplasmosis, etc. [1].

Exclusion of other causes of granulomatous inflammation requires special stains for acid-fast bacilli and fungi, as well as cultures for these organisms. The presence of necrotic lesions in the biopsy specimen requires further investigations for mycobacteria, fungi, other potential pathogens, and vasculitis [1].

Despite the imposing list of other granulomatous diseases, a chest X-ray demonstrating a bilateral hilaradenopathy will considerably reduce the list of differential diagnosis to sarcoidosis, lymphoma, tuberculosis, and fungal infections. Statistic data from a study conducted in USA revealed that 99,95% of patients with bilateral hilar adenopathy who underwent mediastinoscopy were diagnosed with sarcoidosis, 8 persons out of 33,000 with tuberculosis, 9 – with Hodgkin's lymphoma, and one with non-Hodgkin's disease [22]. Certainly, local investigations and adjustments upon the incidence of these diseases are needed, especially in tuberculosis high burden countries.

Treatment

Indications for treatment

Because the majority of patients with sarcoidosis will undergo spontaneous remission, indications for treatment remain a controversial subject. Moreover, due to considerable side effects of corticosteroids and higher relapse rates,

the initiation of systemic treatment should be done after a careful evaluation of compatible criteria.

There is a general rule that patients with potential dangerous diseases must be treated [1]. Although the indications for initiating treatment in cases of life threatening organ damage are more or less clear, there is much confusion about when to start treatment in pulmonary involvement. Due to high rates of spontaneous remission in earlier radiological stages, there is a common opinion not to treat asymptomatic patients with no or mild functional disturbances [1]. Instead, they should be followed-up at 6 months intervals for stage I, and every 3 months for the other stages [1, 4]. During the follow up period, patients who are worsening will be initiated for treatment immediately [1]. This way, patients who improved without treatment will be spared of corticosteroid's toxicity. Finally, there is no unanimous recommendation about patients who neither improve nor worsen during a period of 6 months of follow up. Some experts suggest they should be given a corticosteroid trial, or simply be monitored further [23].

Patients with excellent prognosis (Löfgren's syndrome) will be also closely observed, and will benefit, if necessary, from palliative treatment (NSAIDs for fever and arthralgias, bronchodilators and inhaled corticosteroids for cough and wheezing), or, in severe cases, short term systemic corticosteroids [23].

Regarding patients with symptomatic pulmonary disease with signs of clinical and radiological progression, most clinicians feel that they will require therapy [1], as well as do those who present severe pulmonary symptoms and pulmonary dysfunction [24]. Other candidates for systemic treatment are: asymptomatic patients with moderate to severe alterations of pulmonary function, most patients in stage III of sarcoidosis, and patients with stage IV with irreversible fibrosis and signs of co-existence of active alveolitis [1].

Inactive stage IV patients have shown to respond poorly to systemic corticosteroids, but the symptoms they commonly complain could be due to complications such as: bronchiectasis, haemoptysis, and aspergiloma, which are generally treated with antibiotics and antifungal agents [25]. Patients in stage IV with extensive fibrosis are candidates for lung transplantation [1].

In some cases, the pulmonary involvement is not severe enough to motivate the need for the initiation of treatment, but concomitant extrapulmonary disease can make it indicated. The decision to treat extrapulmonary sarcoidosis will be based on the organ involved and its degree of impairment, assessed by clinical and laboratory examinations [26]. Thus, cardiac involvement, neurosarcoidosis, eye lesions that are not responsive to local treatment, persistent renal impairment, hypercalcemia unresponsive to dietary measures, liver dysfunction with cholestatic symptoms, impaired synthetic function, or portal hypertension; splenomegaly with hypersplenism [26], diffuse or disfiguring skin lesions not responsive to topic treatment, chronic myopathy, weight loss, or severe fatigue [1, 4] will benefit from systemic corticosteroids.

Medication

Corticosteroids

Corticosteroids are the first-choice drugs in the treatment of sarcoidosis [24]. In mild cases, improvement can be reached by using only topic corticosteroids [1]. These include corticosteroid creams (e.g.: for isolated mild skin lesions), intralesional injections (for skin lesions, localized upper respiratory tract lesions), drops (in case of anterior uveitis), and sprays (for cough and wheezing) [26]. Systemic treatment is preferred to topical in treating refractory lesions and in the cases that were elucidated earlier in the *Indications for treatment* chapter.

Several studies performed in the past decades have reported that systemic corticosteroids improve symptoms, chest X-ray findings, and functional tests [27-29], although the fact that they are associated with a higher relapse rate within 2 years after treatment cessation [28, 30-32].

While the optimal doze and duration of treatment has not been standardized through randomized trials, treatment of pulmonary sarcoidosis is commonly initiated with a 0.5 mg/kg/day (20-40mg) prednisone or equivalent [33] for a period of 1-3 months. Cases of neurosarcoidosis and myocardial might need higher doses (1 mg/kg/day) [34, 35].

In cases of positive response after a reevaluation, the dose of corticosteroids should be slowly tapered to a daily maintenance dose of 5-10 mg, and continue treatment for at least 1 year [1]. Patients who failed to respond after a period of 3-6 months of treatment, tend to present a chronic evolution. These patients may need lifelong treatment of corticosteroid, administrated at the lowest effective dose [1].

Alternative treatment

Patients who require long term administration of corticosteroids, should benefit the treatment with corticosteroid sparing agents [1]. Usually they demonstrate a lower efficacy, and necessitate a longer period of administration to reach their maximum potency. More commonly, these drugs are used in combination with a low dose of corticosteroids [23].

Among cytotoxic agents, the most widely used are methotrexate and azathioprine. There are several studies where these drugs were used for chronic sarcoidosis, either alone or in combination with prednisone. They seem to be safe and efficient, although treatment with either azathioprine or methotrexate is associated with high relapse rates after discontinuation [36].

Antymalarial agents such as chloroquine and hidroxychloroquine have proved efficacy in disfiguring skin lesions (lupus pernio), in hypercalcemia and neurosarcoidosis [37]. Because of increased risk of retinopathy, chlorochine has a limited use, in contrast to hydroxychlorochine, which has not demonstrated such serious side-effects [38]. Moreover, hydroxychlorochine is preferred as treatment for diabetic patients with mild to moderate sarcoidosis, due to its positive effects in carbohydrate metabolism [39].

Recently, Infliximab, Thalidomide and Pentoxifylline have demonstrated some efficacy in various forms of treatment for sarcoidosis [4].

Follow up

As it was previously stated, patients with stage I sarcoidosis should be evaluated every 6 months, and every 2-3 months for all other stages [1]. Patients require evaluation for alterations in the physiologic function of the involved organs, in comparison with the initial investigation, [1]. New symptoms demand further investigations [1]. And of course, due to the toxicity of the drugs used for treatment, tests should be performed to assess any possible side effects.

After discontinuation of therapy, it is suggested that patients be monitored for a period of 3 years [1].

References

- Hunnighake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/ WASOG Statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999;16:149-173.
- Baughman RPTAS, Judson MA. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1885-1889.
- Drent MWRM, de Vries J. Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. *Eur Resp J.* 1999;13:718-722.
- Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir. J.* 2001;18(Suppl 32):56s-68s.
- Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med.* 1983;208:525-533.
- Judson MABRP, Thompson BW. Two year prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003;20:204-211.
- Mana J, Gomez-Vaquero C, Montero A, et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med.* 1999;107:240-245.
- Teirstein AMA. "End-Stage" Pulmonary Fibrosis in Sarcoidosis. *Mount Sinai Journal of Medicine.* 2009;76:30-36.
- Lynch JP, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 1997;18:755-785.
- Dawson WBMNL. High-resolution computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *Semin Ultrasound CT MR.* 1990;11:423-429.
- Takashi KHU, Kaori T, Shigeaki U, et al. Radiological Manifestations of sarcoidosis in various organs. *RadioGraphics.* 2004;24:87-104.
- Vagal ASSR, Meyer CA. Radiological manifestations of sarcoidosis. *Clinics in Dermatology.* 2007;25:312-325.
- Mana J. Magnetic resonance imaging and nuclear imaging in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2002;8:457-463.
- Winterbauer RHHJF. Use of pulmonary function tests in the management of sarcoidosis. *Chest.* 1980;78:640-647.
- Shorr AFTKG, Hnatiuk OW. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Chest.* 2001;120:881-886.
- Sharma OPJR. Airway obstruction in sarcoidosis. A study of 123 nonsmoking black American patients with sarcoidosis. *Chest.* 1988;94(2):343-346.
- Viskum KVJ. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J.* 1993;6:349-353.
- Yeager H Jr WM, Beekman JF. Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in the ACCESS study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005;22:147-153.
- Korosec PRM, Silar M, Kern I, et al. Deficiency of pulmonary Valpha24 Vbeta11 natural killer T cells in corticosteroid-naive sarcoidosis patients. *Respir Med.* 2010;104:571-577.
- Ziegenhagen MWRME, Schlaak M, Muller-Quernheim J. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2003;21:407-413.
- Teirstein ASMJ, Almeida O. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest.* 2007;132:1949-1953.
- Reich JMBMC, O'Connor EA, Edwards MJ. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis. *Chest.* 1998;113:147-153.
- Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis and approach to treatment. *Am J Med Sci.* 2008;335:26-33.
- Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chest.* 1999;115:1158-1165.
- Sharma OP. Pulmonary sarcoidosis: management. *J Postgrad Med.* 2002;48(2):135-141.
- Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(1):83-100.
- Sharma OP, Colp C, Williams MH Jr. Course of pulmonary sarcoidosis with and without corticosteroid therapy as determined by pulmonary function studies. *Am. J. Med.* 1966;41:541-551.
- Johns CJ, Zachary JB, Ball WC, Jr. A ten-year study of corticosteroid treatment of pulmonary sarcoidosis. *Johns Hopkins Med J.* 1974;134:271-283.
- Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long-term corticosteroid treatment. *Thorax.* 1996;51:238-247.
- Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis.* 1998;15:52-58.
- Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1994;149:893-898.
- Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relation of relapse to corticosteroid therapy. *Chest.* 1997;111:623-631.
- Baughman R, Lower E, Lynch J. Treatment modalities for sarcoidosis. *Clin. Pulm. Med.* 1994;1:223-231.
- Schulte W, Kirsten D, Drent M, et al. Cardiac involvement in sarcoidosis. *European Respiratory Journal Monograph.* 2005;32:130-149.
- Hoitsma E, Sharma OP. Neurosarcoidosis. *European Respiratory Journal Monograph.* 2005;10:164-187.
- Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 1995;155:846-851.
- Sharma OP. Effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine in treating selected patients with sarcoidosis with neurological involvement. *Arch Neurol.* 1998;55:1248-1254.
- Zic JA, Horowitz DH, Arzubiga C, et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine: review of the literature. *Arch Dermatol.* 1991;127:1034-1040.
- Quatraro A, Consoli G, Magno M, et al. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus: a new job for an old drug? *Ann Intern Med.* 1990;112:678-681.

Oportunități terapeutice în tratamentul hipertensiunii arteriale la copii

*N. Matraguna, O. Erohina, O. Gurduza, S. Cojocari, L. Bichir-Thoreac, L. Tanase

Department of Pediatric Cardiology, Institute of Cardiology, 20/1, N. Testemitsu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: naleamatragun@rambler.ru. Manuscript received September 17, 2012; revised December 15, 2012

Therapeutic opportunities in the treatment of arterial hypertension in children

Arterial hypertension is a major health problem in developed and developing countries, affecting approximately one billion people in the world and its evolution affects primarily younger people, by that representing a major public health problem due to its major complications. In the treatment of arterial hypertension in children, it is very important the non-medical treatment, knowing the fact that among other risk factors, obesity plays a huge role and also life style changes, which are the first choice for treatment. The possibilities to treat arterial hypertension in children are limited, despite the large numbers of drugs for the adult population and continuous progress in this direction. This article is a summary of literature sources, referring to non-medical and pharmacological treatment, evaluate the most important classes of drugs accepted and used in the treatment of arterial hypertension in children, allowing us to focus on the recently introduced drugs to treat arterial hypertension in children and teenagers.

Key words: arterial hypertension, treatment, children, non-medical treatment.

Терапевтические возможности лечения артериальной гипертензии у детей

Артериальная гипертензия является одной из основных проблем здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах. Поражает, примерно, один миллиард людей во всём мире, имеет на сегодняшний день тенденцию к уменьшению возрастной категории и представляет собой серьёзную проблему общественного здравоохранения в связи с её серьёзными осложнениями и возрастающей заболеваемостью. Исходя из того, что эссенциальная артериальная гипертензия является результатом ожирения, а также множества факторов риска, в лечении артериальной гипертензии у детей особое значение уделяется немедикаментозным методам, которые преследуют изменение стиля жизни, как метод первого выбора. Несмотря на то, что существует огромное множество антигипертензивных препаратов и существенный прогресс в контроле артериальной гипертензии у взрослого населения, возможности назначения лечения для детей ограничены. Данная статья представляет собой литературный обзор немедикаментозного и медикаментозного лечения артериальной гипертензии, что позволяет оценить наиболее важные классы современных медицинских препаратов, разрешённых для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, дети, немедикаментозное лечение.

Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) rămâne în continuare una dintre cele mai importante probleme, cu care se confruntă serviciile sănătății publice din toată lumea, datorită ratelor exuberante de morbiditate în populația de ansamblu, inclusiv în contingentul tânăr al populației [3, 8]. La nivel internațional, datorită diferențelor în ceea ce privește factorii genetici și de mediu, incidența variază de la țară la țară și de la regiune la regiune, diferite studii raportând o incidență a HTA între 1-5% la copii și până la 10% la adolescenți. Incidența în creștere a hipertensiunii arteriale este condiționată în mare parte de ponderea obezității, care în ultimul timp atinge pragul pandemiei la nivel mondial [1, 11]. Prevalența hipertensiunii arteriale la copii este de 1,8% până la 4,2% în Europa și de la 4,5% până la 13,8% în SUA. Totodată, prevalența la copiii obezi atinge rata de 11-30%. Obezitatea și hipertensiunea arterială sunt afecțiuni întâlnite la copii și adolescenți, cu creșterea frecvenței lor în ultimele decenii. Numeroase studii au arătat că obezitatea este asociată cu valori crescute ale tensiunii arteriale (TA) atât la adulți cât și la copii [18]. Datele publicate în 2011 asupra rezultatelor studiului efectuat de Zang și Wang în Shandog, China, pe un număr de 8568 de elevi cu vârste cuprinse între 7-18 ani, au arătat că valorile TA au crescut progresiv odată cu vârsta. Prevalența HTA (valori peste percentile 95 pentru vârstă și sex) a fost de 24,07% pentru băieți și 22,36% pentru fete, cu o prevalență a supraponderalității și obezității în cele două grupuri de 14,31% și 10,64% pentru băieți și 8,75% și

5,70% pentru fete. În studiul realizat de colaboratorii din Clinica de pediatrie „Alfred Rusescu”, București, care a inclus 4866 de copii cu vârste cuprinse între 3-17 ani, supraponderalitatea și obezitatea au fost prezente în proporție de 10,07%, respectiv 6,39% față de 17,03%, respectiv 21,22% în grupul persoanelor cu HTA [6, 11].

Hipertensiunea arterială primară nu este o entitate de sine stătătoare, mai multe mecanisme patogenice fiind implicate. În condiții experimentale, copiii normotensivi ai părinților hipertensivi pot prezenta răspunsuri fiziologice anormale similare cu cele ale părinților. Când sunt supuși stresului sau sarcinilor competitive, copiii adulților hipertensivi, ca și grup, răspund cu o creștere a ratei cardiace și a tensiunii arteriale mai mare, comparativ cu copiii părinților normotensivi. În mod similar, unii copii ai părinților hipertensivi pot excreta niveluri urinare mai crescute de metaboliți ai catecolaminelor sau pot răspunde la încărcarea cu sodiu, luând în greutate mai mult și prezentând presiuni sanguine mai mari, comparativ cu copiii fără un istoric familial de hipertensiune arterială. Numeroși investigatori au raportat existența unei corelații între TA a părinților și cea a copiilor, fiind raportată agregarea familială a HTA [13, 18].

Hipertensiunea arterială la copii poate fi un semn al unei patologii premergătoare sau poate fi primară. De asemenea, hipertensiunea arterială la copii poate fi asociată cu afectarea țintă de organ, fiind recunoscută și ca factor de risc pentru HTA și patologia cardiovasculară a adultului. Semnele și

simptomele HTA pot fi foarte subtile și nespecifice cum ar fi: cefalee, somn neliniștit, iritabilitate, anorexie și pierderea performanței școlare, în timp ce simptomele severe includ encefalopatie și convulsii. Însă de cele mai multe ori, copiii diagnosticați cu valori majorate de tensiune arterială sunt asimptomatici, fiind diagnosticați întâmplător în timpul controlului profilactic sau adresării la medic cu alte patologii [4, 9].

Complicațiile hipertensiunii arteriale duc la moarte prematură sau la dezvoltarea invalidității. Riscul de a dezvolta complicații cardiovasculare este cu atât mai mare, cu cât HTA se asociază și cu alți factori de risc cardiovascular, cum ar fi cei nutriționali și de mediu [10].

Hipertensiunea la copii rămâne de multe ori nediagnosticată, nu doar din cauza faptului că simptomele sunt puse pe seama altor afecțiuni, dar și din cauza că valorile tensiunii arteriale se modifică în funcție de vârstă. Studii epidemiologice au stabilit tabelele normative pentru tensiunea arterială la copii, bazate pe vârstă, sex și înălțime [3, 9].

În general, tensiunea arterială este considerată normală atunci, când valorile sistolice și diastolice sunt mai joase de percentila 90, corespunzătoare vârstei, greutateii și sexului copilului. Există o categorie specială a hipertensiunii arteriale numită prehipertensiune, fiind reprezentată de valori ale TA situate între percentilele 90 și 95, corespunzătoare vârstei, sexului, înălțimii sau peste 120/80 mm Hg la adolescent. Acești copii au nevoie de control permanent al tensiunii arteriale. Această clasificare a Comitetelor Naționale și Internaționale de Prevenție, Detecție și Tratament al Hipertensiunii Arteriale a fost creată pentru a alinia categoriile de copii cu cele de adulți. Hipertensiunea arterială de gradul I este diagnosticată dacă un copil are TA mai mare decât percentila 95, dar mai mică sau egală cu percentila 99 plus 5 mmHg (corelată cu vârsta, sexul și înălțimea copilului). Un copil este diagnosticat ca având hipertensiune arterială de gradul II dacă TA este mai mare decât percentila 99 plus 5 mmHg [2, 4, 9].

Realizarea unui diagnostic de hipertensiune la un copil sau adolescent, identifică un individ cu risc crescut pentru boala cardiovasculară cu debut, care necesită un tratament specific. Principalul obiectiv al tratamentului la pacientul hipertensiv este de a atinge reducerea maximă a riscului total pe termen lung, privind mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară. Aceasta presupune înlăturarea tuturor factorilor de risc reversibili identificați, inclusiv fumatul, dislipidemia, obezitatea și diabetul [2, 3, 11].

Opțiunile de tratament pentru copiii și adolescenții cu hipertensiune arterială sunt similare cu cele pentru adulți. Ca și la adulți, în tratamentul antihipertensiv trebuie să se țină cont nu numai de nivelul tensiunii arteriale, dar și de prezența factorilor de risc, deoarece tratamentul HTA la copii se bazează pe depistarea și înlăturarea factorilor de risc cu determinism hipertensiv. Scopul tratamentului hipertensiunii arteriale la copii este normalizarea tensiunii arteriale, care ar trebui să fie percentila 90 pentru vârstă, sex și talie, îmbunătățirea

calității vieții pacientului, prevenirea sau regresia schimbărilor în organele țintă, reducerea riscului complicațiilor și mortalității [1, 2].

Obiectivele tratamentului HTA la copii:

- ◆ La copiii cu cifre de tensiune arterială la limitele majore ale normei, nu se efectuează tratament medicamentos, se recomandă tratament non-farmacologic și observație clinică.
- ◆ La copilul sau adolescentul hipertensiv cu risc scăzut, se inițiază un tratament medicamentos doar atunci, când tratamentul nemedicamentos timp de 6-12 luni s-a încheiat cu un eșec.
- ◆ La copilul sau adolescentul cu HTA gr. I cu risc înalt sau HTA gr. II, tratamentul indicat este atât medicamentos cât și nemedicamentos.
- ◆ Înainte de indicarea tratamentului medicamentos, este obligatorie efectuarea monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale (MATA). Dacă MATA a relevat faptul că TA sistolică în timpul zilei sau pe parcursul nopții este > 50%, atunci este indispensabil tratamentul medicamentos. Alegerea tratamentului medicamentos se face individual, conform vârstei, comorbidităților: obezitate, diabet zaharat, hipertrofia ventriculară stângă, funcția renală ș. a. Tratamentul se începe cu un singur medicament pentru a reduce posibilele efecte adverse, cu doză minimală, care se va mări treptat. Dacă există un efect suficient antihipertensiv cu tolerabilitate bună, este recomandabil să se mărească doza de medicamente.
- ◆ La absența efectului antihipertensiv și tolerabilității bune se permite trecerea la alt medicament din altă clasă. Este recomandată prescrierea medicamentelor cu durată lungă de acțiune.
- ◆ Un eșec al monoterapiei poate duce la decizia de a indica mai multe combinații de medicamente, de preferință în doze mici.
- ◆ Evaluarea eficienței tratamentului antihipertensiv se efectuează după 8-12 săptămâni de la începerea tratamentului.
- ◆ Durata optimală a tratamentului medicamentos este determinată individual, în fiecare caz. Durata minimă a tratamentului medicamentos – 3 luni, de preferință – 6-12 luni.

În Statele Unite ale Americii a fost elaborat un program de educare națională a copiilor cu hipertensiune arterială care prevede: 1. scăderea în greutate; 2. exerciții fizice regulate; 3. modificarea dietei; 4. evitarea fumatului; 5. evitarea alcoolului. Deoarece copiii au o sănătate mai bună, rezerve fizice bune și obiceiuri dăunătoare mai puține decât la adulți, un efort considerabil este consacrat modificărilor stilului de viață al copiilor [10, 15]. Scăderea în greutate este cel mai important factor, care duce la reducerea tensiunii arteriale și previne rezistența la terapia medicamentoasă în viitor. Lipsa de antrenament fizic este un predictor puternic de mortalitate cardiovasculară, independent de tensiunea arterială și de alți factori de risc. Pentru a-și menține o stare bună de sănătate

(copiii > 5 ani și adolescenți), ar trebui timp de cel puțin 30 de minute pe zi, să practice o activitate moderată dinamic (aerobic) și mai mult de 30 de minute – de 3–4 zile pe săptămână. Exercițiile aerobice regulate (plimbări în aer curat cu durată de 20-30 min.) reduc tensiunea arterială sistolică cu 10 mm Hg. Exemple de activitate fizică moderată: mers rapid (3 km în 30 de min.), ciclism (8 km în 30 de min.), dansuri la un ritm rapid (durată 30 de min.), baschet (15-20 min.), volei (timp de 45 min.). Nu este recomandat efort fizic mare cu componentă statică (haltere, windsurfing, body-building, arm-restling). Exercițiile fizice regulate sunt eficiente pentru controlul greutateii și, de asemenea, ajută la îmbunătățirea stării generale de sănătate a sistemului cardiovascular. Din cercetări, s-a constatat că 40 de minute de activitate fizică moderată, de 3-5 ori pe săptămână, îmbunătățește sistemul cardiac și reduce TA la copiii obezi [4, 16].

Dietoterapia în tratamentul HTA la copii este o componentă necesară a tratamentului complex și are ca scop normalizarea tensiunii arteriale prin scăderea excitabilității sistemului nervos central, pentru a îmbunătăți starea funcțională a rinichilor și suprarenalelor și, astfel, normalizarea balanței hidrosaline și a tonusului vascular. Principalele abordări pentru constituirea aportului alimentar constau în asigurarea necesităților fiziologice ale copiilor cu substanțe nutritive esențiale și de energie: proteine, grăsimi și carbohidrați, în funcție de vârstă. O compoziție optimă este dieta bogată în grăsimi, cu restricție de grăsimi saturate, cu conținut de grăsimi vegetale de cel puțin 30% din conținutul total de grăsimi în dietă, raportul optim de ω -3 și ω -6 a acizilor grași nesaturați. Restricția de sodiu poate avea un efect antihipertensiv mai mare, dacă este combinată cu alte indicații dietetice și poate permite reducerea dozelor și a numărului de medicamente antihipertensive, folosite pentru controlul tensiunii arteriale. Modificarea dietei cu restricție de sare (< 5,0 g/zi), cu aportul crescut de potasiu și modelele de regim, bazate pe dieta DASH (o dietă bogată în fructe, legume și produse sărace în grăsimi cu un conținut redus de colesterol, precum și grăsimi saturate și totale) prin consumul crescut de fructe și legume proaspete, încurajează obiceiurile alimentare sănătoase, care oferă posibilitatea de a prelungi durata de viață [11, 13].

Până nu demult, nici un medicament antihipertensiv nu a fost licențiat pentru utilizarea la copii sau adolescenți. Efortul OMS a stimulat autoritățile europene să conștientizeze faptul că copiii au și ei dreptul de a fi tratați cu medicamente autorizate. În prezent, în tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți se folosesc cinci grupuri majore de medicamente antihipertensive: 1) inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; 2) antagoniștii receptorilor de angiotensină; 3) β -blocante; 4) antagoniști de calciu; 5) diuretice [9].

Este rezonabil, ca tratamentul la copii să fie început cu un singur medicament administrat la o doză mică, astfel, să se poată evita căderea rapidă a TA. Rezultatul tratamentului trebuie să fie așteptat după câteva săptămâni, de obicei 4-8. Atunci când cifrele TA nu se micșorează, ar trebui să fie mărită doza și, când nivelurile TA nu răspund adecvat sau

apar reacții adverse, este recomandată schimbarea medicamentului antihipertensiv. Această procedură permite ca pacientul să găsească cel mai bun răspuns al organismului la medicament, în parametrii unei toleranțe adecvate. De obicei însă, rezultatul în monoterapie nu este suficient, așa încât se recomandă terapia combinată. Un compendiu recent al 27 de studii pediatrice au comparat reducerea TA cu IEC (10,7/8,1 mm Hg), ARA (10,5/6,9 mm Hg) și antagoniștii de calciu (9,3/7,2 mm Hg) [1, 9].

Cele mai multe date de farmacocinetică a medicamentelor antihipertensive au provenit de la studiile pentru adulți. Cu realizarea de Food and Drug Administration a actului de modernizare în 1997, a existat un progres în domeniul studiilor farmaceutice de evaluare la copii. Acest lucru a fost întărit de compania "Celor mai bune medicamente pentru copii", actul 2002, urmat de Actul capitalului propriu de cercetare în pediatrie, 2003, cu toate cerințele pentru includerea medicamentelor în tratamentul copiilor [9].

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I prezintă un grup de medicamente de primă linie folosite în tratamentul hipertensiunii arteriale. Primii inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA) au fost izolați din veninul de șarpe de către Ferreira (1970) și Ondetti (1971). În 1977, colectivele conduse de Cushman și Ondetti, au reușit să sintetizeze primul IECA activ pe cale orală captoprilul. De atunci și până în prezent, au fost sintetizate cel puțin 16 blocante ale enzimei de conversie. IECA constituie un grup de antihipertensive, care își datorează efectul, în esență, prin blocarea transformării angiotensinei I în angiotensina II (activă), ca urmare a inhibării enzimei care catalizează această reacție biochimică. Angiotensina II produce vasoconstricție arterială și activarea sistemului renin-angiotensină, producând reabsorbție de sare și apă la nivelul tubilor distali, mediate de aldosteron. Angiotensina II stimulează, de asemenea, sistemul nervos simpatic și are un efect inotrop direct asupra cordului. Bradikina produce vasodilatație prin efecte mediate de prostaglandine asupra celulelor endoteliale. IEC previn conversia angiotensinei I în angiotensină II, ceea ce reduce vasoconstricția arterială și retenția de sare și de apă, facilitată prin stimularea eliberării de aldosteron de către angiotensina II și cu degradarea redusă a bradikininei [3, 5].

Scăderea tensiunii, realizată de IECA, se datorează: 1) inhibării conversiei angiotensinei I circulante în angiotensină II; 2) producerii vasodilatației renale și creșterii natriurezei; 3) reducerii secreției de aldosteron; 4) inactivării moderate a bradikininelor; 5) inhibării formării locale în țesuturi și miocard a angiotensinei II; 6) creșterea sensibilității la insulină [3].

Captopril

Este rapid absorbit, dar biodisponibilitatea sa este redusă odată cu aportul alimentar. Atinge un maxim al concentrației după o oră și are un timp de înjumătățire scurt. Se absoarbe bine *per os*. Trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte de masă. Poate fi administrat pentru început într-o doză

scăzută, care apoi poate fi crescută în funcție de necesitățile și toleranța pacientului [3].

Enalapril

Ajută la controlul TA și a proteinuriei. Scade rata fluxului pulmonar/sistemic în cadrul cateterismului și crește fluxul sanguin sistemic la pacienții cu rezistență pulmonară scăzută. Are efecte clinice favorabile când este administrat pentru perioade îndelungate. Ajută la prevenția pierderii potasiului în tubii distali. Conservează potasiul în organism, așa încât este necesară o mai mică suplimentare a acestui element *per os* [5].

Lizinopril

Este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale și renovasculare. Poate fi utilizat singur sau în asociație cu alți agenți antihipertensivi [5].

Fozinopril

Inhibitor competitiv al enzimei de conversie a angiotensinei. Previne conversia angiotensinei I în angiotensină II, un vasoconstrictor puternic, ceea ce duce la creșterea nivelurilor de renină plasmatică și o reducere a secreției de aldosteron. Reduce presiunea intraglomerulară și filtrarea glomerulară a proteinelor, prin scăderea constricției arteriolelor eferente [7]. Datele de siguranță și eficacitate sunt disponibile pentru cea mai mare parte din IEC. Captoprilul a fost intens studiat la copii. Eficacitatea sa este confirmată, însă medicamentul are o durată scurtă de acțiune. Deoarece trebuie administrat de 2-3 ori pe zi, a fost înlocuit cu IECA de durată mai lungă [3, 14].

Unii dintre aceștia au fost recent studiați pe copii. Eficacitatea rezultatelor placebo a fost constatată pentru enalapril, lizinopril, fozinopril, în timp ce studiile farmacocinetice au fost efectuate pe enalapril, lizinopril și qinapril. Trialurile pentru enalapril și lizinopril au stabilit minimum eficacitate la doza de 0,08 mg/kg pe zi, însă doze de 0,6 mg/kg au fost bine tolerate. Aceste medicamente au fost studiate în formă de suspensie. Fosinoprilul este recomandat numai pentru copiii cu greutatea ≥ 50 kg [7]. Ramipril a fost studiat la copiii cu boală renală cronică și la cei cu hipertensiune arterială esențială, doza a fost redusă de la 2,5 mg/m² până la 6 mg/m² zilnic. La doza de 6 mg/m² zilnic, a fost corijată TA la copiii cu grad sever de HTA, la boli cronice renale cu proteinuria masivă. Enalapril și lizinopril produc scăderea tensiunii arteriale dependente de doză. Doza minimă de eficacitate a fost de la 0,08 mg / kg/zi până la 0,6 mg/kg corp/zi și au fost bine tolerate.

Cele mai frecvente efecte secundare, asociate cu IECA, includ hipotensiune arterială, tuse, hiperpotasemie și creatinina crescută. Monitorizarea electroliților serici și a creatininei este recomandată odată cu inițierea tratamentului. Alte reacții adverse includ edem angioneurotic, cefalee, anemie, tahicardie, vertij, dispnee, erupții cutanate și leucopenie [1, 19]. Un studiu a constatat că copiii între 2-16 ani, cărora li s-a administrat enalapril sau captopril, au dezvoltat hipersegmentația neutrofilică. Un studiu retrospectiv pe lizinopril nu a găsit nici un efect advers asupra creșterii specifice vârstei, în comparație cu alte preparate ale acestui grup [3, 11, 16].

Antagoniștii receptorilor de angiotensină (ARA)

Mai multe studii au demonstrat eficacitatea ARA în tratamentul hipertensiunii arteriale la copii. Într-o analiză sistematică irbesartan, candesartan, lozartan reduc TAS și TAd cu 10,5 mm Hg și, respectiv, 6,9 mm Hg. Ele scad proteinuria cu peste 50%. Lozartan reduce TAd într-un mod dependent de doză, astfel doza de 0,75 mg/kg/zi până la 1,44 mg/kg corp/zi a fost bine tolerată. Un studiu mic realizat pe irbesartan a indicat faptul că doze mici, cum ar fi cea de 75-150 mg/zi, au fost eficiente în tratamentul hipertensiunii arteriale, dar un studiu ulterior la copiii cu vârsta cuprinsă între 6-16 ani, nu a reușit să prezinte efect antihipertensiv semnificativ [3, 15].

Un studiu de evaluare a eficacității și siguranței Olmesartanului în HTA la copii (AESOP), a inclus două grupuri de copii cu vârsta de 6-16 ani, supravegheate timp de 3 săptămâni, și care administrau doze mici (2,5-5 mg) și doze mari (20-40 mg) de Olmesartan pe zi. Ambele grupuri au demonstrat reduceri semnificative statistice ale TAS și TAd, dar mult mai semnificative în grupul care a administrat doze mari [3]. Valsartanul a demonstrat eficacitatea în reducerea tensiunii arteriale la copiii cu vârsta de 1-5 ani. În timpul acestui studiu efectuat în patru faze, timp de 52 de săptămâni, copiii au fost divizați în 3 grupuri dependente de doze mici, medii sau doze mari de valsartan. Valsartanul a redus în mod semnificativ TAS și TAd în toate grupurile de dozare, indiferent de rasă sau de greutate. În timpul fazei de început, participanții au administrat valsartan în monoterapie sau în asociere cu hidroclorotiazida. Până la sfârșitul perioadei, mai mult de 75% au atins o TAS mai puțin de 95 percentile [12]. Telmisartanul la doze de 1-2 mg/kg a produs reduceri semnificative ale TAS la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 până la < 18 ani [20].

În general, ARA sunt bine tolerate. Reacțiile adverse raportate includ tuse, rinită, infecții urinare și gastrointestinale, cefalee, amețeli, oboseală, anemie și hiperpotasemie. Alte reacții adverse raportate includ erupție cutanată și prurit, hipertrigliceridemie, edem, leucopenie și trombocitopenie [16].

Antagoniștii de calciu

Aceștia inhibă influxul de calciu extracelular în membrana celulară a musculaturii netede, prin blocarea canalelor de calciu. Acest lucru duce la reducerea contractilității și a tonusului musculaturii netede a arteriolelor, într-un mod dependent de doză. Dihidropiridinele sunt larg utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la copii, datorită selectivității relative a acestora asupra musculaturii netede a arteriolelor. Acest grup include amlodipina, isradipina și nifedipina. Cele non-dihidropiridine, o altă clasă a antagoniștilor de calciu, includ verapamil și diltiazem, au o mai mare afinitate pentru celulele cardiace, reducând astfel contractilitatea și conducerea de la nodul sinusal la nodul atrioventricular cu creșterea ratei de filtrare glomerulară și a fluxului sanguin renal. Non-dihidropiridinele sunt rar folosite pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la copii și adolescenți din cauza efectelor lor asupra funcției cardiace [20].

Mai multe studii au cercetat eficacitatea amlodipinei în

tratamentul hipertensiunii arteriale la copii. Într-un studiu, doze de 0,06-0,34 mg/kg/zi au redus în mod eficient TAs la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani [9]. Într-un alt studiu prospectiv, eficacitatea amlodipinei a fost studiată la 21 de copii cu doze administrate în funcție de greutate: 5 mg/kg/zi pentru copii > 70 kg; 2,5 mg/kg pentru copiii cu greutatea de 50-70 kg și 0,05 mg/kg pentru copiii < 50 kg. Administrarea s-a efectuat o dată pe zi, astfel 16 copii cu hipertensiune arterială primară au ajuns la TA cu percentila < 95 pentru vârstă, greutate și gen [20].

Durata lungă de acțiune a nifedipinei ar putea fi o opțiune de tratament la copiii mai mari. Nicardipina este similară cu nifedipina, cu excepția că nu afectează funcția cardiacă. De obicei, nicardipina și isradipina sunt administrate în perfuzie intravenoasă din cauza timpului scurt de înjumătățire. Ele pot fi utilizate în criza hipertensivă. O doză medie de nicardipină de $1,8 \pm 1,0 \mu\text{g/kg/min}$ realizează scăderea TAs cu 16% și TAd în 23% și o creștere de 7% a frecvenței cardiace la $2,7 \pm 2,1$ ore după administrare [17].

Isradipina a fost administrată pe cale orală la 12 copii, pe o perioadă de trei ani. Dozele inițiale au fost 0,1 mg/kg pentru toți copiii și au crescut la fiecare 3-6 doze până la reducerea TAs și TAd cu două deviații standard pentru vârsta lor. Administrarea s-a efectuat la fiecare 6 sau 8 ore. TAs a fost redusă cu 20% și TAd cu 28% de la parametrii inițiali, la doze de $0,6 \pm 0,3 \text{ mg/kg/zi}$ [24]. Cele mai frecvente efecte secundare adverse ale antagoniștilor de calciu includ edem periferic, amețeli, înroșirea feței, greață, cefalee și hipotensiune arterială ortostatică. Alte evenimente adverse raportate includ hiperplazia gingivală, dureri în piept, greață, vome și tahicardie reflexă determinată de nifedipină. Efecte adverse se întâlnesc mai frecvent la folosirea dozelor mari de medicamente [17].

β -blocante (BB)

Acestea reprezintă un grup de preparate antihipertensive, care reduc efectul catecolaminelor endogene asupra beta-receptorilor. Există trei tipuri de beta-receptori: β_1 , β_2 , β_3 . β_1 -receptorii se găsesc, în principal, în inimă și rinichi, β_2 -receptorii sunt situați în mai multe zone, în special în plămâni, musculatura netedă vasculară și mușchii scheletici, iar β_3 -receptorii sunt situați în țesutul adipos. În general, β -blocantele blochează competitiv β_1 și β_2 -receptorii, în dependență de selectivitatea medicamentelor. Aceste medicamente au mai multe caracteristici, inclusiv cardioselectivitate, activitate asupra α -receptorilor, proprietăți hidrofile și lipofile și activitate intrinsecă simpatomimetică. Evaluarea acestor proprietăți poate fi utilă în selectarea adecvată a β -blocantelor pentru utilizarea individuală [4, 8]. Există studii limitate de evaluare a β -blocantelor la copii. În plus, variabilitatea de proprietăți farmacologice ale medicamentelor din acest grup și caracteristicile fiecărui medicament, influențează selecția de medicamente. Există câteva studii de evaluare a propranololului ca agent antihipertensiv la copii. Acesta a fost folosit pentru tratamentul hipertensiunii arteriale de durată, studiile fiind efectuate la copii normotensivi cu boli

cardiace sau în hipertensiune portală cu doze de 1-6 mg/kg/zi. Atenololul, metoprololul, bisoprololul sunt antagoniști beta adrenergici cardioselectivi. Atenololul este un antagonist selectiv β_1 -adrenergic, care poate fi administrat o dată pe zi, cu dozele recomandate de 1-2 mg/kg/zi [20].

Metoprolol succinat a fost studiat în două etape, timp de 4 săptămâni de tratament și o perioadă de întreținere timp de 52 de săptămâni, la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani. Metoprololul este un preparat cardioselectiv, dar nu are activitate intrinsecă simpatomimetică. Cea mai mare reducere a TAs s-a realizat la o doză de 1 mg/kg și pentru TAd la 2 mg/kg, comparativ cu placebo. Rezultatele au fost observate, independent de vârstă, rasă sau gen. Mai mulți copii supraponderali au avut un răspuns bine tolerat. Bisoprolol fumarat a fost studiat în asociere cu hidroclorotiazida (HCT) la copii cu vârsta de 6-17 ani. Grupul, care a administrat β_1 -blocant în combinație cu diureticul tiazid, a realizat o reducere de 6,8% a TAs și TAd de 8,5%. Efectele secundare, care pot fi atribuite propranololului, includ bradicardie, hipoglicemie, anorexie, exacerbări de astm și tulburări de conducere. Printre efectele secundare ale metoprololului și bisoprololului ar fi cefaleea, oboseala, infecții ale tractului respirator superior, tuse, diaree. Labetalol poate produce hipotensiune arterială ortostatică și sincopă, din cauza reducerii rezistenței vasculare periferice [1, 6].

Diuretice tiazide

Acestea inhibă reabsorbția sodiului în tubii distali, crescând excreția de sodiu a ionilor de hidrogen și potasiu. Diureticele tiazidice sunt eficiente în tratarea hipertensiunii arteriale de etiologie variată. Efectul lor primar este de a diminua reabsorbția sodiului. Ele par, de asemenea, să reducă sensibilitatea vaselor sangvine la substanțele vasopresoare circulante. La toți pacienții, tratați cu diuretice, trebuie monitorizate nivelurile serice ale electroliților. Medicamentele din această clasă includ hidroclorotiazida și clortalidona.

Hidroclorotiazida

Inhibă reabsorbția sodiului în tubii distali, cauzând o excreție crescută de sodiu și apă, precum și de ioni de potasiu și hidrogen. Doze pediatrice: 1-2 mg/zi *per os*, în 2-3 prize.

Clortalidona

Inhibă reabsorbția sodiului în tubii distali, cauzând o excreție crescută de sodiu și apă precum și de ioni de potasiu și hidrogen. Doze pediatrice la copiii cu greutatea sub 10 kg, 5 mg/kg o dată la 2 zile; la copiii mai mari – până la 5 ani: ½ comprimat, peste 5 ani: ½-1 comprimat o dată la 2 zile. Există un studiu mic, care examinează utilizarea de diuretice în hipertensiunea arterială esențială la copii. Într-un studiu de 12 copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 15 ani, care implică clortalidona, au avut loc scăderi semnificative ale TAs și TAd. Hidroclorotiazida în doze mari (50-100 mg), comparativ cu clortalidona îmbunătățește TA în rândul adolescenților. Ele se utilizează în combinație cu alte medicamente deoarece în monoterapie nu au reușit să atingă nivelul dorit al TA. Ele sunt recomandate, în special, pentru adolescenți, în combinație medicamentoasă [10, 11]. Frecvente reacții adverse ale

diureticelor se referă la efectele acestora asupra echilibrului electrolitic și al electroliților serici. Hipopotasemie, hipotensiune arterială, anorexie, greață și vomă, pancreatită, și niveluri ridicate de acid uric au fost raportate, precum și efecte ototoxice [2, 5].

Tabelul 1

Medicamente utilizate în tratamentul HTA la copii

Clasa	Medicamentul	Doza
Diuretice	Amilorid	0,4-0,6 mg/kg/zi
Furosemid		0,5-2 mg/kg
Hidroclortiazidă		0,5-1 mg/kg/zi
Spironolactonă		1 mg/kg/zi
Beta-blocante	Atenolol	0,5-1 mg/kg/zi
Metoprolol		0,5-1 mg/kg/zi
Propranolol		1 mg/kg/zi
Amlodipină		0,06-0,3 mg/kg/zi
Felodipină		2,5 mg/kg/zi
Nifedipină		0,25-0,5 mg/kg/zi
Blocanții canalelor de calciu	Amlodipină	0,06-0,3 mg/kg/zi
	Felodipină	2,5 mg/kg/zi
	Nifedipină	0,25-0,5 mg/kg/zi
Inhibitorii enzimei de conversie a Angiotensinei	Captopril	0,3-0,5 mg/kg/per doza
	Enalapril	0,08-0,6 mg/kg/zi
	Fosinopril	0,1-0,6 mg/kg/zi
Lisinopril		0,08-0,6 mg/zi
Ramipril		2,5-6 mg/kg/zi
Blocanții receptorilor angiotensinici	Candesartan	0,16-0,5 mg/kg/zi
	Irbesartan	75-150 mg/zi
Valsartan	Lozartan	0,75-1,44 mg/kg/zi
		2 mg/kg/zi

În pofida faptului, că majoritatea medicamentelor antihipertensive administrate la populația adultă se utilizează la copii, date certe privind siguranța, eficacitatea și efectele adverse ale celor mai mulți agenți antihipertensivi, nu sunt accesibile pentru populația pediatrică, acestea fiind extrapolate din studiile clinice pentru adulți sau sunt limitate la opinia experților, astfel acest subiect rămâne deschis cercetătorilor.

References

- Lurbeab Empar, Cifkovic Renata, Cruickshank Kennedy J, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. 2009.
- Feld L, Corey H. Hypertension in childhood. *Pediatr Rev.* 2007;28:283-98.
- Flynn JT, Meyers KE, Neto JP, et al. Pediatric Valsartan Study Group. Efficacy and safety of the angiotensin receptor blocker valsartan in children with hypertension aged 1 to 5 years. *Hypertension.* 2008;52:222-228.
- Garin E, Araya C. Treatment of systemic hypertension in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:600-4.
- Hogg RJ, Delucchi A, Sakihara G, et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of lisinopril in pediatric patients with hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:695-701.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217-223.
- Li J, Berezny K, Kilaru R, et al. Is the extrapolated adult dose of fosinopril safe and effective in treating hypertensive children. *Hypertension.* 2004;44:289-93.
- Lurbe E. Hypertension and target organ damage in children and adolescents. *J Hypertens.* 2007;25:1998-2000.
- Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank J, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Hypertens.* 2009;27:1719-42.
- Lowey D. Antihypertensive Agents: Mechanisms of action, safety profiles, and current uses in children. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2001;62:298-313.
- Mancia G, Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. In: Black HR, Elliott WJ, editors. Hypertension. A companion to Braunwald's Heart diseases. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007;571-57.
- Meyers K, Behar B. Valsartan use in pediatric hypertension. *Future Cardiol.* 2011;7(2):151-9.
- Pastucha D, Talafa V, Jana Malincikova, et al. Obesity, hypertension and insulin resistance in childhood – a pilot study, biomed pap med fac univ palacky olomouc czech repub. *Journal of human hypertension.* 2010;154(1):77-82, 652-658.
- Raes A, Malfait F, Van Aken S, et al. Lisinopril in paediatric medicine: a retrospective chart review of long-term treatment in children. *Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2007;8(1):3-12.
- Seikaly M, Bahlawan-Seikaly S. Strategies of treatment of pediatric hypertension. *J Med Liban.* 2010;58(3):161-6.
- Silverstein DM, Champoux E, Aviles DH, et al. Treatment of primary and secondary hypertension in children. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:820-827.
- Strauser L, Groshong T, Tobias J. Initial experience with isradipine for the treatment of hypertension in children. *South Med J.* 2000;93(3):287-93.
- Thompson DR, Obarzanek E, Franko DL, et al. Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatrics.* 2007;150(1):18-25.
- Tocci G, Volpe M. Olmesartan medoxomil for the treatment of hypertension in children and adolescents. *Vascular Health and Risk Management.* 2011;7:177-81.
- Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens.* 2009;27:923-934.

Probleme nesoluționate ale managementului durerii perioperatorii

A. Belii

Valeriu Ghereg Department of Anesthesiology and Intensive Care

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

Corresponding author: adrian_belai@hotmail.com. Manuscript received December 19, 2012; revised February 15, 2013

Unresolved issues of perioperative pain management

The following issues were synthesized from literature following unresolved issues of postoperative pain management: 1. controversies of balanced analgesia; 2. persistent postsurgical pain; 3. opioid-induced secondary hyperalgesia; 4. quantitative sensorial testing and postoperative pain; 5. prophylactic antihyperalgesic medication; 6. possible associations between opioid analgesics for pain relief; 7. regional analgesia and cancer recurrence; 8. induced pain; 9. new organizational issues in perioperative pain management. The current state of the aforementioned issues was described and, also, their research perspectives. Although perioperative pain management seems to be a banality, it remains a topic of intense and multidisciplinary research. There are still many unknown and controversial issues that await resolution.

Key words: pain, perioperative, management, controversies.

Нерешенные вопросы менеджмента периоперационной боли

В статье проведен обзор новейших данных научной литературы, где были синтезированы и представлены следующие нерешенные вопросы периоперационного обезболивания: 1. противоречия в мультимодальной анальгезии; 2. хронические послеоперационные боли; 3. вторичная опиоидная гипералгезия; 4. количественное сенсорное тестирование и послеоперационные боли; 5. профилактическая антигиперальгетическая терапия; 6. комбинирование опиоидных анальгетиков для облегчения боли; 7. региональное обезболивание и рецидивирование рака; 8. индуцированная боль; 9. новые организационные вопросы в периоперационном управлении болью. Представлены также перспективные направления для дальнейших исследований перечисленных нерешенных вопросов. Несмотря на то, что лечение периоперационной боли кажется банальностью, она остается объектом интенсивных, междисциплинарных исследований. Есть еще много неизвестных и спорных вопросов, которые ждут своего решения.

Ключевые слова: боль, периоперационная, менеджмент, противоречия.

1. Controversele analgeziei balansate

În pofida marilor progrese făcute în înțelegerea mecanismelor durerii, în sinteza noilor medicamente și în elaborarea noilor tehnici de analgezie și de administrare a drogurilor, durerea perioperatorie rămâne o mare provocare terapeutică. Toate studiile, inclusiv cele autohtone, au raportat o calitate mediocră a managementului durerii perioperatorii [1, 2, 3].

Conceptul de analgezie balansată sau multimodală a fost lansat acum 20 de ani în scopul ameliorării calității combaterii durerii postoperatorii prin combinarea medicamentelor cu viză analgezică (analgezice, co-analgezice și para-analgezice) cu efect sinergic. Însă, există doar câteva studii prospective randomizate calitative, care au fost în stare să demonstreze reducerea morbidității și ameliorarea rezultatelor postoperatorii datorită abordării multimodale vs. unimodale în terapia durerii. Majoritatea studiilor, însă, nu au fost în stare să demonstreze rolul analgeziei în reducerea morbidității postoperatorii, fie din cauza design-ului defectuos al cercetării, fie din cauza înregistrării unor parametri inutili din punct de vedere practic [4].

Apoi, în majoritatea absolută a studiilor, atenția a fost focalizată asupra efectelor adverse ale analgezicelor opioide (depresia respiratorie, retenția urinară, sedarea, pruritul, hiperalgezia, constipația, greața), însă nu și asupra efectelor adverse ale celorlalte grupuri de medicamente cu viză analgezică (AINS, COX2i, ketamina, α 2-agoniștii, gabapentinozii etc.). Dar, relația beneficiu/risc sau cost/eficiență a asocierilor medicamentoase cu viză analgezică este foarte

dependentă de comorbiditățile pacientului, vârsta lui și tipul de chirurgie (de ex., AINS și sângerarea după tonzilectomie, neurochirurgie sau chirurgie vasculară etc.). Totuși, cea mai mare problemă a conceptului de analgezie balansată este rezistența neargumentată a corpului medical și celui administrativ față de implementarea sau aplicarea prevederilor ghidurilor și protocoalelor deja existente [3, 5].

Ghidurile actuale nu iau în considerație specificul caracteristicilor durerii și al efectelor adverse ale medicamentelor cu viză analgezică în funcție de tipul de intervenție și comorbiditățile pacientului din cauza lipsei evidenței științifice. Actualmente, aceste aspecte se documentează intens în câteva studii prospective multicentrice internaționale (PROSPECT, POST-OP PAIN și numit „PAIN OUT-euCPSP”, la ultimul participând și Republica Moldova, www.pain-out.eu și www.postoppain.org).

Rolul analgeziei multimodale în reducerea morbidității perioperatorii este, totuși, important, însă se revelează plenar doar în cadrul programelor de reabilitare postoperatorie accelerată, fiind necesară acumularea unei evidențe științifice exacte [5].

2. Durerea postoperatorie persistentă

Durerea postoperatorie persistentă (DPOP) este cea care durează mai mult de 3 luni de zile postoperatoriu și provoacă consecințe de ordin psihologic, socio-profesional și economic (IASP, 2008). Însă, circumstanțele aplicării acestei definiții rămân controversate. În lipsa unui consens, deocamdată se acceptă toate cele 3 scenarii posibile:

- 1) durere inexistentă preoperatoriu sau apărută cu foarte puțin timp înainte (de exemplu, cezariana, by-pass-ul coronarian, chirurgia toracică), unde DPOP nu va fi cauzată de complicațiile chirurgicale tardive, ci de eventuale leziuni ale nervilor;
- 2) durere prezentă preoperatoriu, dar fără legătură cu intervenția chirurgicală (de exemplu, lombalgia, artralgia, durerea după amputație), fiind întreținută de o inflamație de origine dublă, tisulară și neurogenă;
- 3) durere existentă preoperatoriu de mai mult timp, aflată în relație cu intervenția chirurgicală (de exemplu, tumoare, hernie, adenom de prostată), dar care se va agrava postoperatoriu, fiind întreținută prin mecanisme de origine mixtă – exces de nocicepție, inflamație, neuroplasticitate.

Cu toată eterogenitatea datelor, raportate în literatura de specialitate, prevalența globală a durerii postoperatorii persistente este estimată la 30%, din care 5-10% sunt cazuri cu DPOP severă. Anual, în Republica Moldova se efectuează cca 160000 de intervenții chirurgicale, deci, DPOP prezintă o adevărată problemă medico-socială [6, 7]. În pofida importanței acestei probleme, publicații referitoare la durerea postoperatorie persistentă au început să apară abia acum o decadă [8]. De atunci, au fost publicate cca 250 de articole de diferit tip la subiectul dat, însă majoritatea studiilor au fost fie limitate strict la o intervenție anumită, fie au studiat foarte superficial problema, fie nu au luat în seamă detaliile tehnicii operatorii. Deci, nu se poate afirma că există o bază științifică solidă referitoare la durerea postoperatorie persistentă [9].

DPOP este, în esență, o durere de tip neuropat. Din păcate, tratamentele existente nu sunt eficiente: cel mult 40-60% dintre pacienți obțin doar o reducere parțială a durerii [10]. Orice durere persistentă a fost cândva acută, însă anumiți factori de risc, factori genetici și contributivi, deocamdată foarte puțin studiați, duc la eșecul calmării durerii într-un timp rezonabil după intervenția chirurgicală. Unul din contribuitorii cei mai importanți pentru DPOP se suspectează a fi leziunea nervoasă intraoperatorie [11]. Totuși, numai leziunea nervoasă intraoperatorie singură nu este suficientă pentru a determina cronicizarea durerii; mai mult, în 50% din cazuri a fost demonstrată posibilitatea persistenței durerii și în lipsa leziunii nervoase (componentei neuropate) [12]. Cu toate că au fost identificați o serie de factori de risc de origine pre-, intra- și postoperatorie pentru DPOP nu este, deocamdată, stabilit rolul și maniabilitatea lor prin tratamente profilactice. Problema dată, de asemenea, se cercetează extensiv în cadrul mai multor studii prospective, multicentrice internaționale, la care participă și Republica Moldova (Grupul *Pain Out euCPSP Moldova*, N. Belii ș. a. 2011-2014) [7, 9-12].

3. Hiperalgezia secundară, opioid-indusă

Conform ultimelor actualizări (din 22 mai 2012) ale definițiilor din domeniul durerii, date de Comitetul Taxonomic al Asociației Internaționale pentru Studiul Durerii, hiperalgezia este o durere exagerată la stimuli dureroși normali. Prima observație că analgezicele opioide pot induce o reacție para-

doxală, de amplificare a durerii, a fost documentată în 1870 de C. Albutt. Cercetarea modernă, focalizată a fenomenului, a debutat abia la începutul anilor 2000, însă, nici până în prezent prevalența clinică a hiperalgeziei opioid-induse nu este cunoscută. Mecanismul molecular exact al fenomenului, de asemenea, nu este cunoscut, fiind prezentat extrem de diferit atât în literatura științifică medicală fundamentală, cât și în cea clinică [13, 14]. Se presupune, că hiperalgezia opioid-indusă este un fenomen neuro-biologic multifactorial, dependent de fenomenul de neuroplasticitate periferică, segmentară și centrală [14, 15].

Pe lângă sistemul opioid-ergic endogen, preponderent μ , un rol important îl joacă sistemul excitator glutamat-ergic prin intermediul receptorilor lui, NMDA și AMPA. În general, studiile reflectă o implicare mai importantă sau mai neînsemnată a numeroase sisteme mediatore (peptidul legat de gena calcitoninei CGRP, substanța P, $\alpha 2$ -AR, CIDN, COX, IL1, CCK, NK1, TPRV...), a sistemelor de semnalizare intracelulară (PKA, PKC) și a genelor de expresie imediată (c-FOS, c-JUN) și tardivă (trkB, BDNF, SP) [12-15].

Fenomenul de hiperalgezie opioid-indusă se manifestă și perioperatoriu, fiind descris după utilizarea intra-anestezică sau postoperatorie a tuturor analgezicelor opioide din arsenalul anestezic (remifentanil, fentanil, sufentanil, alfentanil, morfină, oxycodonă, metadonă etc.). Cu cât durata de interacțiune a opioidului cu receptorul lui este mai scurtă, cu atât intensitatea și probabilitatea instalării fenomenului este mai mare. O perfuzare de remifentanil de câteva minute poate induce fenomenul menționat.

Intervenția chirurgicală provoacă o durere de tip inflamator, care formează pericatricial o zonă de hiperalgezie primară (fiziologică, normală) și secundară, care reflectă sensitizarea la nivel medular și central. Extinderea peste o anumită limită a suprafeței de hiperalgezie secundară indică o tranziție spre o evoluție patologică a durerii acute – durerea postoperatorie persistentă. Împreună cu hiperalgezia opioid-indusă și o serie de factori de risc (deocamdată insuficient documentați), hiperalgezia secundară „garantează”, practic, în anumite circumstanțe, cronicizarea durerii postoperatorii [7, 16, 17].

4. Testarea senzorială cantitativă și durerea postoperatorie

Hiperalgezia postoperatorie este o realitate, care poate fi măsurată prin testare senzorială cantitativă (QST). QST constă în aplicarea unor stimuli nociceptivi standardizați, cu cuantificarea răspunsurilor la durere în condiții de laborator controlate. Însă, nu există, deocamdată, nici un consens referitor la valorile de referință normale sau patologice ale parametrilor înregistrați (variabilitate interindividuală substanțială), la aplicabilitatea datelor înregistrate în practica clinică sau în ghidarea unor măsuri profilactice sau terapeutice. În plus, durerea „naturală” poate fi diferită de cea „experimentală”. Totuși, studii recente au demonstrat potențialul și relevanța QST în multiple domenii ale managementului durerii [18]. Recent, rețeaua de cercetare a durerii neuropate din Germania (DFNS, 2010) a propus valorile de referință pentru unii

parametri senzoriali cantitativi pentru copii, adolescenți și adulți [19, 20].

Instrumentele utilizate în QST sunt: filamentele von Frey, rolele termice, termodele Peltier, camertoanele, discriminatoarele de sensibilitate, algezimetrele, perile și firele de celuloză. Cu ajutorul lor se pot aprecia pragurile de sensibilitate, de durere și de toleranță pentru diferite modalități senzoriale și descrie semiologia dereglărilor senzoriale pericatricale. În Republica Moldova, primele testări senzoriale cantitative experimentale au fost efectuate de către autor cu ajutorul unui algezimetru de construcție proprie (2005) pe voluntari sănătoși [21, 22] și, de asemenea, primele cartografieri senzoriale pericatricale postoperatorii cu filamente von Frey, perie și rolete termice pe pacienți operați în 2011-2012 [25].

Primele cercetări au demonstrat că hiperalgezia sau durerea preoperatorie expune bolnavul la o durere mai intensă, că hiperalgezia postoperatorie este predictivă atât pentru durerea acută intensă [24] cât și pentru durerea cronică post-chirurgicală [23], că anumite teste pot prognoza intensitatea durerii postoperatorii sau probabilitatea ei de cronicizare, că toleranța preoperatorie la durere este predictivă pentru intensitatea durerii postoperatorii și necesarul de analgezice opioide pentru calmarea ei [24], că durerea postoperatorie modifică percepțiile senzoriale periferice [25]. În concluzie, QST oferă un front de cercetare enorm, cu un vast potențial de valorificare a rezultatelor obținute în practica clinică cotidiană.

5. Tratamentele antihiperalgezice profilactice

Prin prisma capacității de influențare a hiperalgeziei secundare se conturează, actualmente, o nouă clasificare a analgezicilor:

- 1) antinociceptive-hiperalgezice (de ex., μ -agoniștii opioizi);
- 2) antinociceptive-antihiperalgezice (de ex., AINS, buprenorfina, corticoizii, nefopamul);
- 3) non-antinociceptive, dar antihiperalgezice (gabapentina, adenoza, ketamina).

Deoarece hiperalgezia secundară, indiferent de origine – postoperatorie, opioid-indusă, inflamatorie, poate avea consecințe negative semnificative atât imediate, cât și tardive, medicația antihiperalgezică profilactică a devenit un component obligatoriu al tuturor protocoalelor moderne de combatere a durerii perioperatorii. De aici, apar o serie de probleme, care urmează a fi soluționate într-un viitor apropiat:

- 1) care ar fi medicamentele cu efect antihiperalgezic cu potențial de utilizare perioperatorie?
- 2) care ar fi doza optimală, timpul potrivit, calea și schema rațională de administrare?
- 3) care ar putea fi impactul asupra calității managementului durerii postoperatorii acute și persistente (cronicizate), asupra recuperării postoperatorii precoce și tardive?
- 4) care ar putea fi raportul beneficiu/risc și cost/eficiență în funcție de tipul de intervenție, tehnica anestezică și comorbiditățile pacientului.

Ketamina

Ketamina, administrată intravenos în doze mici, reduce simțitor hiperalgezia pericatricală. Efectul este unul foarte

prelungit, deoarece persistă mai mult de 4 zile de la injectare [26] și se asociază cu o reducere a consumului postoperatoriu de morfină [27]. În meta-analiza făcută de Elia et al., se precizează că o doză medie de ketamină de 0,4 mg/kg, administrată intraoperator, reduce în medie cu 16 mg consumul de morfină, în primele 24 de ore după intervenție. Scorul durerii se reduce și el cu 25%, la 6 ore după intervenție și cu încă 20% în primele 24 de ore postoperator [28]. Administrate până la incizie pacientului anesteziat, dozele mici de ketamină nu produc efecte adverse de tip disforie, trezire întârziată, greață, vomă și nu amplifică efectul depresor al analgezicilor opioide asupra respirației. Riscul de halucinații este constatat la 1 pacient din 257 [28]. Efectul analgezic al ketaminei, manifestat începând cu perioada postoperatorie imediată, are un impact benefic asupra recuperării postoperatorii, fie că este vorba de chirurgia de ambulatoriu sau de o chirurgie mai grea, de tipul celei ortopedice. În ambele cazuri, s-a observat accelerarea recuperării funcționale și creșterea eficienței kinetoterapiei în primele 2 zile după intervenție [27, 28]. De asemenea, ketamina pare să prevină durerea cronică post-chirurgicală [29].

Gabapentina

Gabapentina se fixează de subunitatea $\alpha_2\delta$ a canalului de calciu voltaj-dependent. În durerea de origine inflamatorie sau neuropată, acest tip de canale este supraexprimat pe fibra nervoasă și participă la dezvoltarea și menținerea hiperalgeziei. Blocarea lor de către gabapentină reduce cantitatea eliberată de neuromediatorii, neuropeptide și aminoacizi excitatori [30]. Numeroase studii, efectuate pe voluntari sănătoși, au raportat proprietăți antihiperalgezice și antialodinice și eficiență deosebită în prevenirea durerilor postoperatorii [31]. Pentru numeroase tipuri de intervenții (mastectomie, histerectomie pe cale abdominală, colecistectomie laparoscopică, chirurgie pe coloana vertebrală, artroscopii etc.), unele meta-analize au raportat că premedicarea cu 600-1200 mg de gabapentină *per os*, cu 2 ore înainte de intervenție, a redus consumul de morfină cu 30-60%, a diminuat semnificativ durerea spontană, iar în anumite situații, și durerea provocată [32-34]. Reieșind din comunicările mai multor studii, efectuate pe modelul chirurgiei mamare, prevenirea hiperalgeziei postoperatorii ar permite reducerea incidenței durerilor cronice postchirurgicale [35, 36].

Alte antihiperalgezice

Nefopamul acționează asupra canalelor presinaptice de calciu voltaj-dependente, prin urmare, interacționează cu mecanismele centrale de hiperalgezie. Date experimentale, obținute pe modele animale, sugerează un efect antihiperalgezic puternic [37]. Un singur studiu, efectuat pe om, a raportat că nefopamul, administrat intraoperator la pacienții anesteziați cu remifentanil, a redus necesitatea de morfină postoperatoriu și a manifestat un efect antihiperalgezic [38].

Datele experimentale pe modele animale de durere inflamatoare și neuropată sugerează un efect antihiperalgezic al tramadolului. Însă, datele obținute în context clinic la om sunt contradictorii. Cel puțin, au fost constatate: lipsa efectului antihiperalgezic după o anestezie cu remifentanil/ketamină [39], creșterea pragului nociceptiv după cezariană, prezența

efectului antihiperalgic în cazul asocierii cu diclofenac [40].

Clonidina, administrată intratecal în doze mari (300 µg), s-a dovedit a fi eficientă în reducerea hiperalgeziei pericardice după intervenții pe colon [41], cu impact pozitiv în sensul reducerii incidenței durerii cronice postchirurgicale. Însă, calea intratecală de administrare a clonidinei nu permite utilizarea ei pe larg.

Anestezicele locale, administrate peridural sau perineural, manifestă un efect antihiperalgic. Lidocaina, administrată intravenos în perioada perioperatorie, a fost utilizată în calitate de remediu antihiperalgic în baza unei ipoteze precum că l-ar avea. Până acum, doar un singur studiu, efectuat la om, a analizat efectul lidocainei, administrate intravenos, asupra hiperalgeziei postoperatorii în chirurgia ortopedică. Rezultatele au fost negative [42].

6. Combinarea analgezicelor opioide pentru calmarea durerii – posibilă?

Analgezicele opioide sunt combinate cu analgezice non-opioide, para-analgezice și co-analgezice pentru a calma durerea acută sau cea cronică, realizând, astfel, conceptul de analgezie multimodală. Dar, niciun ghid sau recomandare, din trecut sau contemporană, nu propune combinarea analgezicelor opioide pentru calmarea durerii. Deosebiri farmacologice dintre agoniștii µ-opioizi sunt subtile, diferențele de potență, eficiență și tolerabilitate sunt enorme, de o variabilitate mare, imprezicibilă, de la pacient la pacient. Opiozii care sunt considerați înalt selectivi față de receptorul µ, de fapt interacționează cu o mare varietate de subtipuri ale lui. Farmaco-genetica exprimării subtipurilor de receptori µ nu a fost, deocamdată, studiată [43].

În condiții clinice, pacienții prezintă o toleranță încrucișată incompletă atunci când un agonist µ-opioid este înlocuit cu un altul. Aceste constatări formulează ipoteza, precum că combinarea analgezicelor opioide pentru calmarea durerii ar produce efecte sinergice, cu mai puține rezultate adverse, ipoteză care a și fost testată în condiții clinice [44, 45].

Experimentele pe șoareci, cu metadonă, combinată cu oxicodonă, oximorfonă, fentanil, alfentanil și meperidină, au demonstrat efecte analgezice de tip aditiv; totodată, metadona combinată cu morfină, codeină sau heroină, a prezentat un efect analgezic sinergic [44]. Cercetări similare au fost efectuate și cu morfina, care a prezentat efecte analgezice aditive cu majoritatea µ-agoniștilor testați. În schimb, combinația morfină-metadonă s-a dovedit a fi puternic sinergică, însă această sinergie a fost limitată la efectul analgezic, nu și la cel de inhibiție a tranzitului intestinal [45]. Într-un studiu recent, prevalența celor mai comune efecte adverse, produse de opioizi și raportate de către pacienți, au fost: greața (46%), voma (17%), amețeala (45%), sedarea (75%) și constipația (60%) [46]. Costurile rezolvării doar a efectelor adverse gastrointestinale oscilează între 4.880 \$ și 36.152\$ per pacient, deaceia terapia duală cu analgezice opioide ar putea avea un beneficiu clinic considerabil [47].

În concluzie, aceste studii susțin ipoteza precum că agoniștii opioizi interacționează cu locusuri diferite ale unuia și aceluiași receptor și cu subtipuri diferite de receptor, și oferă

argumentul în favoarea combinării analgezicelor opioide pentru a le ameliora eficiența și tolerabilitatea. Aceste aspecte reprezintă un domeniu de perspectivă în cercetarea fundamentală și clinică a farmacologiei analgezicelor opioide. Rezultatele pozitive vor fi, fără îndoială, luate în considerație de către programele de reabilitare postoperatorie accelerată [43].

7. Analgezia loco-regională și recurența cancerului

Tratamentul chirurgical al cancerului este cel mai indispensabil, însă, în mod paradoxal, este asociat cu un risc crescut de diseminare și de recidivă a tumorii primare. Date experimentale și clinice retrospective și foarte recente au sugerat că anestezia loco-regională ar avea un efect protectiv în chirurgia oncologică și că ar reduce riscul de metastazare [48, 49]. Intervenția chirurgicală *per se* favorizează creșterea tumorală prin 4 mecanisme [49]:

- 1) simpla manipulare mecanică a tumorii favorizează diseminarea celulelor tumorale în circulația sanguină și cea limfatică;
- 2) suprimarea secreției factorilor de anti-angiogeneză de către tumoarea primitivă favorizează neoangiogeneza, care este necesară formării metastazelor la distanță;
- 3) după orice intervenție chirurgicală, are loc eliberarea locală și sistemică a factorilor de creștere, care favorizează creșterea micrometastazelor;
- 4) starea de imunosupresie perioperatorie slăbește rezistența antitumorală prin reducerea, în special, a numărului de celule NK.

Pe lângă intervenția chirurgicală, creșterea și diseminarea tumorală este favorizată de stresul cronic, depresie, anxietate; efectele fiind modulate prin intermediul sistemului β-adrenergic: catecolaminele amplifică neovascularizarea, invazivitatea și progresia tumorală [50, 51]. Incizia chirurgicală inițiază răspunsul neuro-imuno-inflamator și hormonal; tumorile, de asemenea, se implică în generarea și întreținerea inflamației sistemice – mecanisme, care le favorizează creșterea și diseminarea [52]. Alți factori perioperatorii de origine nechirurgicală, care favorizează direct sau indirect creșterea și diseminarea tumorală, au fost menționați în diverse studii: hemotransfuzia [53], hipotermia [54], durerea [55].

Anestezicele și tehnicile de anestezie, de asemenea, influențează creșterea și metastazarea tumorală. Încă în 1977, Fried et al. [56] au demonstrat că rata de metastazare a cancerului de sân este semnificativ mai mică, dacă anestezia a fost efectuată cu halotan vs. eter. Ulterior, a fost demonstrat, că și alte anestezice favorizează metastazarea: ketamina în doze mari, izofluranul, tiopentalul, sevofluranul, protoxidul de azot [57]. Datele referitoare la morfină, fentanil, sufentanil, remifentanil sunt contradictorii. Însă, durerea este ea însăși puternic imunosupresoare, prin urmare, orice calmare a ei cu analgezice opioide este deja imuno-protectoare [58, 59]. Cu toate că nu sunt acumulate suficiente evidențe pentru stabilirea exactă a rolului fiecărui agent anestezic în progresarea tumorală, doar propofolul seamănă să fie unicul, deocamdată, medicament, care nu are efecte negative, în acest sens [60]. De asemenea, se pare că AINS, statinele, β-blocantele și heparinele cu masă

moleculară mică pot manifesta efecte protective față de progresia tumorală, însă studiile nu menționează ce influență a avut calmarea durerii *per se* [61-64].

Anestezicele locale (lidocaina, bupivacaina, ropivacaina), pe lângă blocarea canalelor voltaj-dependente de Na⁺, manifestă efecte antiinflamatoare și antiproliferative semnificative. Numeroase studii retrospective au demonstrat că ALR, asociată sau nu anesteziei generale, reduce riscul de recidivă a cancerului [65, 66]; studiile retrospective au fost urmate rapid de cele prospective [67, 68]. Astfel, Schlagenhauff B. et al. (2000), pe un număr de 4000 de cazuri de melanom cutanat, a demonstrat, că riscul de recidivă este semnificativ mai mare dacă anestezia a fost generală vs. locală (RR = 1,46). Exadaktylos A. et al. (2006) au raportat, că riscul de recidivă la 36 de luni a cancerului de sân a fost cu 17% mai redus la pacientele, care au beneficiat de analgezie paravertebrală. În mod similar, Biki B. et al. (2008) au prezentat o reducere cu 57% a riscului de recidivă a cancerului de prostată la pacienții beneficiari de anestezie peridurală vs. generală. Există, însă, și studii contradictorii, în special provenite de la pacienții cu cancer colorectal [67, 68]. Se aduc critici de ordin metodologic studiilor efectuate anterior, nivelul lor de probă fiind redus.

8. Durerea indusă

Conform ilustrului profesor francez François Boureau (2005), durerea indusă este durerea de scurtă durată, cauzată de medic sau alt personal medical prin aplicarea unui tratament în circumstanțe de survenire previzibile, și susceptibilă de a fi prevenită prin măsuri adaptate. Durerea indusă este rezultatul micilor, însă numeroaselor „agresiuni” asupra corpului, care, luate izolat, nu constituie o durere insuportabilă. Însă, acumularea cotidiană a tuturor acestor senzații neplăcute pot, dacă nu sunt luate în considerație, fi sursa unei dureri pe care pacientul nu mai este în stare să o suporte [69]. Cercetările referitoare la incidența durerii induse, efectuate asupra unei populații generale, spitalizate, sunt unice în țările Europene [70-73]. Studii nepublicate, realizate în 3 spitale pariziene (Lariboisière, La Pitié-Salpêtrière și Saint-Louis) în 2002, comunică despre faptul că 30-65% dintre pacienții spitalizați au suportat o durere legată de un oarecare gest medical în ultimele 24 de ore. Rezultatele altor chestionare franceze relatează date asemănătoare: 43-56% pentru adulți și 59% – la copii. În neonatologie, actele invazive, extrem de frecvente, sunt efectuate la 93-97% dintre nou-născuți [74]. În oncologie, dacă durerea asociată cancerului este predominantă la început, odată ce tratamentele încep, durerea indusă devine cea care predomină. În medie, în urma evaluării tuturor intervențiilor dureroase, durerea intensă și extrem de intensă a fost raportată la 57% dintre pacienți [74, 75].

Durerile induse sunt rareori luate în considerație și tratate: în mai puțin de 10-25% din cazuri în unitățile de terapie intensivă; 63% dintre pacienții adulți și 70-87% dintre nou-născuți nu au administrat niciun tratament împotriva durerii [74, 76].

În Republica Moldova, un studiu-pilot prospectiv, efectuat în ianuarie-martie 2010 la Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă, raportează despre prezența durerii induse la 90% dintre pacienții internați în unitatea de terapie intensivă, dintre care 67% au acuzat o durere intensă sau ex-

trem de intensă. Pacienții pot avea numeroase surse de durere indusă în același timp. Astfel, 13% dintre pacienți au acuzat 1 sursă de durere indusă, 32% – 2 surse, 19% – 3 surse, 18% – 4 surse, 11% – 5 surse, 5% – 6 surse și 2% – 7 și mai multe surse de durere indusă [77].

Au fost identificate 660 de gesturi medicale dureroase, cu o medie de realizare de 1,8 gesturi *per* pacient. În generarea lor era implicat atât personalul medical mediu (52% cazuri), cât și medicii (30% cazuri). Durerea era mult mai intensă, dacă gestul era repetat de mai multe ori [78]. Date asemănătoare a raportat și J. Nebbak (2008), menționând, totodată, că 80% dintre pacienți administrau un tratament antalgic ”de fond” [79]. De fapt, studiul lui J.-F. Payen et al. (2007) a demonstrat creșterea numărului de pacienți cu durere și intensificarea durerii după gesturi medicale dureroase, în pofida existenței unei perfuzii continue de opioizi și/sau de sedative pentru durerea de fond. În concluzie, analgezia postoperatorie programată nu are nicio influență asupra durerii induse; stimularea nociceptivă suplimentară necesită administrare anticipată de analgezice [76].

Administrarea parenterală de analgezice este, paradoxal, dureroasă. De exemplu, administrarea intravenoasă sau intramusculară de nefopam este dureroasă pentru 12-20% pacienți. Administrarea medicamentului intra-anestezic sau în perfuzie continuă pe seringă electrică postoperator ar înlătura această durere [80]. Administrarea intravenoasă de paracetamol este însoțită în 2% cazuri de durere, ceea ce este de 20 de ori mai puțin decât în cazul pro-paracetamolului [81, 82]. În general, calea intramusculară de administrare a medicamentelor este abandonată în țările dezvoltate de mai mulți ani, atât din cauza durerii induse, cât și din cauza riscului de complicații hemoragice și infecțioase la pacienții care, în majoritatea absolută a cazurilor, administrează un tratament profilactic antitrombotic postoperator.

Puncțiile venoase, venoase centrale, arteriale, perineurale sau neuraxiale trebuie efectuate după aplicarea prealabilă pe locul puncției a unei creme, care conține un amestec echimolar de prilocaină și lidocaină, numită EMLA (engl. *Eutetic Mixture of Local Anesthetic*). O aplicare de EMLA cu 60 de minute înainte de procedură asigură o profunzime de 3 mm de analgezie a pielii, iar o aplicare cu 120 de minute înainte de procedură – una de 5 mm [83].

Din păcate, durerea în condiții dinamice este foarte severă, iar AINS singure nu pot face față situației, uneori chiar în combinație cu analgezicele opioide. În schimb, plasarea unui cateter perineural, ce va asigura o analgezie loco-regională (de exemplu, 0,75% – 20 mL ropivacaină preoperatoriu) este cea mai eficientă metodă cunoscută. Administrarea perineurală continuă de ropivacaină 0,2% într-o doză de 0,15 mg/kg/oră, timp de 48-72 de ore, va crea condiții excelente pentru o reeducare funcțională precoce [84].

Sondele pot fi și ele responsabile de disconfort și durere postoperatorie. Prezența sondelor (nazo-gastrice, urinare) produce o „dependență postoperatorie”, cu o convalescență întârziată, în consecință. De exemplu, o meta-analiză care a inclus 22 de studii și 4000 de pacienți *per* total, a constatat că la 1 caz de sondă nazo-gastrică utilă erau alte 20 de cazuri,

unde prezența acesteia nu aducea niciun beneficiu, în pofida unei incidențe ușor crescute a grețurilor și vomelor la pacienții nesondați [85]. Lipsa sondei nazo-gastrice a redus semnificativ timpul de reluare a alimentării enterale și nu a fost asociată cu riscul de dehiscență anastomotică [86]. Ablația drenajelor (pleurale, pericardice, retrosternale, abdominale etc.) este dureroasă, iar administrarea de analgezice opioide sau chiar injectarea intrapleurală de anestezic local nu asigură întotdeauna o calmare eficientă a durerii. În schimb, infiltrarea cu ropivacaină 0,75% – 5 mL sau lidocaină 2% – 5 mL în jurul fiecărui dren reduce semnificativ durerea [87, 88].

9. Noi abordări în organizarea combaterii durerii perioperatorii

Calitatea managementului durerii este unul din cei mai importanți și relevanți parametri de performanță a asistenței medicale în general, cât și de maturitate a reformelor democratice într-un stat. Or, focalizarea atenției asupra gestiunii calității managementului durerii s-a datorat nu numai motivele umanitare, ci și observațiilor că o analgezie adecvată ameliorează condiția clinico-biologică și psihologică a pacienților, crește calitatea asistenței medicale și scade costurile globale de spitalizare. Se pare, totuși, că o lege a managementului durerii nu numai că este indispensabilă pentru Republica Moldova, ci și de o necesitate stringentă, având în vedere perspectiva (inevitabilă) de integrare în Uniunea Europeană a țării noastre. Drept exemplu ne poate servi Franța, care a elaborat și a adoptat, începând cu 1998, un pachet de legi, care reglementează managementul durerii, iar ulterior, în baza acestor legi, au fost realizate un Plan Național de Luptă Contra Durerii (1998-2000) și două Programe Naționale de Luptă contra Durerii (2002-2005 și 2006-2010) [89-93].

În fața necesității de a elabora un astfel de proiect, se cer să vadă lumina zilei un cadru reglementar național, un pachet de recomandări, standarde, ghiduri în domeniul managementului durerii, precum și metode de gestiune a calității. În această ordine de idei, a fost elaborat un concept original de optimizare a calității managementului durerii în spitale, numit „Spital Fără Durere”, publicat *in extenso* [94, 95]. Fiind bazat pe 10 principii de management a durerii perioperatorii, conceptul descrie modul de organizare, fluxul de date și cel de decizie, mecanismele de gestionare și estimare a proceselor derulate în cadrul evaluării și tratamentului durerii. De asemenea, conceptul „Spital Fără Durere” propune parametri de evaluare a calității și performanțelor și oferă un plan de acțiuni standardizate, în funcție de disfuncția identificată. Conceptul „Spital Fără Durere” dispune de un potențial înalt de informatizare și este în perfectă concordanță cu logica reabilitării perioperatorii accelerate, fiindu-i complementar și sinergic. În perspectivă, ambele concepte întruchipează ideologia și calea de modernizare a spitalelor în tendința lor de devenire și transformare în „Spitale de Înaltă Fiabilitate” (Spitale HRO).

Concluzie

Cu toate că tratamentul durerii perioperatorii pare a fi o banalitate, domeniul rămâne a fi un subiect de cercetare intensă, multidisciplinară. Există încă numeroase aspecte necunoscute și controversate, care își așteaptă soluționarea.

References

1. Belii A. Evaluarea calității analgeziei postoperatorii: care ne sunt performanțele? [Assessment of quality of a postoperative analgesia: what is our successes?]. *Curierul Medical*. 2008;6:77-81.
2. Belii A, Clim A, Solomatin A, Belii N. Managementul durerii într-o unitate de terapie intensivă: evaluarea practicii curente [Management of pain in an unit of intensive therapy: assessment of the current practice]. *Analele Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu»*. Vol. 4. Chișinău, 2008;102-105.
3. Benhamou D, Berti M, Brodner G, et al. Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 central/southern European countries. *Pain*. 2008;136:134-41.
4. Liu S, Wu C. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth. Analg.* 2007;104:689-702.
5. White P, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology*. 2010;112:220-225.
6. Macrae W. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br. J. Anaesth.* 2008;101:77-86.
7. Belii N, Sandru S, Belii A. Durerea postoperatorie persistentă: mecanisme, factori de risc, strategii preventive [Persistent postoperative pain: mechanisms, risk factors, preventive strategy]. In: *Recomandări în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență*. Timișoara: Editura Mirton, 2011;49-65.
8. Crombie I, Davies H, Macrae W. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain*. 1998;76:167-171.
9. Kissin I, Gelman S. Chronic postsurgical pain: still a neglected topic? *Journal of Pain Research*. 2012;5:473-489.
10. Dworkin R, O'Connor A, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132:237-251.
11. Kehlet H, Jensen T, Woolf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367:1618-1625.
12. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev. Neurother.* 2009;9:723-744.
13. Lee M, Silverman S, Hansen H, et al. A comprehensive review of opioid induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14:145-161.
14. Chu L, Angst M, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin. J. Pain*. 2008;24:479-496.
15. Wild D. Studies revive debate on opioid-induced hyperalgesia. *Pain Med News*. 2010;8:1-47.
16. Larcher A, Laulin J, Celerier E, et al. Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuroscience*. 1998;84:583-9.
17. Dirks J, Moiniche S, Hilsted K, et al. Mechanisms of postoperative pain: clinical indications for a contribution of central neuronal sensitization. *Anesthesiology*. 2002;97:1591-6.
18. Edwards R, Sarlani E, Wesselmann U, et al. Quantitative assessment of experimental pain perception: multiple domain of clinical relevance. *Topical review. Pain*. 2005;114:315-19.
19. Blankenburg M, Boekens H, Hechler T, et al. Reference values for quantitative sensory testing in children and adolescents: Developmental and gender differences of somatosensory perception. *Pain*. 2010;149(1):76-98.
20. Rolke R, Baron C, Maier C. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;231(3):231-243.
21. Belii A. Response patterns to a noxious stimulus – have they any impact on anaesthesia management? *Urazova a Intenzivna Medicina*. 2008;1:75-78.
22. Belii A. Tiparele de răspuns la stimulii nociceptivi – au oare vre-un impact asupra anesteziei? [Reciprocal templates on nociceptive incentives – whether they have any influence on anesthesia?]. *Materialele Primului Congres Internațional al Societății Anesteziologie și Reanimatologie din Republica Moldova*. Chișinău, 2007;144-148.
23. Belii A. La dysfonction sensorielle pericatriciale et son impact sur la chronicisation de la douleur postopératoire. *Session Franco-Moldave*

- sur la Douleur. Le III^{ème} Congrès International de la Société Moldave d'Anesthésie et de Réanimation. Chisinau, le 6-8 septembre, 2012 (communication personnelle).
24. Buhagiar L, Cassar O, Brincat M, et al. Predictors of post-caesarian section pain and analgesic consumption. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2011;27(2):185-191.
 25. Fimer I, Klein T, Magerl W, et al. Modality-specific somatosensory changes in a human surrogate model of postoperative pain. *Anesthesiology.* 2011;115(2):387-97.
 26. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, et al. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997;41:1124-32.
 27. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, et al. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth. Analg.* 2000;90:129-35.
 28. Elia N, Tramer M. Ketamine and postoperative pain – a quantitative systematic review of randomized trials. *Pain.* 2005;113:61-70.
 29. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. Balanced analgesia in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain.* 2001;92:373-80.
 30. Sils G. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006;6:108-13.
 31. Dahl J, Mathiesen O, Moiniche S. "Protective premedication": an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2004;48:1130-6.
 32. Ho K, Gan T, Habib A. Gabapentin and postoperative pain - a systematic review of randomized controlled trials. *Pain.* 2006;126(1-3):91-101.
 33. Hurlley R, Cohen S, Williams K, et al. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2006;31:237-47.
 34. Seib R, Paul J. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can. J. Anaesth.* 2006;53:461-9.
 35. Fassoulaki A, Stamatakis E, Petropoulos G, et al. Gabapentin attenuates late but not acute pain after abdominal hysterectomy. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2006;23:136-41.
 36. Fassoulaki A, Triga A, Melemeni A, et al. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth. Analg.* 2005;101:1427-32.
 37. Saghaei E, MoiniZanjani T, Sabetkasaei M, et al. Enhancement of Antinociception by Co-administrations of Nefopam, Morphine, and Nimesulide in a Rat Model of Neuropathic Pain. *Korean J Pain.* 2012;25(1):7-15.
 38. Tirault M, Derrode N, Clevenot D, et al. The effect of nefopam on morphine overconsumption induced by large-dose remifentanyl during propofol anesthesia for major abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 2006;102:110-7.
 39. Yu C, Luo Y, Xiao S, et al. Comparison of the suppressive effects of tramadol and low-dose ketamine on the patients with postoperative hyperalgesia after remifentanyl-based anaesthesia. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2005;23:404-6.
 40. Wilder-Smith C, Hill L, Dyer R, et al. Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single im doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. *Anesth. Analg.* 2003;97:526-33.
 41. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. The short-lasting analgesia and long-term antihyperalgesic effect of intrathecal clonidine in patients undergoing colonic surgery. *Anesth. Analg.* 2005;101:566-72.
 42. Martin F, Cherif K, Gentili M, et al. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology.* 2008;109:118-23.
 43. Pasternak G. Preclinical pharmacology and opioid combinations. *Pain Medicine.* 2012;13:S4-S11.
 44. Bolan E, Tallarida R, Pasternak G. Synergy between mu opioid ligands: evidence for functional interactions among μ opioid receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002;303:557-62.
 45. Blumenthal S, Min K, Marquardt M, et al. Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores, and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth. Analg.* 2007;105:233-7.
 46. Gregorian R, Gasik A, Kwong W, et al. Importance of side effects in opioid treatment: A trade-off analysis with patients and physicians. *J. Pain.* 2010;11:1095-108.
 47. Iglesias F, Pace G, Robinson G, et al. Tolerability and efficacy of two synergistic ratios of oral morphine and oxycodone combinations versus morphine in patients with chronic non-cancer pain. *J. Opioid Manag.* 2012;8(2):89-98.
 48. Gottschalk A, Ford J, Regelin C, et al. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology.* 2010;113:27-34.
 49. Snyder G, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br. J. Anaesth.* 2010;105:106-15.
 50. Tsuchiya Y, Sawada S, Yoshioka I, et al. Increased surgical stress promotes tumor metastasis. *Surgery.* 2003;133:547-55.
 51. Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun.* 2003;17(1):S27-S36.
 52. Kundu J, Surh Y. Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat Res.* 2008;659:15-30.
 53. Heiss M, Mempel W, Delanoff C, et al. Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J. Clin. Oncol.* 1994;12:1859-67.
 54. Beilin B, Shavit Y, Razumovsky J, et al. Effects of mild perioperative hypothermia on cellular immune responses. *Anesthesiology.* 1998;90:1133-40.
 55. Page G, Blakely W, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain.* 2001;90:191-9.
 56. Fried I. The influence of the anaesthetic on survival rates of breast cancer patients after surgery. *Int. J. Cancer.* 1977;20:213-8.
 57. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, et al. Suppression of NK cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth. Analg.* 2003;97:1331-9.
 58. Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A, et al. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation.* 2004;11:255-60.
 59. Afsharimani B, Cabot P, Parat M. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30:225-38.
 60. Kushida A, Inada T, Shingu K. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2007;29:477-86.
 61. Forget P, Vandenhende J, Berliere M, et al. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth. Analg.* 2010;110:1630-5.
 62. Poynter J, Gruber S, Higgins P, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:2184-92.
 63. Palm D, Lang K, Niggemann B, et al. The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by beta-blockers. *Int. J. Cancer.* 2006;118:2744-9.
 64. Chalkiadaki G, Nikitovic D, Katonis P, et al. Low molecular weight heparin inhibits melanoma cell adhesion and migration through a PKC α /JNK signaling pathway inducing actin cytoskeleton changes. *Cancer Lett.* 2011;312:235-44.
 65. Bovill J. Surgery for cancer: does anesthesia matter? *Anesth. Analg.* 2010;110:1524-6.
 66. Sessler D. Does regional analgesia reduce the risk of cancer recurrence? A hypothesis. *Eur. J. Cancer Prev.* 2008;17:269-72.
 67. Myles P, Peyton P, Silbert B, et al. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ.* 2011;342:d1491.
 68. Tsui B, Rashedi S, Schopflocher D, et al. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth.* 2010;57:107-12.
 69. Muller A, Metzger C, Schwetta M, et al. Soins infirmiers et douleur. 3^{ème} édition. Paris: Masson;215.
 70. Salomon L, Tcherny-Lessenot S, Collin E, et al. Pain prevalence in a French teaching hospital. *J. Pain Symptom. Manage.* 2002;24:586-92.
 71. Strohbuecker B, Mayer H, Evers G, et al. Pain prevalence in hospitalized patients in a German university teaching hospital. *J. Pain Symptom Manage.* 2005;29(5):498-506.
 72. Vallano A, Malouf J, Payrout P, et al. Prevalence of pain in adults admitted to Catalan hospitals: a cross-sectional study. *Eur. J. Pain.* 2006;10:721-31.
 73. Visentin M, Zanolin E, Trentin L, et al. Prevalence and treatment of pain in adults admitted to Italian hospitals. *Eur. J. Pain.* 2005;9:61-7.

74. Sabrine N, Sinha S. Pain in neonates. *Lancet*. 2000;355:932-3.
75. Ljungman G, Gordh T, Sorensen S, et al. Pain variations during cancer treatment in children: a descriptive survey. *Pediatr. Hematol. Oncol*. 2000;17:211-21.
76. Payen J.-F, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology*. 2007;106:687-95.
77. Belii A, Covrighin N, Eremia C, et al. Induced pain in intensive care unit: are there sex differences? Abstract book of 3rd International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera. Chişinău, 2010;69-70.
78. Coutaux A, Salomon L, Rosenheim M, et al. Care related pain in hospitalized patients: a cross-sectional study. *Eur. J. Pain*. 2008;12(1):3-8.
79. Nebbak J, Mathivon D, Di Palma M. Prospective evaluation of pain induced by the transport of patients in the hospital: risk factors and proposal for improvement. *Bull. Cancer*. 2008;95(5):551-5.
80. Heel R, Brogden N, Pakes G, et al. Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1980;19:249-267.
81. Viel E, Langlade A, Osman M, et al. Le propacetamol: des données fondamentales à l'utilisation clinique. *Ann. Fr. Anesth. Reanim*. 1999;18:332-40.
82. Flouvat B, Leneveu A, Fitoussi S, et al. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 2004;42:50-7.
83. Bjerring P, Arendt-Nielsen L. Depth and duration of skin analgesia to needle insertion after topical application of EMLA cream. *Br. J. Anaesth*. 1990;64:173-7.
84. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, et al. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology*. 1999;91:8-15.
85. Cheatham M, Chapman W, Key S, et al. A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. *Ann. Surg*. 1995;221:469-78.
86. Basse L, Raskov H, Hjort-Jacobsen D, et al. Accelerated post-operative recovery program after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body composition. *Br. J. Surg*. 2002;89:446-53.
87. Puntillo K. Effects of interpleural bupivacaine on pleural chest tube removal pain: a randomized controlled trial. *Am. J. Crit. Care*. 1996;5:102-8.
88. Akowuah E, Ho E, George R, et al. Less pain with flexible fluted silicone chest drains than with conventional rigid chest tubes after cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2002;124:1027-8.
89. Vassort E, Le Gall J. Douleur. Programme d'amélioration de la qualité. Mode d'emploi. Paris: Masson, 2003.
90. Lelièvre N. Soignants et prise en charge de la douleur: les règles juridiques. Paris: Masson, 2004.
91. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Le Plan de Lutte Contre la Douleur (1998-2000).
92. Le programme de lutte contre la douleur 2002-2005. www.sante.gouv.fr/html/actu/douleur/prog.htm.
93. Ministère de la Santé et de la Solidarité. Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur (2006-2010).
94. Belii A, Belii N. Spitalul fără durere - un nou concept de management al durerii acute. Partea I [Hospital without pain - a new concept of management of sharp pain. Part I]. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2011;2:60-67.
95. Belii N, Belii A. Spitalul fără durere - un nou concept de management al durerii acute. Partea II [Hospital without pain - a new concept of management of sharp pain. Part II]. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2011;4:52-61.

Stresul oxidativ în afecțiunile cardiovasculare

I. Moraru

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology
20, N. Testemitsanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: moraruion@mail.ru. Manuscript received November 23, 2012; revised February 04, 2013

Oxidative stress in cardiovascular disorders

Oxidative stress is recognized as a universal feature of many diseases, including cardiovascular disorders. In this article, the main pathogenic mechanisms of oxidative stress regarding heart failure and arterial hypertension evolution are underlined. The role of free oxygen radicals in myocardial hypertrophy development as well as their importance in extracellular matrix reorganization are emphasized. Likewise, the molecular and cellular substrate of crosslink between oxidative stress and cell apoptosis and inflammation are estimated. The contribution of oxidative stress on arterial hypertension evolution is basically observed through targeting of vascular endothelium especially concerning nitric oxide depletion, inflammatory response, and compromising of vascular endothelium dependent reactivity. Thus, activation of growth and transcription factors, cytokines, caspases and matrix metalloproteinases are most important mechanisms in oxidative stress induced heart failure, while the vascular endothelium and nitric oxide synthesis impairment are basically involved in arterial hypertension evolution.

Key words: oxidative stress, heart failure, arterial hypertension.

Оксидативный стресс в сердечно-сосудистой патологии

Оксидативный стресс признан универсальным механизмом многих заболеваний, включительно сердечно-сосудистых нарушений. В настоящем обзоре рассмотрены основные механизмы оксидативного стресса в развитии сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. Выделена роль свободных радикалов кислорода в генезе гипертрофии миокарда, а также реорганизации межклеточной матрицы. В том числе обобщён клеточный и молекулярный субстраты взаимосвязи оксидативного стресса, апоптоза и воспаления. Участие оксидативного стресса в развитии артериальной гипертензии подчёркнуто в основном соотносительно сосудистому эндотелию, выделяя значимость снижения продукции окиси азота, воспалительного процесса и нарушения эндотелий зависимой сосудистой реактивности. Активирование оксидативным стрессом факторов роста и транскрипции, цитокинов, каспаз и матричных металлопротеиназ является основным механизмом сердечной недостаточности, а нарушение сосудистого эндотелия и синтеза окиси азота вовлечено, главным образом, в развитии артериальной гипертензии.

Ключевые слова: оксидативный стресс, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия.

Stresul oxidativ (SO) este definit drept un fenomen biologic determinat de dezechilibrul dintre rata de producție a radicalilor liberi de oxigen (RLO) și abilitatea sistemelor intracelulare și extracelulare de inactivare a acestora, a produselor intermediare și finale sau de reparație a injuriilor tisulare induse [1]. Termenul de SO a fost pentru prima dată introdus de către Helmut Sies [2].

Circa 5% din oxigenul celular nu este consumat în sistemul de transport electronic, îl preia al treilea electron și în forma de conținut impar de electroni devine radical liber de oxigen, consemnat ca oxigenul singlet sau anionul superoxid (O_2^-). Adăugarea încă a unui electron la anionul superoxid duce la formarea peroxidului de hidrogen (H_2O_2), o moleculă electron-neutrală, dar care penetrează ușor membranele celulare. În prezența fierului bivalent peroxidul de hidrogen generează radicalul hidroxil ($OH\cdot$), iar fierul trivalent format oxidează anionul superoxid, reacție cunoscută ca reacția Fenton. Interacțiunea dintre peroxidul de hidrogen și anionul superoxid duce la formarea radicalului hidroxil (reacția Haber Weiss).

Activitatea chimică a radicalului hidroxil este superioară, a peroxidului de hidrogen – minimală, iar anionul superoxid ocupă o poziție intermediară. Radicalii liberi de oxigen au o semivie foarte scurtă (e.g. pentru oxigenul singlet – 10^{-5} și radicalul hidroxil – 10^{-9} sec), ceea ce indică faptul că surplusul lor cantitativ nu este datorat acumulării, dar formării excesive.

Reacția de conversie a anionului superoxid în peroxidul de hidrogen este catalizată prin intermediul superoxidismutazei (SOD), iar degradarea H_2O_2 până la oxigenul molecular și apă este mediată prin enzima – catalază. Ambele SOD și catalaza sunt consemnate drept componente ale sistemului antioxidant.

Superoxidismutaza există în 3 stocuri: mitocondrial (Mn-SOD), citoplasmatic și extracelular (Cu-Zn-SOD). Se presupune că expresia SOD mitocondrială este dependentă de cantitatea de anion superoxid, format în cadrul adăugării electronului impar.

Impactul radicalilor liberi de oxigen este determinat de interacțiunea acestora cu proteinele și fosfolipidele intracelulare, membranare și extracelulare, fapt care induce modificări structurale, care compromit funcția organelor vitale.

Stresul oxidativ este vehiculat în plan conceptual drept un factor universal de afectare a homeostaziei organismului, fiind acumulate în acest sens multiple evidențe privind mecanismele patogenetice de evoluție a maladiilor cardiovasculare, endocrine, respiratorii, genetice etc. Estimarea de referință a intensității SO se bazează pe 3 principii: 1) determinarea cantitativă și a expresiei RLO; 2) identificarea injuriilor celulare și moleculare induse prin RLO și 3) aprecierea calitativă și cantitativă a componentelor sistemului antioxidant.

Scopul acestei relatări constă în analiza de sinteză a datelor ce demonstrează implicarea stresului oxidativ în evoluția insuficienței cardiace (IC) și hipertensiunii arteriale (HTA), precum și a mecanismelor patogenetice inerente.

Insuficiența cardiacă

Supportul fiziopatologic al IC se bazează pe fenomenul de remodelare a miocardului și a sistemului coronarian. Remodelarea miocardului cuprinde mai multe entități morfo-funcți-

onale, care se impun prin: hipertrofie, fibrozarea interstițiului și reorganizarea matricei extracelulare, siderarea și hibernarea miocardului, moartea celulară prin apoptoză, necroză, autofagie și oncoză, inflamația nespecifică și impactul citokinic, periclitarea pompelor ionice și încărcarea cardiomiocitelor cu calciu, alterarea sarcolemei și a membranei organelor intracelulare, activarea neuroendocrină etc. [3]. Remodelarea sistemului coronarian asociază evoluția cardiopatiei ischemice și, totodată, este declanșată în condițiile afectării hemodinamicii centrale și periferice, având drept consecință afectarea reactivității coronariene mediate prin endoteliu [4].

Important de subliniat, că în geneza și exacerbarea evenimentelor menționate stresul oxidativ are un rol major și bine definit, activitatea căruia se corelează semnificativ cu clasa funcțională a insuficienței cardiace, precum și cu gradul de modificare a indicilor morfo-funcționali ai cordului.

Hipertrofia miocardului

Radicalii liberi de oxigen stimulează creșterea masei miocardului prin activarea kinazelor de semnalizare și a factorilor de transcripție. Astfel, este dovedit că peroxidul de hidrogen stimulează tirozinkinaza reticulului sarcoplasmatic, protein-kinaza C a cardiomiocitului, kinazele ce promovează acțiuni mitogene, kinaza nucleară, precum și fosfoinozitol-3-kinaza [5]. Procesul de stimulare de către angiotensina II (Ang II) a proteinei G de inducere a hipertrofiei este augmentat în excesul de RLO. Sinteza RLO este potențată de către Ang II prin acțiunea autocrină și paracrină a octapeptidului [6]. Expresia mitocondrială crescută a RLO poate declanșa alterarea nemijlocită a structurii ADN, afectând expresia factorului nuclear κ -B, care reglează un număr mare de factori de creștere și transcripție. Rezultatele diferitor studii experimentale *in vivo* și *in vitro* demonstrează că antioxidanții reduc concludent gradul de hipertrofie a miocardului indusă prin stresul mecanic și hemodinamic. Pe de altă parte, inhibiția tioredoxinei-1 endogene, *scavenger*-ul natural al RLO, se impune prin acțiunea de potențare a hipertrofiei miocardului în condiții de creștere a postsarcinii ventriculului stâng.

S. Hingtgen și colab. (2010) au demonstrat, că anionul superoxid crește expresia factorului de inducere a hipertrofiei miocardului, molecula de semnalizare Akt, proces care angrenează și activarea factorului nuclear κ -B [7]. Acești 2 factori sunt țintele de acțiune a RLO în contextul creșterii celulare și în alte organe. Administrarea în mușchiul cardiac a inhibitorului Akt, precum și a SOD-Cu-Zn a prevenit notabil hipertrofia miocardului supus acțiunii excesului de calciu și efortului prin rezistență. Superoxidismutaza micșorează *per se* expresia factorului Akt, controlează expresia constitutivă a fosfoinozitol-3-kinazei și activează kinaza-3 a glicogen sintazei, care este inhibată prin Akt. Kinaza-3 a glicogen sintazei este foarte activă în miocard în condiții normale și este antagonist al procesului de hipertrofie, amorsat prin factorii de transcripție grație interacțiunii directe a enzimei.

Radicalii liberi de oxigen mediază procesul de hipertrofie și remodelare a miocardului și prin intermediul calpinei, o protează cisteinică activată de calciul citozolic, precum și în condițiile transcripției factorului nuclear κ -B, proces sti-

mulat, îndeosebi, de radicalul hidroxil. E. Letavernier și colab. (2012) au relatat recent evidențe privind rolul diferitor familii de calpine citozolice și extracelulare în afectarea sarcomerului, disfuncției diastolice și afectarea mecanismului Starling, mecanisme patogenetice pertinente ale IC [8].

Instalarea surplusului de calciu în cardiomiocit, consemnat drept factorul trigger primar al hipertrofiei miocardului este indispensabil de stresul oxidativ. Leziunile componentelor proteice și fosfolipidice ale sarcolemei sub acțiunea RLO compromise funcționalitatea pompelor ionice: ATP-aza- Na^+ / K^+ și ATP-aza- Na^+ / Ca^{2+} . Totodată, RLO inhibă SERCA-2a, pompa de calciu a reticulului sarcoplasmatic, pârghie importantă de înlăturare a calciului sarcoplasmatic în timpul diastolei. Activitatea oxidazelor NADPH-enzime, care facilitează transferul electronului spre molecula de oxigen și formarea RLO se corelează invers cu capacitatea SERCA-2a de a controla homeostazia calciului în celulele cardiace. Stimulii principali care activează NADPH (în special izoformele NOX2 și NOX4 expresate major în miocard) sunt Ang II, agoniștii α -adrenergici, factorul necrozei tumorale (TNF- α), stresul intramiocardic, ischemia etc. Anionul superoxid, care derivă din reacția catalitică cu implicarea NADPH, duce la activarea xantinoxidazei și la eliberarea ulterioară a RLO în cadrul procesului de metabolizare a bazelor purinice. Creșterea semnificativă a expresiei xantinoxidazei este decelată în miocardul pacienților cu IC avansată, iar inhibiția enzimei prin allopurinol se manifestă ca un protector asupra hipertrofiei și remodelării miocardului, precum și asupra evoluției disfuncției de pompă a ventriculului stâng.

Multiple studii experimentale oferă evidențe privind beneficiul inhibiției xantinoxidazei asupra diminuării expresiei RLO derivați de aparatul mitocondrial în cadrul tahicardiei induse, fenomen ce s-a asociat atât cu limitarea hipertrofiei, cât și cu protecția mecanismului Starling și declinului funcției de pompă a ventriculului stâng. Tahicardia, recunoscută astăzi drept un factor de risc cardiac independent, majorează considerabil consumul oxigenului în mitocondrii, determinând, astfel, activarea facilă a stresului oxidativ. Consecința precoce care rezultă constă în periclitarea funcției pompelor de calciu, degradarea tranșantă a macroergilor fosfați, activarea neuroendocrină și a xantinoxidazei, evenimente care converg ulterior prin mecanisme coerente spre stimularea proceselor mitogene și de creștere, hipertrofia și remodelarea miocardului în detrimentul funcției cardiace. Reglarea în sus a peroxiredoxinei-3, antioxidantul mitocondrial natural, se impune prin atenuarea injuriilor ADN cauzate de RLO, precum și a tulburărilor funcționale ale cordului. Creșterea expresiei glutathionreductazei, o altă enzimă antioxidantă naturală, care asigură neutralizarea peroxidului de hidrogen și a hidroperoxidilor lipidici, de asemenea, conduce la prezervarea hipertrofiei miocardului și a performanțelor funcționale cardiace în impactul neuroendocrin și a stresului hemodinamic.

Blocantele beta-adrenergice (*imprimis* carvedilolul), antagoniștii receptorilor Ang II (AT₁) și inhibitorii enzimei de conversie a Ang II atenuază stresul oxidativ prin inhibiția NADPH, mecanism care se află la baza beneficiilor acestor remedii asupra remodelării miocardului și evoluției IC.

Remodelarea interstițiului miocardic și reorganizarea spațiului extracelular

Remodelarea interstițiului miocardic este o componentă importantă a remodelării cardiace cu impact notabil asupra funcției ventriculului stâng. Fibroblaștii constituie circa 60-70% din stocul total al celulelor cordului uman și sunt în plan numeric celulele principale ale spațiului extracelular al miocardului (SEM). Fibroblaștii participă activ în reglarea arhitecturii structurale a cordului, asigură promovarea semnalelor mecanice, electrice și chimice între componentele celulare și non-celulare ale miocardului. Cardiomiocitele, deși sunt numeric de 2-2,5 ori inferioare față de fibroblaști, ocupă cea mai mare parte a spațiului cardiac, realizează în cadrul procesului contractil forța mecanică cinetică, promovarea căreia se efectuează pe seama rețelei spațiului extracelular. Colagenul este elementul cantitativ principal al SEM, precum și tronsonul principal de modulare a fenomenului mecanic de extindere-contrație. Fibroblaștii sintetizează mai multe tipuri de colagen, cele mai însemnate pentru miocard fiind colagenul de tip I și III. *Turnover*-ul colagenului în miocard este un fenomen caracteristic condițiilor fiziologice normale și este determinat de rata de sinteză și degradare a proteinei interstițiale, procese care sunt reglate reciproc. Degradarea colagenului se efectuează sub acțiunea proteinazelor matricei, fiind în acest sens individualizate peste 20 de familii de enzime (cele mai reprezentative sunt PME 1, 2...9). Radicalii liberi de oxigen stimulează atât sinteza colagenului, cât și degradarea acestuia prin intermediul activării PME. Mai mult decât atât, RLO stimulează procesul de diferențiere a fibroblaștilor în miofibroblaști, celule care expresează proteine contractile (e.g. α -actina miocitelor netede vasculare), posedă proprietăți secretorii, capacitate proliferativă și migratoare [9]. Totodată, miofibroblaștii sunt ținte de acțiune a citokinelor proinflamatorii (TNF- α , IL-1, IL-6), factorilor neuroendocrini (norepinefrina, endotelina-1, Ang II, peptidul natriuretic A și B, vasopresina), factorilor de creștere (e.g. factorul vascular endotelial de creștere).

Sinteza de colagen are în cadrul lezării ischemice a miocardului conotații compensatorii privind substituția zonei necrotizate, dar în cantități excesive colagenul compromise funcția lusitropă a cordului, conducând la evoluția IC. Activarea PME sub acțiunea nemijlocită a RLO, precum și în urma inhibiției de către aceștia a inhibitorilor specifici tisulari ai PME, rezultă în stimularea fibroblaștilor și sinteza sporită de colagen.

Se consideră că în cadrul stresului oxidativ este predilect activată gelatinaza (PME2), efect care se decelează și la acțiunea hipoxiei, factorului de creștere derivat de plachete și citokinelor proinflamatoare. Expresia bazală a colagenazei B (PME9) este relativ joasă în miocardul intact și chiar afectat, dar sub acțiunea RLO și mediatorilor inflamației (e.g. TNF- α) aceasta elevează multiplu [9]. În insuficiența cardiacă, expresia miocardică a colagenazei 3 (PME13), de asemenea, este augmentată la acțiunea RLO și a citokinei proinflamatoare IL-1-beta.

Activitatea secretoare a miofibroblaștilor, influențată po-

zitiv de radicalii liberi de oxigen, se remarcă prin eliberarea mai multor substanțe biologice active, care exercită acțiuni paracrină și autocrină asupra cardiomiocitelor, celulelor proinflamatoare (e.g. macrofagii) și fibroblaștilor adiacenți. Acțiunea inhibitoare a remediilor care modulează activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron asupra sintezei de colagen este determinată nu numai de efectul atenuării stresului oxidativ, dar și a receptorilor mineralocorticoizi, care intermediază acțiunea stimulatorie a diferitor factori asupra fibroblaștilor și miofibroblaștilor.

C. Stehr și colab. (2010) au demonstrat semnificația fiziopatologică a markerului stresului oxidativ drept predictor ai fibrozării miocardului la pacienții cu hiperaldosteronism primar [10]. Autorii au atestat legătura corelativă între concentrația serică a dialdehidei malonice, proteinei C reactive și peptidul aminoterminal ale colagenului de tip I și III.

Reducerea cantitativă a RLO influențează benefic remodelarea matricei extracelulare a miocardului prin micșorarea capacității migratoare și proliferative a miofibroblaștilor și activității colagenazelor interstițiale. De menționat că capacitatea miofibroblaștilor privind sinteza colagenului este mult mai mare, comparativ cu cea a fibroblaștilor cardiaci, fapt ce indică asupra rolului patogenetic al stresului oxidativ în fibrozarea miocardului.

Un marker veritabil al activării funcției fibroblaștilor și miofibroblaștilor și, respectiv, al ratei de sinteză a colagenului, este galactina 3, membru al familiei lectinelor, nivelul circulant al căreia elevează la pacienții cu expansiunea spațiului de fibroză a miocardului și se corelează direct cu conținutul sanguin al produselor SO, cum ar fi dialdehida malonică și hidroperoxizii lipidici [11]. Activarea stresului oxidativ asociază și creșterea serică a concentrației propeptidului carboxiterminal al procologanului tip I, marker al sintezei de colagen, precum și al telopeptidului carboxiterminal al colagenului tip I, marker al degradării colagenului.

La pacienții cu cardiomiopatie diabetogenă, procesul de fibrozare a miocardului și afectarea funcției diastolice a ventriculului stâng sunt însoțite de majorarea în sânge a peptidului carboxiterminal al colagenului de tip I și micșorarea cantitativă, pe de altă parte, a componentelor sistemului antioxidant.

Concentrația plasmatică a factorului de creștere a țesutului conjunctiv, un marker nou al remodelării interstițiului miocardic, este crescută la pacienții cu IC în raport direct cu creșterea colagenazei B și gelatinazei, precum și a produselor stresului oxidativ.

Atenuarea SO prin inhibiția oxidazei NADPH se consideră unul din mecanismele importante ale beneficiului trimetazidinei asupra fibrozei cardiace [12].

Moartea celulară – element cheie al remodelării miocardului

Apoptoza sau moartea programată a celulei este vizată drept un mecanism important al insuficienței cardiace, care poate fi declanșată de aceiași factori ce induc hipertrofia miocardului, sinteza colagenului interstițial, răspunsul inflamator etc. Printre aceștia, un rol bine definit este atribuit stresului

oxidativ vizavi nu numai de celulele cardiace, dar și de cele endoteliale [13].

În condițiile unui prag energetic minim este amorsată fragmentarea nucleului și vacuolizarea conținutului plasmatic, proces mediat prin caspaze. Sunt acumulate destule evidențe care demonstrează, că agravarea clasei funcționale a IC este asociată de activarea fenomenului de suicid celular. Acțiunea directă a RLO privind apoptoza celulară este mediată prin activarea kinazei-1, molecula de semnalizare a sistemului de caspaze. Activarea caspazei 3 poate rezulta și sub acțiunea peroxinitritului, radicalului eliberat în interacțiunea dintre anionul superoxid și oxidul nitric. Totodată, diminuarea expresiei factorului de inhibiție a apoptozei (proteina Bcl-2) pe membrana mitocondriilor corespunde unei producții exagerate de RLO. Vitamina E, antioxidantul natural, previne apoptoza cardiomiocitelor în cultura indusă prin peroxidul de hidrogen, fapt care se datorează eliberării reduse din mitocondrii a citocromului C în detrimentul activării caspazei 3. Alterarea ADN-lui sub acțiunea RLO este, de asemenea, un factor trigger de inducere a apoptozei.

Radicalii liberi de oxigen sunt implicați atât în traseul extrinsec, precum și intrinsec al apoptozei. Calea extrinsecă este inițiată prin activarea receptorilor TNFR1 (receptorul citokinei TNF-alpha), iar cea intrinsecă este orchestrată prin intermediul proteinelor proapoptotice, eliberate de mitocondrii, care induc activarea caspazelor 3 și 9, precum și diminuarea expresiei proteinei antiapoptotice Bcl-2. De menționat în acest context, că RLO cresc expresia TNF-alpha, iar pe de altă parte, facilitează activarea caspazelor și expresia în jos a factorului antiapoptotic Bcl-2.

Eliberarea moleculei de semnalizare a activării caspazei 8 în urma activării receptorului TNFR1 și declanșarea extrinsecă respectivă a apoptozei este facilitată de RLO, care stimulează de asemenea și eliberarea citocromului C, activatorul principal al caspazei 9 și al apoptozei pe cale intrinsecă.

Efectele stresului oxidativ privind potențarea degradării ATP-ului și a oxidului nitric, activarea metaloproteinazelor matricei, creșterea expresiei factorului nuclear *kappa*-B și a citokinelor proinflamatoare sunt pârghii importante de declanșare a apoptozei. Creșterea expresiei enzimei antioxidante mitocondriale Mn-SOD, precum și a factorului antiapoptotic Bcl-2 previne eficient apoptoza celulară în cadrul declinului progresiv al deficitului energetic.

Contrar necrozei, care este un proces pasiv, necontrolat, moartea programată a celulelor cardiace se consimnează drept un fenomen complex modulată prin echilibrul factorilor pro- și antiapoptotici. Reglarea expresiei celor din urmă este controlată prin componentele sistemului antioxidant, inhibitorii naturali ai expresiei TNF-alpha și caspazelor (e.g. unii factori de creștere, proteina „heat shock” -70).

În miocard enzimele antioxidante Mn-SOD și glutati-onperoxidaza au un rol cheie în prevenirea apoptozei celulelor cardiace în sindromul ischemie-reperfuție. Acțiunea cardioprotectoare a taurinei (modulator natural al homeostaziei cardiomiocitului) în acest context este datorat efectului supresor al aminoacidului privind eliberarea RLO.

Inflamația miocardului

Remodelarea miocardului și evoluția insuficienței cardiace sunt indispensabile de răspunsul inflamator declanșat în matricea extracelulară. Biomarkerii inflamației sistemice nespecifice (e.g. proteina C reactivă, interleukinele, TNF- α) sunt predictorii veritabili ai diagnosticului și pronosticului IC. Instalarea și exacerbarea inflamației sunt în legătură directă cu stresul oxidativ [13]. În primul rând, celulele proinflamatoare (macrofagii, monocitele și neutrofilele infiltrate) reprezintă o sursă de eliberare a radicalilor liberi de oxigen. În al doilea rând, RLO induce *per se* expresia citokinelor proinflamatoare, moleculelor de adeziune intercelulară, proteinelor chemoattractante. În plus, alterarea endoteliului coronarian și cardiac sub acțiunea stresului oxidativ facilitează pasajul celulelor proinflamatoare.

Factorul nuclear- κ B induce expresia majorității citokinelor proinflamatoare (TNF- α , IL-1) și mediatorilor inflamației (oxidului nitric inductibil, ciclooxygenazei-2). Sistemul receptor-ligand CD40-CD40L (glicoproteină expresată pe membrana limfocitelor T) este activat prin RLO, determinând astfel și activarea limfocitelor B și eliberarea tuturor izotipurilor de imunoglobuline. Totodată, se produce eliberarea excesivă de către limfocitele T a factorului de necroză tumorală- α , interleukinei-2 și interferonului gamma.

Activarea metaloproteinazelor matricei în SO este un mecanism fiabil de stimulare a eliberării de către macrofagi a citokinelor proinflamatoare și a factorului de chemoatracție a monocitelor. Leucocitele infiltrate induc expresia selectinelor-L, iar sub acțiunea citokinelor proinflamatoare, RLO și celulele endoteliale expresează selectina-E și factorul tisular care, venind în contact cu factorii de coagulare circulanți, declanșează procesul de tromboză a arterelor coronariene.

Diferite familii ale moleculelor de adeziune intercelulară, expresate activ în stresul oxidativ, VCAM (molecula de adeziune a celulei vasculare), PECAM (molecula de adeziune a plachetelor și endoteliocitelor) sunt responsabile de recrutarea din sânge a celulelor proinflamatoare (monocite, limfocite).

Adeziunea plachetelor la endoteliocite prin intermediul selectinei-P se impune prin eliberarea RLO (inclusiv prin intermediul trombinei) și a mediatorilor inflamației. Peroxidul de hidrogen generează eliberarea leucotrienelor B₄ și factorul de activare a trombocitelor, care în ansamblu susțin procesul inflamator.

În contextul conceptului multimarker de evaluare a patologiei cardiace, markerii stresului oxidativ sunt vizați în complex cu markerii inflamației și ai hemostazei.

Hipertensiunea arterială și stresul oxidativ: interacțiuni cu endoteliul vascular

Cu referință la evoluția hipertensiunii arteriale se pun în evidență câteva mecanisme importante legate de activarea stresului oxidativ. Majoritatea dintre acestea sunt indispensabile de endoteliul vascular [15].

Radicalii liberi de oxigen alterează endoteliocitul vascular, prin aceasta limitând capacitatea acestuia de a elibera cantități suficiente de factori vasorelaxanți, cum ar fi oxidul nitric, prostaciclina, adrenomedulina, factorul endotelial hiperpola-

rizant etc. De asemenea, aceștia mediază acțiunea de inducere a apoptozei celulelor endoteliale, proprie norepinefrinei. Pe plan funcțional este moderată exegeza, conform căreia RLO diminuează sensibilitatea receptorilor canalelor de potasiu din miocitele netede vasculare, activarea cărora de către EDHP și derivații acidului arahidonic produc hiperpolarizarea celulelor musculare și relaxarea acestora. În cadrul afectării reactivității vasculare mediate prin NO, mecanismul hiperpolarizant al reducerii tonusului vascular bazal se consemnează drept un mecanism oportun în vederea controlului tensiunii arteriale [16]. Acesta joacă un rol esențial și în reglarea perfuziei coronariene, iar funcționalitatea compromisă a canalelor de potasiu contribuie la deprecierea rezervei coronariene. Creșterea ratei apoptozei celulelor endoteliale în stresul oxidativ se consideră a fi declanșată prin intermediul a 2 patterne fiziopatologice: 1) determinat de activarea caspazelor mitocondriale (în special caspaza-3) și 2) majorarea expresiei receptorilor TNF- α de pe membrana endoteliocitului, activarea cărora constituie, după cum se știe, una din căile de amorsare a morții celulare programate. Studii fundamentale și clinice constată că apoptoza celulelor endoteliale sub acțiunea RLO este îndeosebi de proporție în arterele periferice mici, de rezistență, tonusul bazal al cărora determină rezistența vasculară periferică. De menționat în acest context că rata apoptozei endoteliocitelor este în raport direct nu numai cu valorile TA, dar și cu nivelurile circulante ale markerilor proinflamatori, ai disfuncției endoteliale, precum și cu valorile indicilor complianței arteriale. Aportul nemijlocit al radicalilor liberi în elevarea apoptozei este confirmat în mediu de celule endoteliale prin aplicarea antioxidantilor. Există ipoteze, potrivit cărora RLO induce creșterea expresiei T-caderinei în endoteliocite, un membru atipic al familiei GPL, fapt care rezultă în creșterea inductorilor apoptozei, cum ar fi caspazele, proteina 38 și Akt/PKB. Activarea acestui factor poate fi o cauză a hiperplaziei și migrarea celulelor musculare netede, proces care se decelează la cote crescute în cazul apoptozei celulelor endoteliale.

Radicalii liberi de oxigen inactivează prematur cel mai potent factor vasorelaxant, derivat de endoteliu, oxidul nitric, determinând în reacția dintre NO și O₂⁻ formarea peroxinitritului, radical de azot citotoxic cu proprietăți vasoconstrictorii marcante [17]. Acestuia i se atribuie un rol important în patogenia accidentelor vasculare cerebrale la pacienții cu hipertensiune arterială, dată fiind acțiunea lui stimuloare asupra contracției miocitelor netede ale arterelor medii cerebrale. Nivelurile crescute ale peroxinitritului sunt identificate în HTA, în stresul oxidativ și în hiperhomocisteinemie, ultima fiind calificată drept un predictor al disfuncției endoteliale, al afecțiunilor arterelor periferice, precum și al cardiopatiei ischemice. Nivelurile sanguine crescute ale acestui aminoacid derivat din metionină sunt inerente HTA, asociate de diabetul zaharat și de sindromul metabolic, corelându-se autentic cu indicii reactivității vasculare mediate prin flux și endoteliu. Un mecanism plauzibil al efectului vasoconstrictor al moleculei de ONOO⁻ constă în capacitatea acesteia de a atenua activarea canalelor de potasiu de către ionii de calciu, ceea ce duce la afectarea vasorelaxării mediate prin hiperpolarizare. Drept

urmare are loc majorarea tonusului vascular bazal periferic și coronarian. Sub aspect aplicativ trebuie de menționat că cantitatea crescută de peroxinitrit este un factor care limitează substanțial efectul hipotensiv și coronarodilatator al vasodilatatorilor și periclitează toleranța donatorilor de oxid nitric.

Radicalii liberi de oxigen oxidează moleculele de LDL, facilitând pasajul transendotelial al acestora și formarea unor legături strânse dintre caveolina endotelială și NOsec. Drept urmare, accesul spre enzima de sinteză a oxidului nitric a factorilor vasorelaxanți naturali (*imprimis* acetilcolina și bradichinina) este limitat. Deci, în contextul acestor circumstanțe, chiar și un endoteliu prezervat poate produce cantități precare de NO, ceea ce pe plan funcțional se manifestă prin afectarea relaxării endotelii dependente sau prin vasoconstricție. Mai mult ca atât, există dovezi asupra faptului că molecula de NO difuzează și penetrează miezul hidrofob al moleculei de LDL, exercitând efect antioxidant, contracarând acțiunea prooxidantă a speciilor reactive de oxigen, a peroxinitritului, precum și a lipooxigenazei. Astfel, viabilitatea endotelului vascular și funcționalitatea sistemului de sinteză a oxidului nitric sunt circumstanțe importante în evoluția și progresia procesului aterosclerotic și de remodelare vasculară.

Radicalii liberi de oxigen cresc expresia citochinelor proinflamatoare, prin care se amorsează o serie de ostilități în peretele vascular, care în ansamblu rezultă în remodelarea vasculară periferică. Mai mult ca atât, proteina C reactivă, markerul răspunsului inflamator, eliberată excesiv în sânge, reduce capacitatea sistemului antioxidant, activează respectiv stresul oxidativ și alterează procesul de reendotelizare prin inducerea apoptozei celulelor endoteliale progenitoare. Potrivit conceptului contemporan, proteina C reactivă atenuază sinteza oxidului nitric, acționează protrombotic și mărește acțiunea dăunătoare a stresului oxidativ asupra remodelării vaselor periferice. R. Bisgaard și colab. [18] au demonstrat, că administrarea proteinei C reactive la voluntari a provocat un răspuns inflamator diseminat cu o creștere notabilă a markerilor afecțiunilor endoteliale. Acțiunea antioxidantilor s-a remarcat drept inhibitor asupra acestor procese. Totodată, proteina C reactivă activează *per se* stresul oxidativ și stimulează hipertrofia și hiperplazia miocitelor netede vasculare în detrimentul controlului tonusului vascular bazal, efect accentuat prin acțiunea Ang II. Aceasta din urmă devine notabilă atunci când oxidul nitric se depreciază cantitativ sau este inactivat prematur de către anionul superoxid. Pe fundalul unei defensive antioxidante precare se constată augmentarea expresiei factorului nuclear- κ , o citochină, prin intermediul căreia Ang II provoacă hipertrofia miocitelor netede vasculare și potențează formarea RLO și răspunsul inflamator. Nivelurile sanguine și locale ale Ang II și ale kininazei II (enzima de conversie de Ang II) sunt majorate în hipertensiune arterială în corelare cu elevarea produselor peroxidării lipidelor, pe măsură ce cantitatea captatorilor radicalilor liberi (superoxiddismutaza, vitamina E, componentele sistemului glutatonic) sunt în descreștere.

Radicalii liberi de oxigen acționează vasoconstrictor, deoarece ei induc creșterea concentrației ionilor de Ca^{2+}

în citoplasma miocitelor netede vasculare. Acest fenomen este mediat prin activarea inozitolfosfatului, prin inhibiția pompei de calciu endoplasmatic (Ca²⁺-ATP-aza). În tangență cu aceasta se anunță însemnată accentuarea efectelor vasoconstrictoare, mitogene și de creștere ale Ang II. Sunt conceptuale importante evidențele care demonstrează acțiunea stimulatoră a speciilor reactive de oxigen asupra enzimei de conversie a Ang I în Ang II pe cale clasică, determinând astfel majorarea stocului local și circulant al Ang II. Pe acest fundal se produce inhibiția ECA II, care facilitează formarea de Ang 1-7, care posedă acțiune vasorelaxantă.

Radicalii liberi de oxigen mediază acțiunea dăunătoare a hiperglicemiei asupra arterelor și facilitează formarea produselor finale glicilate, markeri veritabili ai disfuncției endoteliale. În cadrul glicării neenzimatice a proteinelor contractile și scheletice ale peretelui vascular se produce majorarea *stiffness*-ului arterial, asociată de afectarea reactivității vasculare periferice și elevarea rezistenței vasculare periferice. Produsele glicării proteice neenzimatice sunt estimate în sânge drept markeri ai periclitării complianței arteriale și ai disfuncției endoteliale. Rata lor cantitativă este îndeosebi sporită în diabetul zaharat și sindromul metabolic, factori de risc notabili ai hipertensiunii arteriale. În acest context, testul de evaluare a reactivității vasculare periferice prin acetilcolină sau flux dependent în cadrul impactului prandial prin ingestie de glucide sau grăsimi reprezintă o probă diagnostică a disfuncției endoteliale precoce. Totodată, RLO acționează stimulator asupra sintezei enzimei Lp-PhA₂ (fosfolipaza A₂ asociată de lipoproteine) de către endoteliocit în condițiile acțiunii mediatorilor proinflamatori și citokine. Nivelul circulant al acestei enzime, de asemenea, este definit drept un marker al disfuncției endoteliale, al inflamației endoteliale și al stresului oxidativ. Rezultatele studiului desfășurat în clinica Maya din SUA specifică că la pacienții cu nivelurile circulante ale Lp-PhA₂ peste 200 nm/ml riscul evoluției accidentelor vasculare crește semnificativ.

Activarea stresului oxidativ se corelează fidel cu dinamica clinico-funcțională a HTA, cu severitatea afectării organelor țintă și ceea ce este oportun – și cu indicii reactivității vasculare endotelii-dependente. Evaluând spectrul cauzelor creșterii sintezei radicalilor liberi de oxigen s-a ajuns la concluzia, că hipertensiunea arterială se impune drept un factor stimulator. Acțiunea presoare a jetului sanguin asupra peretelui vascular în cadrul elevării intempestive a TA cu 40-50 mm Hg conduce la creșterea rapidă a *pool*-ului local de radicali. C. Vecchione și colab. (2009), studiind acest fenomen, au decelat rolul activării kinazei-1, legate de proteină, integrina [19]. Deci, între evoluția hipertensiunii arteriale și stresul oxidativ există relații reciproce, iar eficiența formulelor terapeutice constă în anihilarea acestui cerc mutual.

Sunt făcute încercări de a evidenția marcherii vasculare ai celor două procese, de asemenea aflate în relații de stimulare reciprocă, a răspunsului inflamator și a stresului oxidativ. Datele obținute în acest sens semnifică că marcherii vasomotricității (indicii relaxării vasculare mediate prin endoteliu) reflectă predilect intensitatea răspunsului inflamator și se

corelează cu nivelurile circulante ale citokinelor, iar indicii elasticității sau complianței arteriale se raportează autentic la gradul de activare a stresului oxidativ și se corelează cu nivelurile radicalilor liberi de oxigen. La această conotație se consideră, că unul din mecanismele efectului benefic al statinelor asupra funcționalității vasului este datorat acțiunii antioxidante iminente acestor remedii.

Există dovezi privind rolul-cheie al radicalilor liberi în accelerarea senescenței vasculare și, legate de acest mecanism - a hipertensiunii arteriale, în acest context fiind accentuată nu atât sinteza lor excesivă, cât epuizarea sistemului antioxidant. În acord cu această afirmație este și evidența creșterii nivelului de peroxinitrită odată cu compromiterea funcțională a vasului, determinată de vârstă.

Radicalii liberi de oxigen sunt capabili să altereze și să afecteze funcția telemerilor, terminațiunilor cromozomiale, care conțin secvențe repetate de ADN, conducând astfel la senescența prematură a celulei. La nivelul endoteliului vascular acest fenomen va reduce capacitatea de sinteză a oxidului nitric, iar în tunica medie musculară va duce la pierderea fenotipului contractil, preluarea fenotipului secretor al miocitului neted vascular și secreția de mediatori ai inflamației și infiltrației celulare.

Radicalii liberi de oxigen alterează aparatul mitocondrial al celulelor endoteliale și musculare ale vaselor, iar prin urmare și organitul unde aceștia se formează în proporție de 90-95%, având drept repercusiuni moartea celulară prin apoptoză, activarea fibroblaștilor și sinteza sporită de colagen, pârgșii fezabile ale remodelării structurale a vaselor.

Este de asemenea intens vehiculată opinia despre rolul important al stresului oxidativ în modificarea raportului miocitelor vasculare netede mature cu fenotip contractil față de stocul miocitelor cu fenotip sintetic sau secretor. Creșterea acestuia din urmă, nu este caracteristică în condiții fiziologice, poate fi urmărită sub acțiunea unui set de factori, printre care se notează RLO, citokinele, Ang II, stresul hemodinamic, metaloproteinele matricei. Drept urmare, se constată micșorarea expresiei acidului micro-ARN, un oligopeptid din 22 de aminoacizi, care participă oportun în diferențierea celulară și în controlul raportului de fenotip. Preluând fenotipul sintetic, miocitul neted vascular devine o celulă care secretă activ molecule de adeziune, mediatori proinflamatori și ai expresiei receptorilor spre lipoproteine, fapt care rezultă în leziuni aterogene ale peretelui vascular, în disfuncția endotelială și în hiperplazia neointimală, element structural estimabil al remodelării vasului periferic. Una din consecințele funcționale ale acestor evenimente este periclitarea răspunsului vascular la acțiunea agenților vasodilatatori și potențarea răspunsului constrictor la stimularea adrenergică, angiotensinică și endotelinică, care se exprimă prin creșterea tonusului vascular bazal și elevarea tensiunii arteriale. De menționat în acest context, că radicalii liberi de oxigen activează procesul vascular aterogen prin oxidarea LDL, alterarea conexiunilor dintre endotelioцитe și facilitarea traficului lipoproteinelor în spațiul subendotelial, creșterea intermediată a expresiei receptorilor de captare a LDL oxidate. În cadrul stresului oxidativ

se intensifică sinteza colagenului și degradarea elastinei, iar deprecierea raportului dintre aceste proteine scheletice ale peretelui vascular duce la micșorarea complianței arteriale în detrimentul menținerii rezistenței vasculare periferice la valori fiziologice ale vârstei. Deși RLO sunt estimate drept factori ce determină expresia VEGF și asociată de aceasta, sechestrarea sporită a celulelor endoteliale progenitoare, apoptoza celulelor endoteliale, declanșată de stresul oxidativ, poate fi o cauză a reducerii numerice a lor, chiar pe fundalul elevării nivelurilor circulante ale celulelor progenitoare. În plus, RLO afectează procesul de cantonare a celulelor progenitoare în peretele vascular și diferențierea lor ulterioară.

Așadar, endoteliul vascular este o țintă a radicalilor liberi de oxigen și, totodată, un tronson oportun de reglare nu numai a reactivității vasculare și coronariene mediate prin oxidul nitric, dar și a funcției cardiace, iar markerii disfuncției endoteliale în complex cu markerii SO au valoare predictivă certă asupra diagnosticului și pronosticului insuficienței cardiace și hipertensiunii arteriale [20].

Concluzii

1. Stresul oxidativ este implicat în evoluția remodelării miocardului și insuficienței cardiace, mecanismele patogenetice oportune fiind determinate de activarea factorilor de creștere și transcripție, citokinelor, caspazelor și metaloproteinazelor matricei extracelulare.

2. Contribuția fiziopatologică a stresului oxidativ în evoluția hipertensiunii arteriale are la bază afectarea endoteliului vascular și reducerea sintezei de oxid nitric, repercusiunile inerente fiind nu numai periclitarea vasomotricității, dar și formarea și hiperplazia neointimei.

References

- Zhang K. Integration of ER stress, oxidative stress and the inflammation in health and disease. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2010;3(1):33-40.
- Sies H. Oxidative Stress. *Academic Press*.(London). 1985;1-8.
- Konstam M, Kramer D, Patel A, et al. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2011;4(1):98-108.
- Giordano F. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J. Clin. Invest.* 2005;115(3):500-508.
- Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2011;301:H2181-H2190.
- Booz G. New take on the role of angiotensin II in cardiac hypertrophy and fibrosis. *Hypertension.* 2011;57:1034-1038.
- Hingtgen S, Li Z, Kutschke W, et al. Superoxide scavenging and Akt inhibition in myocardium ameliorate pressure overload-induced NF- κ B activation and cardiac hypertrophy. *Physiol. Genomics.* 2010;41(2):127-136.
- Letavernier E, Zafrani L, Perez J, et al. The role of calpains in myocardial remodeling and heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2012;96(1):38-45.
- Porte K, Turner N. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. *Pharmacology and Therapeutics.* 2009;103:255-278.
- Stehr C, Mellado R, Ocaranza M, et al. Increased levels of oxidative stress, subclinical inflammation, and myocardial fibrosis markers in primary aldosteronism patients. *J. Hypertens.* 2010;28(10):2120-2126.
- Lok DJ, van der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin. Res. Cardiol.* 2010;99(5):323-328.
- Gao D, Ning N, Niu X, et al. trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart.* 2011;97: 278-286.

13. Grinnbell K, Duong H, Newton J, et al. Heterogeneity in apoptotic responses of microvascular endothelial cells to oxidative stress. *J. Cell. Physiol.* 2012;227(5):1899-1910.
14. Pashkow F. Oxidative stress and inflammation in heart disease: do antioxidants have a role in treatment and/or prevention? *Intern. J. Inflammation.* 2011;54:802-810.
15. Ferreri P, Basili S, Paoletti V, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2006;16(3):222-233.
16. Cobet V. Reglarea tonusului coronarian prin hiperpolarizare: mecanism compensator în disfuncția endotelială [Regulation of a coronary tone through a hyperpolarization: compensation mechanism at endothelial dysfunction]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2010;2(25):65-72.
17. Burgovne J, Mongue-Din H, Eaton P, et al. Redox signaling in cardiac physiology and pathology. *Circ. Res.* 2012;111:1091-1106.
18. Bisoendial R, Kastelein J, Peters S, et al. Effects of CRP infusion on endothelial function and coagulation in normocholesterolemic and hypercholesterolemic subjects. *J. Lipid. Res.* 2007;48(4):952-960.
19. Vecchione C. Pressure-induced vascular oxidative stress is mediated through activation of integrin-linked kinase 1/ β PIX/Rac-1 pathway. *Hypertension.* 2009;54:1028-1034.
20. Shantsila E, Wrigley B, Blann A, et al. A contemporary view on endothelial function in heart failure. *Eur. J. Heart. Fail.* 2012;14(8):873-881.

Importanța factorului genetic în hipertensiunea arterială esențială a copilului

S. Cojocari

Department of Pediatric Cardiology, Institute of Cardiology
29/1, N. Testemitsanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: svetlanacojocari@rambler.ru. Manuscript received November 22, 2012; revised February 15, 2013

Importance of the genetic factor in essential arterial hypertension at children

Essential arterial hypertension is a multifactorial disease that is the result of the interaction of genetic and environmental factor. Studying of molecular-genetic markers is advisable in childhood, because with age the values of the arterial tension are influenced by the environmental factors. But at the same time determination of the molecular-genetic markers can help us detect the children with high risks of arterial hypertension development and as a consequence possible complications. Effective prophylaxis on the early stage of the disease in comparison with the treatment of the formed pathology will have higher medical and social-economic effect. This article emphasis the role of the genetic factor in initial arterial hypertension at children basing on the accessible sources, focusing on the hereditary anamnesis and genetic polymorphism of the renin angiotensin aldosterone system and NOS endothelial synthase. In spite of the fact that in therapeutic literature dedicated to adults studying special attention is paid to genetic polymorphism of Initial arterial hypertension, in paediatrics there is a relatively small amount of investigations (more over they include a limited number of children) which examined the contribution of the genes to the phenotype of the arterial hypertension at children. They are often contradicting.

Key words: essential arterial hypertension, children, genetic polymorphism, endothelial nitric oxide synthase, renin angiotensin aldosterone system.

Важность генетического фактора в развитии первичной артериальной гипертензии ребенка

Первичная артериальная гипертензия является многофакторным заболеванием, результатом взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды. Исследование генетического фактора в детском возрасте обосновано, потому как с возрастом на уровень артериального давления все чаще влияют факторы окружающей среды. В то же время, определение молекулярно-генетических маркеров позволит нам выделить детей с высоким риском развития артериальной гипертензии и, как следствие, возможные осложнения. Эффективная профилактика на ранних стадиях болезни в сравнении с лечением уже сформированной патологии обеспечит положительный медицинский и социально-экономический эффект. Эта статья посвящена роли генетического фактора в развитии артериальной гипертензии у детей, основана на имеющейся литературе, с акцентом на наследственном анамнезе, генетическом полиморфизме ренина-ангиотензин-альдостероновой системы и эндотелиальной NOS синтазы. В сравнении с терапевтической литературой, где уделяется особое внимание генетическому полиморфизму ренина-ангиотензин-альдостероновой системы взрослого, а также системе эндотелиальной NOS синтазы, в педиатрии существует относительно небольшое количество исследований, часто с противоречивыми заключениями, которые рассмотрели вклад этих генов в фенотипическом выражении артериальной гипертензии в детской популяции.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, дети, генетический полиморфизм, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, эндотелиальная NOS синтаза.

Întroducere

Hipertensiunea arterială esențială (HTAE) constituie una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică la nivel mondial și un factor de risc major pentru morbiditatea cardiovasculară la adult. Această patologie poate debuta în copilărie, fiind demonstrat prin numeroase studii „fenomenul de tracking”, de persistență a HTAE din copilărie până la maturitate [1]. La apariția HTAE contribuie factorii de mediu și socio-economici: obiceiurile

alimentare, consumul de alcool, fumatul, stresul și regimul de activitate fizică, factori care constituie „ținta” metodelor de prevenire și tratament, precum și factorii de risc individuali, nemodificabili, cum ar fi ereditatea, vârsta, sexul, rasa. S-a constatat că 30-60% din variațiunile tensiunii arteriale este atribuită factorilor genetici [2, 3].

Anamneza eredocolarerală

Istoricul familial este unul dintre factorii endogeni de risc cel mai important în apariția hipertensiunii arteriale.

În favoarea acestuia indică agregarea pacienților cu hipertensiune arterială esențială în familii, incidența mare a hipertensiunii arteriale în rândul gemenilor monozigoti, precum și dezvoltarea hipertensiunii arteriale la rudele apropiate [3]. Un studiu caz-control, realizat în Rio de Janeiro, care a inclus 91 de copii cu hipertensiune arterială și 182 de copii normotensivi, a constatat o asociere între istoria familială și HTAE, atât în rândul băieților (OR = 13,32; 95% CI 2,25-78,94), cât și al reprezentantelor genului feminin (OR = 11,35; 95% CI 1,42-90,21), în special, atunci când ambii părinți au prezentat hipertensiune arterială esențială [4]. Rezultate similare s-au obținut într-o altă cercetare, realizată pe un eșantion de 4904 de adolescenți din școlile din provincia Wielkopolska (Polonia) selectați aleatoriu, care a înregistrat la băieții cu anamneză eredocolaterală agravată creșterea semnificativă a raportului cotă de prevalență a hipertensiunii arteriale sistolice, iar istoricul familial pozitiv, combinat cu obezitatea, a crescut și mai mult prevalența hipertensiunii arteriale (de 16,85 ori), în comparație cu băieții cu masă corporală normală și fără istoric familial de hipertensiune arterială [5].

Însă, cel mai mare progres în înțelegerea rolului predispoziției genetice în dezvoltarea hipertensiunii arteriale a fost atins în studiul genotipurilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRA). Genele, care codifică componentele SRA au fost propuse drept gene candidate, care determină predispoziția genetică față de hipertensiunea arterială și riscul de a dezvolta complicații cardiovasculare.

Polimorfismul genetic al enzimelor sistemului renin-angiotensină-aldosteron:

1. Polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei (ACE)

Unul din primele a fost descris polimorfismul ACE (localizat la nivelul cromozomului 17 (17q23)). Gena ACE poate fi reprezentată de alele lungi și scurte, iar așa-numitul polimorfism (Insertia/Deleția (I/D) este determinat de prezența sau absența unui bloc de 287 pb, în intronul 16. Enzima ACE transformă angiotensina I din inactivă în activă – angiotensina II (vasoconstrictor) și inactivează bradikinina și kallidina (vasodilatatoare). Astfel, activarea sistemului RAA rezultă într-un răspuns vasopresor prin intermediul acțiunilor ACE [6]. Prima meta-analiză, bazată pe 23 de studii, care au inclus 6923 de subiecți, a demonstrat o creștere cu 10% a riscului hipertensiunii arteriale la persoanele cu genotipul D/D față de genotipul I/I [7]. De asemenea, este demn de remarcat faptul că efectele polimorfismului ECA, în diferite grupuri etnice, sunt diferite, acestea fiind determinate de efectele stilurilor de viață diferite și influența factorilor de mediu, care provoacă hipertensiunea arterială în diferite grupuri etnice. Astfel, Bautista et al. (2008) au menționat genotipul D/D, drept un factor de risc independent pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale printre hispanici, deoarece subiecții cu genotipul ACE DD au avut de 1,6 ori mai multe șanse de a fi hipertensivi decât purtătorii alelei I, iar 15% din toate cazurile de hipertensiune arterială, conform acestor autori,

ar putea fi atribuite genotipului DD al ACE [8]. Rezultate similare au fost raportate pentru populația chineză (Zhang Y. L., 2007) și populația de sex masculin din Bangladesh (Morshed M., 2002), Japonia (Higaki J., 2000) și Argentina (Jiménez P.M., 2007). Totodată, o meta-analiză limitată la caucasieni, nu a reușit să demonstreze o asociere între genotipul ACE și hipertensiunea arterială [9]. Napoles et al., (2007), de asemenea, nu au constatat nici o asociere între genotipul ECA și hipertensiunea arterială în populația Cubei. Rezultate similare au obținut în cercetările lor Miyama et al. (2007), Glavnik și Petrovic (2007).

Deși multe studii genetice au fost efectuate la adulți, relativ puține au examinat contribuția genelor potențial candidate asupra adipozității și fenotipului hipertensiunii arteriale în copilărie. Un studiu, care a inclus 152 de copii (75 de fete, 77 de băieți) a constatat la subiecții supraponderali, purtători ai halotipului D valori ale tensiunii arteriale sistolice semnificativ mai mari, comparativ cu normoponderalii ($p < 0,05$) [6]. Într-un alt studiu, realizat de Maidanic și coaut., care a inclus 57 de copii hipertensivi, cu vârsta de 9-17 ani, genotipul II s-a înregistrat în 17,6% cazuri, ID în 52, 6% și, respectiv, genotipul DD - în 29,81% cazuri [10]. Rezultate similare s-au obținut în cercetarea realizată de Wu și coaut., care a inclus 105 copii cu hipertensiune arterială esențială și 105 normotensivi, înregistrându-se următoarele genotipuri în grupul copiilor, care prezentau valori elevate ale tensiunii arteriale: DD – 30,5%, ID – 47,6% și II – 21,9%, versus lotul de control: DD – 14,3%, ID – 46,7% și II – 39,1%. Frecvența alelei de tip D (54,3% vs 37,6%) a fost semnificativ mai mare în grupul cu hipertensiune arterială, în schimb, frecvența alelei de tip I (45,7% vs 62,4%) a fost semnificativ mai mică decât în grupul de control ($p < 0,01$) [11]. Eun Young Park și coaut. analizând, de asemenea, polimorfismul genei enzimei de conversie (ACE) inserare/deleție (I/D) la 40 de adolescenți coreeni (vârsta de 16-17 ani) și un grup de control (20 de adolescenți normotensivi) a constatat o frecvență a genotipului I/I de 37,5%, I/D – 45,0% și D/D – 17,5%. Nivelurile serice ale ECA au fost semnificativ mai mari la copiii, care prezentau genotipul D/D sau I/D versus genotipul I/I, iar IMT a carotidei a fost semnificativ mai mare în grupul cu genotipul D/D comparativ cu grupul I/I [12]. O altă cercetare, care a înrolat 376 de elevi, selectați în mod aleatoriu, normotensivi (147 de baieti, 229 de fete), cu vârste cuprinse între 7 și 17 ani, a constatat frecvențe alelice ale genotipului DD al genei ACE mai mari la copiii cu un istoric pozitiv de HTA în I grad de rudenie (36,2%) și gradul II - 38,3% versus grupul de control (30,7%) ($p < 0,05$). Copiii cu un istoric familial pozitiv pentru HTAE și un genotip DD, au avut valori ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice semnificativ mai mari ($p < 0,05$) decât copiii cu genotipul ID sau II [13]. Iar, în studiul realizat de Aline și coaut., pe un eșantion de 167 de copii (60 au fost identificați cu greutate mică la naștere și 107 – cu greutate normală) s-au constatat niveluri de activitate a enzimei ACE semnificativ crescute la copiii cu greutate mică la naștere, comparativ cu grupul copiilor

cu greutate normală. Copiii cu greutatea mică la naștere au avut o mai mare frecvență a alelei D și a genotipului DD vizavi de copiii cu greutate normală. Prin urmare, conform autorilor, polimorfismul ACE I/D, mai ales genotipul DD, poate fi interpretat ca un factor major în asocierea dintre greutatea mică la naștere și nivelurile elevate ale tensiunii arteriale [14]. Totodată, într-un alt studiu, care a înrolat 199 de copii obezi, 44 dintre ei fiind hipertensivi, prevalența hipertensiunii arteriale la subiecții obezi cu genotipul DD, II, ID a fost similară, nefiind nicio diferență între grupul hipertensiv și cel normotensiv, în conformitate cu genotipul ACE I/D [15].

2. Polimorfismul genetic al AGTR1 (genei receptorilor angiotensinei II, tip 1)

În cascada RAS, angiotensina este despicată de renină pentru a produce angiotensina I, care este convertită ulterior în angiotensina II, prin acțiunea enzimei de conversie a angiotensinei I (ACE) [16]. Astfel, angiotensina II, care este una dintre cele mai puternice vasoconstrictoare, oferă creșterea tonusului vascular și stimulează producția de aldosteron de către suprarenale. Aldosteronul, la rândul său, stimulează reabsorbția de sodiu în rinichi, rezultând o creștere a volumului de sânge circulant [10]. Angiotensina II își exercită acțiunea, legându-se de mai multe tipuri de receptori. Receptorii de tip 1 mediază vasoconstricția și acțiunea proliferativă a angiotensinei II, în timp ce receptorii de tip 2 inhibă proliferarea celulelor și mediază apoptoza. Prin urmare, efectele celulare ale angiotensinei II sunt mediate de receptorii de tip 1 ai angiotensinei II, care au fost studiați pentru implicarea lor în dezvoltarea hipertensiunii arteriale. Gena receptorilor angiotensinei II determină nu numai acțiunea constrictivă dar, de asemenea, expresia factorului de creștere și proliferare al musculaturii netede. Polimorfismul genei în cauză este localizat pe cromozomul 3q21-Q25 și se datorează variabilității de baze adenină și citozină în poziția 1166 din secvența de nucleotide. Alela 1166 C interrelaționează cu hipertensiunea arterială, iar alela A (adenina) și genotipul AA slăbește riscul. Alela de risc C (citozina) este asociată cu formarea disfuncției endoteliale vasomotorii și risc crescut de complicații [16]. Polimorfismul, care rezultă din adenzină – citozin transversia la poziția 1166 a genei, a fost subiect de cercetare a mai multor studii la adulți [16]. Astfel, într-o cercetare efectuată de Stankovic et al. (2003), genotipul CC a influențat riscul hipertensiunii arteriale esențiale în populația sârbă cercetată, iar studiul efectuat de Zhu et al. (2006), care a implicat 150 de subiecți, a înregistrat polimorfismul AGTR1 A1166C asociat cu hipertensiunea arterială esențială și ateroscleroza carotidei în populația chineză. Totodată, într-un alt studiu realizat de Rehman et al. (2007), polimorfismul A1166C nu a avut nici o asociere cu hipertensiunea arterială. Miyama et al. (2007) a publicat, de asemenea, un studiu în care polimorfismul genei AGTR1 nu influențează hipertensiunea arterială esențială.

În ceea ce privește populația pediatrică, relativ puține

studii au fost realizate și pe un eșantion mic de copii s-a evaluat contribuția polimorfismului genei potențial candidate AGTR1 A1166C asupra fenotipului tensiunii arteriale. Astfel, un studiu care a avut ca scop determinarea asocierii între AGTR1 A1166C cu hipertensiunea arterială esențială în rândul a 40 de adolescenți coreeni hipertensivi, a constatat o frecvență a genotipului AA în 87,5%, AC – 12,5%, iar genotipul CC nu a fost detectat. IMT carotidei la adolescenții cu genotipul AA a fost mai mare, comparativ cu subiecții având genotipul AC ($5,0 \pm 0,1$ mm, față de $8,0 \pm 0,2$ mm) [16].

3. Polimorfismul genei angiotensinogenului

Gena angiotensinogenului determină nivelul de angiotensină I și este localizată pe cromozomul Iq42-Q43. Ea participă la conturarea profilului sistemului renină-angiotensină-aldosteron. În prezent, sunt descrise 10 forme polimorfe ale genei, cel mai studiat fiind polimorfismul M235T (înlocuirea metioninei cu treonina în poziția 235) și T174M (substituția treoninei de metionină în poziția 174). Efectul dăunător este asociat cu alela M (metionina) și genotipul MM, iar efectul protector este determinat de alela T (treonin) și genotipul TT [17].

Polimorfismul genetic al oxid sintetazei endoteliale (eNOS):

Dintre toți factorii sintetizați de endotelium, rolul principal în reglarea funcției endoteliale aparține factorului endotelial de relaxare, monoxidului de azot (NO). Datele experimentale confirmă implicarea NO în reglarea tensiunii arteriale. Oxidul nitric este produs de enzima NO-sintetază (NOS), prin oxidarea atomilor de azot terminali ai guanidinei în L-arginină sub efectul catalitic al unei izoforme a enzimei NO-sintetazei. NO-sintetaza există în trei izoenzime majore, care au primit numele de la tipul de celule în care au fost descoperite pentru prima dată [18].

Prin urmare, polimorfismul genetic al oxid sintetazei endoteliale (eNOS) joacă un rol important în apariția hipertensiunii arteriale. Astfel, într-un studiu, care a inclus 175 de copii sănătoși (lotul de control), 110 obezi normotensivi și 73 de copii hipertensivi și obezi, genotipul 4a4a pentru polimorfismul intronului 4 a fost mai frecvent înregistrat la obezii normotensivi și hipertensivii obezi ($p < 0,01$), iar genotipul AspAsp pentru polimorfismul Glu-298Asp a fost mai puțin frecvent la obezii normotensivi ($p < 0,02$). Totodată, combinarea haplotipurilor variantelor 4b, C, și Glu pentru cele trei variante polimorfe ale sintetazei endoteliale (eNOS) au fost mai frecvente la hipertensivii obezi, decât la obezii normotensivi sau la copiii din grupul de control. Autorii concluzionează că haplotipul eNOS, C, b Glu, este asociat cu hipertensiunea arterială la copiii și adolescenții obezi [19].

Concluzii

1. Până în prezent, puține cercetări s-au axat pe contribuția factorului genetic în hipertensiunea arterială esențială la copii, iar cele existente cuprind loturi mici de copii, obținând rezultate adesea contradictorii.

2. Totodată, aprecierea polimorfismului genetic al enzimei ACE și NOS sintazei endoteliale poate servi drept marker de diagnostic la etape preclinice ale hipertensiunii arteriale și ale complicațiilor definite de aceasta, reducând din morbiditatea și mortalitatea prin patologii cardiovasculare ale adultului.

3. Influența genelor asupra tensiunii arteriale se intensifică de factorii exogeni, care constituie factori de risc modificabili, prin urmare, depistarea și eliminarea lor constituie scopul măsurilor profilactice.

References

1. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008;117(25):3171-80.
2. Singh M, Mensah GA, Bakris G. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Cardiol Clin*. 2010;28:545-59.
3. Manu Raj. Essential hypertension in adolescents and children: Recent advances in causative mechanisms. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(Suppl. 4):S367-S373.
4. Kuschnir Maria, Gulnar Mendonça. Risk factors associated with arterial hypertension in adolescents. *J Pediatr*. (Rio J). 2007;83(4):335-342.
5. Krzyżaniak A, Kaczmarek M, Stawińska-Witoszyńska B, et al. Prevalence of selected risk factors for cardiovascular diseases in adolescents with overweight and obesity. *Med Wieku Rozwoj*. 2011;15(3):282-7.
6. Eisenmann Joey C, Sarzynski Mark A, Glenn Kim, et al. ACE I/D genotype, adiposity, and blood pressure in children. *Cardiovascular Diabetology*. 2009;8:14. <http://www.cardiab.com/content/8/1/14>
7. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens*. 1997;15:1579-92.
8. Bautista LE, Vargas CI, Orostegui M, et al. Population-based case-control study of renin-angiotensin system genes polymorphisms and hypertension among Hispanics. *Hypertens Res*. 2008;31(3):401-408.
9. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:48
10. Maydannik VG, Haytovich NV, Dosenko VE, i dr. Delecionny polimorfizm gena angiotenzin – prevrashchajushhego fermenta u detey i podrostkov s arterial'noy gipertenziey [Deletion polymorphism of a gene angiotensin – turning enzyme at children and teenagers with arterial hypertension]. *Pediatriya*. 2007;86(2):24-28.
11. Wu F, Li GL, Song XH, et al. Relationship between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2011;13(11):883-5.
12. Eun Young Park, Hye-Mi Ahn, Jung Ah Lee, et al. Insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in Korean hypertensive adolescents. 2009;24(3):193-198.
13. Camci L, Kilic Z, Dinleyici EC, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism frequency in normotensive children with a positive family history of essential hypertension. *J Paediatr Child Health*. 2009;45(12):742-6.
14. Ajala Aline R, Almeida Sandro S, Rangel Marina, et al. Association of ACE Gene Insertion/Deletion Polymorphism With Birth Weight, Blood Pressure Levels, and ACE Activity in Healthy Children. *American Journal of Hypertension*. 2012;25:827-832.
15. Siklar Z, Berberoglu M, Savas Erdeve S, et al. Contribution of clinical, metabolic, and genetic factors on hypertension in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(1-2):21-4.
16. Jung Ah Lee, Jin A Sohn, Young Mi Hong. Polymorphism of the Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C in Korean Hypertensive Adolescents Korean. *Circ J*. 2008;38:405-410.
17. Soergel MS, Kirschtein M, Busch C, et al. Oscillometric twenty four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatrics*. 2007;130:178-84.
18. Lezhenko GA, Gladun KV, Pashkova EE. Faktory formirovaniya arterial'noy gipertenzii u detey s ozhireniem [Factors of formation of arterial hypertension at children with obesity]. *Ditjachiy Likar*. 2011;3:23-34.
19. Souza-Costa DC, Belo VA, Silva PS, et al. eNOS haplotype associated with hypertension in obese children and adolescents. *Int J Obes*. 2011;35(3):387-92.



CLINICAL CASES

Toxocaroză larvară gravă – prezentare de caz

*Gh. Placinta, P. Paveliuc, T. Bujor

Department of Infectious, Tropical and Parasitological Diseases
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
163, Stefan cel Mare Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: gheorghelplacinta@yahoo.com. Manuscript received November 02, 2012; revised February 11, 2013

Larval toxocariasis: a serious case presentation

Larval Toxocariasis can be presented in many clinical forms in humans, from asymptomatic forms to serious forms that put human life and its quality in danger. The diagnosis of this parasitosis, in any form of manifestation, requires knowledge and skill from practicing doctors. Unfortunately, these manifestations are often assigned a concomitant disease or syndrome diagnosis. The severe evolution of the disease requires additional diagnostic measures by excluding other possible etiologies. The severe/serious form of „visceral larva migrans” syndrome, which is a consequence of massive infestation, represented by the phenomenon of “pica”, in young children continues to be a dilemma for practicing doctors, especially when specific treatment is contraindicated. The presented case of serious larval toxocariasis, with cardiac lesions (myocarditis) will confirm the previous statement.

Key words: larval toxocariasis, myocarditis.

Тяжелый личиночный токсокароз – клинический случай

Личиночный токсокароз у человека может принимать различные клинико-эволюционные варианты, от бессимптомных до крайне тяжелых форм, что может поставить под угрозу жизнь/качество жизни. Независимо от формы проявления, диагностика этого паразитоза требует знаний и навыков практикующих врачей. К сожалению, часто этим проявлениям присваивается синдромальный диагноз или оценивается как сопутствующее заболевание. Очень тяжелое течение заболевания требует дополнительных мер диагностики тяжести, в том числе с использованием методов исключающие других возможных причин поражения внутренних органов. Тяжелая форма синдрома висцеральной мигрирующей личинки, вследствие массивного заражения при геофагии, у маленьких детей остается дилеммой для практикующих врачей, особенно когда прием специфического лечения противопоказан. Представленный нами клинический случай тяжелого личиночного токсокароза с поражением сердца (миокардит), подтверждает вышеизложенное.

Ключевые слова: личиночный токсокароз, миокардит.

Actualitate

Toxocaroză umană este o zoohelmintoză cauzată de migrația diferitor specii de larve *Toxocara* prin organismul uman, caracterizată prin afectarea cutanată, pulmonară, oculară, cerebrală, cardiacă ș. a. [2, 3, 4, 5].

Sunt cunoscute patru specii de toxocara: *Toxocara canis*, *Toxocara mystax (cati)*, *Toxocara vitulorum* și *Toxocara leonina* [4]. Cele mai studiate specii patogene pentru om sunt *Toxocara canis* și *Toxocara mystax* [2, 8].

Grupul de vârstă cel mai afectat de toxocaroză sunt copiii sub 12 ani, care se joacă de multe ori cu pământul, nisipul din curte, contaminate cu ouă de *Toxocara*, dar nu se exclude și afectarea persoanelor de alte vârste [4, 5].

Toxocara canis și *Toxocara cati* sunt răspândite pe tot globul în sol. Ouă ale acestor specii au fost depistate în 2-88% probe de soluri, colectate din diferite țări și regiuni. *Toxocara vitulorum* și *Toxocara leonine* sunt depistate în regiunile tropicale [2].

Omul se infectează, fie prin ingerarea ouălor embrionate din sol (pică, geofagie), fie prin intermediul mâinilor murdare sau legumelor crude, nespălate, fie prin consum de carne crudă/semipreparată. Atunci când ouăle embrionate de *Toxocara* ajung în tractul gastro-intestinal uman, ele eclozează, trans-

formându-se în larve care, la rândul lor, penetrează peretele intestinal, ajungând în sistemul portal apoi în ficat. Unele larve migrează prin circulația sistemică spre plămâni, inimă și alte organe. Întrucât omul reprezintă o gazdă accidentală pentru larva toxocarică, aceasta nu se mai dezvoltă după acest stadiu, deci nu devine vierme adult în organismul uman [2, 4, 5, 10].

În cursul fazei de migrare viscerală, apare eozinofilia și necroza tisulară; reacția este mai puțin intensă în ochi, unde se pot găsi mononucleare și rar eozinofile. Răspunsul major al gazdei la antigenele de pe suprafața larvelor de toxocară include o marcată eozinofilie (ca răspuns granulomatos) și o hipergamaglobulinemie cu hiper-IgE (ca manifestare a subsetului Th2 al limfocitelor T helper). Producția cronică de antigen parazitar și stimularea continuă a sistemului imun poate duce la o permanentă „alertă imună”, care poate sta la baza manifestărilor clinice [1, 4, 10].

În infestări masive se dezvoltă granuloame multiple în ficat, pulmonii, pancreas, miocard, ganglioni limfatici, creier și alte organe. Morfologic, în miocard se denotă infiltrație inflamatorie eozinofilică și granuloame parazitare [9, 10].

Există patru forme clinice de infecție cu *Toxocara*:

1. *Larva migrans visceralis* (LMV) apare mai frecvent la copiii mai mici de 5 ani și este un sindrom caracterizat prin

eozinofilie, febră (80%) și hepatomegalie (65-87%). LMV este produsă de migrarea larvelor prin organele interne și de reacția inflamatorie secundară, simptomele variind în funcție de organul afectat. Se mai poate manifesta prin anorexie, tuse cu wheezing (60-80%), astm bronșic, bronhopneumonie, anemie, splenomegalie sau limfadenopatie, urticarie (20%), noduli subcutanați, eritem polimorf, infiltrate pulmonare la radiografie, pneumonie eozinofilică acută și cronică, care ocazional poate progresa în insuficiență respiratorie. Pot fi și manifestări reumatologice, monoartrite, paniculită septală. Din partea SNC poate fi meningită, meningoencefalită eozinofilică, convulsii, arahnoidite, encefalopatie, mielite. Afectarea cardiacă poate apărea mai rar, dar cu o evoluție mai gravă [1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10].

2. *Larva migrans ocularis* (LMO) – apare mai frecvent la copiii de 5-10 ani și este produsă de migrarea larvelor prin segmentul posterior al ochiului. Apare scăderea acuității vizuale (84%) de obicei unilaterală, ochi “roșu dureros” (2%), endoftalmie (6%), strabism (10%), iridociclită, papilită optică. Examenul oftalmologic evidențiază 3 leziuni principale: uveită cronică, granulom al polului posterior, granulom periferic al retinei (leziune frecvent confundată cu retinoblastomul). Hipereozinofilia, hepatomegalia și semnele pulmonare sunt de obicei absente în LMO [2, 4, 6, 7, 8, 9, 10].

3. Toxocaroză oculară sau atipică (Covert Toxocariasis) apare mai frecvent la elevi și la maturi. Această formă a fost constatată recent pentru pacienții, la care maladia evoluează mai frecvent cu un grup de simptome mai puțin specifice decât cele din cadrul larvei *migrans*: astenie, dureri abdominale, leziuni cutanate, tulburări respiratorii, tuse/raluri, cefalee, febră, mialgii, greață și alte semne clinice, însoțite de titru crescute de anticorpi toxocarici. Eozinofilia a fost depistată doar la o mică parte din cazuri. Se consideră, că pacienții cu toxocaroză atipică sunt în mai mică măsură capabili să dezvolte un răspuns imun protector, permițând o migrație larvară nelimitată cu afectări severe [2, 3, 7, 8, 9, 11].

4. Toxocaroză asimptomatică – prezența anticorpilor anti-*Toxocara* și/sau eozinofiliei în absența oricăror semne clinice în prezent sau în antecedente. Infestația asimptomatică este destul de frecventă în populația tuturor țărilor [2, 7, 11].

Un diagnostic de laborator definitiv de infecție umană cu *toxocara* poate fi realizat prin examinarea diferitor organe la prezența parazitului. Cu toate acestea, metodele serologice sunt pilonul de diagnostic. Cel mai frecvent utilizat test de diagnostic serologic este testul ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) cu depistarea în ser a anticorpilor anti-*Toxocara* Ig E și Ig G (sensibilitate și specificitate de 78%–98%). Dar atunci, când se interpretează un rezultat serologic, ar trebui să fie luat în considerație faptul că o singură seropozitivitate are o semnificație patologică limitată. Testarea imunologică ar trebui să fie însoțită de o examinare complexă în vederea stabilirii formei clinice, precum și excluderea reacțiilor fals pozitive prin încrucișare antigenică cu alte parazitoze. În LMV se constată eozinofilie, uneori majoră ($> 40\%/ > 500/\text{mm}^3$). În unele cazuri o constatare a unei eozinofilii periferice și a unui rezultat pozitiv la un test serologic pot fi suficiente pentru

stabilirea diagnosticului. Uneori pot fi prezente și hiperleucocitoza (între 20000 și 50000/ mm^3), accelerarea VSH, creșterea gamaglobulinelor. În cazuri incerte mai poate fi utilizat și PCR (Polymerase chain reaction) [1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11].

Miocardita în *Larva Migrans Visceralis* (LMV) poate rezulta din invazia directă a miocardului de către larve și/sau reacții de hipersensibilitate la parazit. Există 3 etape clinice în evoluția miocarditei eozinofilice: faza acută necrotizantă, faza trombotică și faza de fibroză a endomiocardului. Endomiocardita Löffler corespunde etapei a doua a bolii eozinofilice endomiocardice. A treia etapă corespunde endomiocarditei restrictive [5, 9, 11].

În perioada acută, la pacienți se observă tahicardie, febră, atenuarea zgomotelor cardiace, uneori se determină suflu sistolic, dilatarea cardiacă. La ECG – schimbări difuze în miocard, uneori dereglări de ritm. În cazuri severe este posibilă dezvoltarea miocarditei toxico-alergice. Au fost descrise cazuri de dezvoltare a sindromului Löffler II (vasculită eozinofilică cu endocardită septală), și a endocarditei fibroplastice. În rezultatul infiltrării endocardului și miocardului cu eozinofile se dezvoltă fibroza endocardului cu cardiomiopatie restrictivă. Dacă sunt afectați mușchii papilari și valvulele, se poate dezvolta insuficiența valvulară. Endocardita se poate complica cu formarea trombilor parietali și trombemboliilor. Au fost descrise cazuri de depistare a larvelor Toxocarei la nivelul miocardului [11].

Prin examinarea EchoCG se depistează diverse semne de miocardită, inclusiv hipokinezie difuză severă sau asinergie focală a ventriculului stâng. Pacienții ar mai putea fi investigați prin USG, TC, RMN și biopsii pentru a depista afectarea organelor parenchimatose. De asemenea, ar putea apărea trombi, ceea ce impune administrarea tratamentului anticoagulant, dar și îndepărtarea chirurgicală a trombului. Au fost descrise forme grave de miocardite, inclusiv și cu sfârșit letal [5, 9].

Tratamentul toxocarozii trebuie să fie complex, cu includerea celui patogenetic, antiinflamator, simptomatic și etiologic. Obiectivele tratamentului etiologic sunt: distrugerea /inactivarea parazitului; amendarea semnelor clinice; evitarea efectelor adverse la chimioterapice cu distrugerea larvară consecutivă.

Tratamentul etiologic este destul de variat ca și grupuri de chimioterapice, utilizate de către medicii clinicieni, cât și ca durată și include utilizarea unuia din preparatele active pe genul *Toxocara*. Conform datelor din literatura de specialitate, cea mai frecvent recomandată medicație în formele viscerale este Dietilcarbamazina (derivat de piperazină) în doza de 6 mg/kgc/zi, divizată în 3 prize, timp de 21 de zile. Dozele se majorează progresiv pentru a evita pericolul apariției reacției Herxheimer (șoc endotoxic). O altă opțiune terapeutică, sunt remediile din grupul albendazolului (derivat al benzimidazolului), care nu cedează după eficacitate și sunt disponibile și în Republica Moldova. Se indică câte 10-15 mg/kg/corp divizat în 2 prize timp de 5-21 de zile, administrat în timpul meselor și în asociere cu Silimarină. Sunt contraindicate copiilor până la 1,5-2 ani, gravidelor. Mebendazolul în doză de 10-15 mg/kg/corp 3 zile/săptămână, timp de 6 săptămâni, în formele severe 20-25 mg/kg/corp/zi, 21 de zile. Sunt contraindicate

copiilor până la 2 ani, gravidelor. Tiabendazolul în doză de 25-50 mg/kg/zi, 5-21 de zile, se indică rar din cauza reacțiilor adverse. Ivermectina în doză de 200 µg/kg/zi, 2 doze la interval de 14 zile [2, 3, 6, 8, 11]. Acestea, ca și dietilcarbamazina, nu sunt disponibile în Republica Moldova. Criteriile pentru evaluarea eficienței tratamentului sunt scăderea progresivă a eozinofiliei, regresarea manifestărilor clinice și reducerea titrului de anticorpi specifici.

Astfel, totalizând datele de referință bibliografică putem constata, că toxocaroză larvarică la om poate îmbrăca diferite variante clinico-evolutive de la forme asimptomatice la cele extrem de grave, care pot pune în pericol viața/calitatea vieții. Indiferent de forma sa de manifestare, diagnosticarea acestei parazitoze necesită cunoștințe și abilități din partea medicilor practicieni. Spre regret, deseori acestor manifestări li se atribuie un diagnostic sindromal sau de boală concomitentă. Evoluția foarte gravă a bolii impune măsuri suplimentare de ordin diagnostic, prin utilizarea metodelor de excludere a altor probabile etiologii. Sindromul de *larva migrans* viscerală, forma gravă, urmare infestărilor masive prin fenomenul de „pică”, la copilul de vârstă fragedă rămâne o „piatră de încercare” pentru medicii practicieni, mai ales în cazul când administrarea tratamentului specific este contraindicat. Cazul prezentat de toxocaroză larvarică gravă, inclusiv cu lezarea cardiacă (miocardită) vine să confirme cele relatate mai sus.

Rezultate și discuții

Prezentăm cazul copilului T. M. cu vârsta de 1 an și 1 lună, din localitate rurală, care s-a internat în regim de urgență în IMSP SCMC, secția pediatrie, din 02.10.2008 (în prima zi de boală) cu suspiciune de abdomen acut, invaginație intestinală. Boala a debutat cu dureri abdominale, vomă, $t = 38^{\circ}\text{C}$, astenie. La internare starea generală a fost apreciată ca foarte gravă, copilul fiind somnolent, cu miros de acetone din gură. Tegumentele erau palide cu cianoză periorală, umbre sub ochi, extremitățile reci, dispnee cu participarea musculaturii auxiliare în actul de respirație, FR – 29/min. În pulmoni – respirație aspră, subscapular pe stânga – diminuată, raluri nu se auscultau. FCC – 135/min., șocul apexian se determina la nivelul spațiului intercostal V pe stânga cu 1,5 cm lateral de linia medio-claviculară, celelalte limite corespundeau valorilor de vârstă. Zgomotele cordului erau ritmice, atenuate cu suflu sistolic apical. Abdomenul era moale, sensibil la palpare peri-ombilical. Ficatul – cu dimensiuni 3,5 – 3,5 – 3 cm sub rebordul costal drept, indolor, elastic. Splina ușor mărită + 1,0 cm sub rebordul costal stâng. Edeme periferice nu se observau. Semne meningiene – negative.

La internare medicul chirurg a exclus patologia chirurgicală acută, copilul a fost internat în secția pediatrie pentru examinări suplimentare și concretizarea diagnosticului.

Copilul a fost născut din a III-a sarcină la termen de 40 de săptămâni, cu greutatea la naștere 3100 gr, talia 50 cm, a țipat de-odată, cordonul ombilical a căzut la a 4-a zi. A fost alimentat la sân până la vârsta de 4 luni. A fost vaccinat la timp, conform calendarului de vaccinări, alergii nu a avut. A suferit anemie deficitară de gradul II.

Din anamneză: copilul de la vârsta de 8 luni contactează cu cățelușii din curte, se joacă în nisip, mănâncă pământ (geofagie), introducea în gură materiale necomestibile murdare cu pământ „pică”.

Pe parcursul supravegherii, în secția pediatrie, starea rămânea foarte gravă, se repeta voma, era somnolent, se menținea subfebrilitatea, paliditatea pronunțată, abdomenul balonat, dureros, scaun constipat, același tablou auscultativ cardiac și pulmonar. În a II zi de spitalizare a fost transferată în secția de reanimare, unde s-a aflat timp de 3 zile.

Rezultatele de laborator și instrumentale pe parcursul spitalizării (02.10.08-15.10.08): Hb 85 g/l; eritrocite $3,1 \times 10^{12}/\text{l}$; IC 0,82; leucocite $39,9 \times 10^9/\text{l}$; mielocite 1%; nesegmentate 1%; segmentate 14%; eozinofile 61%; limfocite 16%; monocite 5%; celule plasmatiche 2%; VSH 10 mm/h; Anizocitoză (microcite) +; Poichilocitoză +; hipocromie +. Hemo-leucograma pe parcursul actualei și următoarelor spitalizări, precum și cea la vindecare este prezentată în tabelul 1. Proteina generală 53,0 g/l; ureea 4,8 mmol/l; creatinina 57,0 mmol/l; bilirubina generală 7,9 mkmol/l; bilirubina liberă 7,9 mkmol/l; Ca 4,0 mmol/l; Na 132,0 mmol/l; ALAT 76,0 ui/ml; AsAT 42,0 ui/ml; α -amilaza 63,0 ui/ml; Glucoza 3,5 mmol/l; proteina C reactivă – neg.; indicele protrombinic 94%; fibrinogen 5,7 g/l; urograma – fără modificări, coprograma – steatoree, coproscopia – ouă de helminți, forme vegetative și chisturi de paraziti nu s-au găsit. Investigația serologică la HIV/SIDA – negativ. Markerii serologici parazitari: anti *Lambliia sum* – negativ, anti *Toxocara* IgG pozitiv, la a 9-a zi de boală – 38,9, la a 13-ea – 65,84 (valoarea de referință ≤ 11), anti *Ascaris* IgG negativ. Rezultatele investigațiilor la infecțiile TORCH, copro-parazitologice repetate nu au identificat prezența unor schimbări. USG organelor abdominale a evidențiat: hepatomegalie (lobul drept – 89 mm, lobul stâng – 59 mm), semne ecografice pentru pancreatită. La ECG – FCC 150-166, tahicardie sinuzală moderată, axa electrică a cordului – verticală, predominarea activității electrice a miocardului ventriculului drept, tulburări ușoare ale proceselor de repolarizare. Examenul EchoCG – EchoCG în limitele normalului de vârstă, insuficiență a valvei mitrale gr. I, a valvei tricuspide gr. I și a valvei pulmonare gr. I. Radiografia de ansamblu a abdomenului – fără schimbări. Radiografia organelor cutiei toracice – semne radiologice pentru afectare cardiacă (cord moderat dilatat în ambele părți).

În cadrul consiliilor medicale, în secțiile de pediatrie și reanimatologie a fost consultat de medici specialiști: reanimatolog, hematolog, oftalmolog, cardiolog, otorinolaringolog, infecționist. Concluziile medicilor specialiști se refereau la miocardită, sepsis, reacție hematologică la agresivitatea helmintologică, toxocaroză.

Diagnosticul clinic la externare: miocardită non-reumatică acută, asociată cu tulburare de ritm, tahicardie sinuzală.

Boli concomitente: Toxocaroză; Anemie deficitară gr. II; Hepatită de geneză neidentificată; Pancreatită acută; Cetoacidoză; Encefalopatie toxică, sindrom neuro-astenic. Complicații: Insuficiență cardiacă, clasa funcțională II-III (NYHA).

Tratamentul a constat din administrarea de remedii

dezintoxicante prin perfuzii intravenoase, antimicrobiene: cefalosporine de generația a II și a III; Metrogyl, antivirale și imunomodulatoare; Viferon. Tratament simptomatic: antihistaminice, cardioprotectoare, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei I. Decaris 25 mg *per os*, într-o singură priză [8, 10].

La 15.10.2008 a fost externat cu ușoară ameliorare clinică, dar paraclinic, practic, fără schimbări (tab. 1).

Ulterior, starea din nou se agravează, din care considerente, repetat este spitalizat în data de 19.12.2008 cu diagnosticul: Miocardită non-reumatică acută, gravitate medie; IC clasa funcțională I-II (NYHA); Nazofaringită acută; Bronhopneumonie acută focală pe dreapta superior. Anemie ferodeficitară gr. I, hepatită de origine neidentificată, lamblioză intestinală. Sindrom eozinofilic.

La examinare: paliditatea tegumentelor, hepatosplenomegalie moderată, în hemoleucogramă leucocitele 44,7 mii în ml, eozinofile 80% (tab. 1), ECG – tahicardie sinuzală, FCC 165-188, axa electrică deplasată spre dreapta, semne de spori-re a activității electrice biventriculare, tulburări moderate ale proceselor de repolarizare a miocardului ventriculului stâng. EchoCG Doppler color – cavitățile cordului nu sunt dilatate, aparatul valvular este intact. Puncția sternală (măduva osoasă bogată în celule, numărul eozinofilelor majorat, eritrocite cu anizocitoză, microcite, hipocromie). Concluzia medicului hematolog: eozinofilia posibil este de tip helmintiazic. Examenul sero-parazitologic: anti *Lambliia* IgG pozitiv, anti *Toxocara* IgG negativ, anti *Ascaris* IgG negativ. Investigațiile coproparazitologice nu au identificat prezența helminților sau a altor protozoare. Examinările suplimentare, inclusiv cele de determinare în sânge ale ADN: Virusurilor Herpetice Simplex; infecția Citomegalovirală; *Ureaplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalis* au fost negative.

Tratamentul a inclus administrarea antibioticelor, cardioprotectoarelor, antihistaminicelor, probioticelor.

Treptat starea generală s-a ameliorat, pe 26.12.2008 copilul a fost externat cu ulterioara supraveghere a medicului cardiolog. S-a recomandat tratamentul, inclusiv albendazol 200 mg o dată în zi – 5 zile. De menționat, că anterior un tratament specific antitoxocarcic nu a fost prescris.

Din 14.12.2009 a fost din nou internat cu diagnosticul de bronhopneumonie acută, bronșită acută obstructivă, IRA; Miocardită acută infecțios – alergică; IC gr. II NYHA; Pancreatită; Anemie feriprivă gr. I; Malnutriție gr. I.

Din 2.12.2010, de asemenea, a fost internat cu diagnosticul de pneumonie segmentară pe dreapta; bronșită acută obstructivă; cardiopatie toxiinfecțioasă; anemie deficitară gr. II.

Diagnosticul stabilit în baza datelor clinice, Rh-a cutiei toracice (opacitate în lobul superior pe dreapta, cordul mărit în diametrul transversal), ECG (bradicardie sinuzală, axa electrică a cordului verticală).

Din 31.03.2012 pacienta este internată cu diagnosticul de bronșită acută obstructivă; IR gr. I; Valvulopatie non-reumatismală; Prolaps al valvei mitrale de gr. I, al valvei pulmonare de gr. I; Cardiopatie toxică.

Diagnosticul a fost stabilit în baza tabloului clinic, radiografiei toracice (desen pulmonar accentuat, cu injectare perivasculară, cordul mărit în dimensiuni), ECG (ritm sinuzal neregulat, axa electrică a cordului verticală), EchoCG (cavitățile cordului nu-s dilatate, funcția de pompă păstrată, insuficiența a valvei pulmonare gr. I; Prolaps al valvei mitrale de gr. I).

Pe parcursul ultimelor trei internări, investigații seroparazitologice nu s-au efectuat. Rezultatele probelor biochimice au fost în limita valorilor de referință.

Ultima examinare medicală a copilului este efectuată la data de 14.01.2013. Starea generală satisfăcătoare. Dezvoltarea conform vârstei. Mama acuze deosebite nu prezintă. Rezultatele de laborator: Ig E totală – 146,3 ui/ml (valoarea de referință ≤ 200), anti *Toxocara* negativ, anti *Ascaris* pozitiv – 15,17 (valoarea de referință ≤ 11), anti *Lambliia* IgM

Tabelul 1

Hemoleucograma în dinamică

Indicatori/data	03.10. 2008	07.10. 2008	09.10. 2008	13.10. 2008	22.12. 2008	25.12. 2008	15.12. 2009	02.12. 2010	02.04. 2012	14.01. 2013
Hemoglobina (g/l)	85	78	92	90	97	101	101	106	141	129
Eritrocite (10 ¹² /l)	3,1	2,9	3,5	3,5	3,6	3,6	3,6	3,7	4,4	4,2
Indice de culoare	0,82	0,82	0,79	0,79	0,82	0,85	0,82	0,86	0,95	0,92
Trombocite (10 ⁹ /l)	-	-	577	326	604	536	305	-	-	-
Leucocite (10 ⁹ /l)	39,9	29,9	34,4	28	44,7	51,8	9,7	4,4	8,6	8,4
Mielocite (%)	1	-	-	1	1	-	-	-	-	-
Metamielocite (%)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Nesegmentate (%)	1	1	4	1	0	2	12	25	8	2
Segmentate (%)	16	15	12	6	6	12	42	35	33	43
Eozinofile (%)	61	52	56	66	80	70	7	0	10	1
Limfocite (%)	16	26	23	20	11	14	37	28	36	42
Monocite (%)	5	6	5	5	2	2	2	12	13	12
VSH (mm/h)	10	13	22	16	19	30	10	17	9	3
Anizocitoză	+	++	++	++	++	+	-	-	-	-
Poichilocitoză	+	++	++	++	++	+	-	-	-	-

negativ, ALAT – 0,35 mmoli/l (valoarea de referință – 0-0,62 mmoli/l), ASAT – 47,1 (valoarea de referință – 0-46 ui/ml), anti HBsAg – negativ (vaccinată contra VHB 31.07.2007; 04.09.2007; 01.04.2008).

Evoluția cazului prezentat demonstrează severitatea afecțiilor produse prin manifestări de afectare sistemică gravă și, în primul rând, prin atingerea cardiacă. De fapt, au fost prezente toate manifestările clinice, caracteristice toxocarozii larvarice cu sindrom de „larva migrans viscerală”: febră, hepatosplenomegalie, bronhopneumopatii, miocardită, anemie, hipereozinofilie sanguină, rezultate pozitive cu creșterea titrului de anticorpi față de *Toxocara canis*. Forma gravă a bolii a fost produsă din cauza infestațiilor masive realizate, prin geofagie și fenomenul de „pică”, iar evoluția îndelungată poate fi explicată, fie prin infestări repetate, precum și prin lipsa de aplicare corespunzătoare a tratamentului larvicid. Atitudinea rezervată a medicilor față de prescrierea tratamentului specific a fost determinată de vârsta fragedă a copilului, cât și de atribuire toxocarozii a unui rol secundar în manifestările de afectare cardiacă. De altfel, și în datele bibliografice nu vom găsi un răspuns univoc privitor la necesitatea și eficiența tratamentului specific. Totuși, în formele grave, cu afectare cardiacă, pulmonară a SNC terapia larvicidă este obligatorie, de rând cu cura prescurtată de corticoterapie.

Ca urmare a manifestărilor de durată, tratamentul anterior prescris, inclusiv prin cure repetate de antibiotice, s-a instalat o stare de imunodeficiență prin reducerea capacității de menținere a răspunsului imun postvaccinal (lipsa de anticorpi anti HBs).

Copilul necesită supraveghere în continuare la medicul cardiolog în vederea stabilirii gradului de afectare a valvulelor cardiace.

Concluzii

1. Toxocaroză larvarică la copilul de vârstă fragedă îmbracă diverse manifestări clinice grave, care pun în dificultate

stabilirea diagnosticului și managementul terapeutic ulterior. Această patologie este puțin cunoscută de medicii practicieni de diferite specialități.

2. Infestările masive cu ouă de *Toxocara canis* prin geofagie și fenomenul de „pică” duc la apariția formelor grave cu sindrom de „larva migrans viscerală”, inclusiv prin atingere cardiacă, pulmonară, hematopoietică (leucocitoză pronunțată până la 52 de mii pe ml, hipereozinofilie până la 80%) și sistemului nervos central.

3. Se impun fortificarea măsurilor de ordin profilactic prin informarea adecvată a populației pentru respectarea regulilor de igienă, evitarea geofagiei. Sunt necesare eforturile întregii societăți în diminuarea poluării solului cu ouă de *Toxocara canis*.

References

1. Matei D. Infestația cu *toxocara canis* la copil [*Toxocara canis* invasion at children]. *Practica Medicală*. 2006;1-2:35-39.
2. Dickson Despommier. Toxocariasis: Clinical Aspects, Epidemiology, Medical Ecology, and Molecular Aspects. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(2):265-272.
3. Schwartz Eli. Tropical diseases in travelers. *Blackwell Publishing*. 2009;346-347.
4. <https://www.emcb.ro/article.php?story=20030111193819000>
5. Ji Hee Kim. Eosinophilic Myocarditis Associated with Visceral Larva Migrans Caused by *Toxocara Canis* Infection. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012;20(3):150-153.
6. Mandell, Douglas, Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Elsevier Inc, 2010;3617-3618.
7. Palmer SR, Lord Soulsby EJ, David Ian HS. Zoonoses Oxford University Press, 2005;758-770.
8. Guerrant R. Tropical Infectious Diseases 3rd ed. Saunders, 2011;1209-1214.
9. Robert W Tolan. *Pediatric toxocariasis*. 2012. Sursa: <http://emedicine.medscape.com/article/999850-overview#showall>
10. Lysenko A, Konstantinova TN, Avdjuhina TI. Toksokaroz [Toxocariasis]. Uchebnoe posobie. Rossiyskaya medicinskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya. M., 1999;20.
11. Tumoľskaya N. Toksokaroz: klinika, diagnostika, lechenie [Toxocariasis: clinic, diagnostics, treatment]. Metodicheskie rekomendatsii. Novosibirsk, 2004;48.



BRIEF REPORTS

Etimologii greco-latine în terminologia medicală

*E. Mincu¹, D. Esanu-Dumnazev²¹Department of Romanian Language and Medical Terminology, ²Department of Modern Languages
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
194A, Stefan cel Mare Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding autor: min-janne@rambler.ru. Manuscript received October 27, 2012; revised February 15, 2013

Greco-Latin etymology in medical terminology

The aim of this paper work is to elucidate the etymology of medical terms in Romanian language, filling so the partial vacuum at this chapter. The nucleus of medical terminology is formed of "scholarly languages", a proof that the legacy left by Greco-Romans is the cradle of European spirituality and by means of this, of modern thinking generally." The terms used in medicine are like puzzles that have hired meaning throughout history, according to human ideas and human effort in understanding the forces of nature which, in turn, determines the human destiny and death. The history investigation of terminologies formation is quite difficult, but offers the advantage of understanding and explaining the scientific term, used either in medicine or in another field. This knowledge is provided by a conscious assimilation of a new term, unknown at first sight, by knowing the meanings of Greco-Latin scholarly elements that they contain.

Key words: medicine, term, etymology, evolution, history, mythology.

Греко-латинская этимология в медицинской терминологии

Целью данной работы является объяснение этимологии медицинских терминов в румынском языке, дополняя, таким образом, частичный пробел данной главы. Ядро медицинской терминологии формируется «научными» языками, доказательство того, что «наследство, оставленное греко-римским миром, является колыбелью европейской духовности, а также совершенного мышления в целом». Термины, используемые в медицине, сходны с загадками, которые создавали смысл на протяжении истории, совместно с человеческими идеями и с человеческими попытками понять силы природы, которые, в свою очередь, определяют человеческую судьбу и смерть. Исследование истории формирования терминологии – это довольно сложная работа, но которая предоставляет преимущество в понимании и объяснении научных терминов, используемых как в медицине, так и в других сферах деятельности. Эти знания являются условием сознательного усвоения нового термина, на первый взгляд незнакомого, через знание значений, которые содержат научные элементы греческого и латинского происхождения.

Ключевые слова: медицина, термин, этимология, эволюция, история, мифология.

I. Etimologia unor termeni formați în baza mitologiei greco-latine

Mitologia greco-romană a influențat semnificativ forma-rea terminologiei medicale. Inclusiv și termenul medicină a provenit de la numele grec Medeea [1, 5], fiica regelui Kolhos, care era preoteasa zeiței Hekate și nepoata vrăjitoarei Kirke. Prin actele sale magice îl ajuta pe Iason să obțină lâna de aur.

Medeea a rămas și un simbol al magiei perfide, neîntrecute în arta dozării otrăvurilor și a unguentelor care modifică vârste și chipuri omenеști.

Pan [1, 2, 3, 4, 9] este considerat zeu al pășunilor și al turmelor, având picioare, coarne, și urechi de capră. Se spune că la nașterea lui moașa s-a speriat într-atât, că a scos un strigăt turbat și a rupt-o la fugă. Iată de ce numele său este atribuit unei stări de frică irațională: *panică* – spaimă subită și violentă (fără temei), care cuprinde o persoană sau o colectivitate. Dar în medicină se utilizează numele nimfei Syrinx, o femeie frumoasă de care s-a îndrăgostit Pan [6, 8]. Fugind de persecutarea continuă a lui Pan, Syrinx ajunge pe malul unui râu și cere ajutorul zeilor care, din compătimire, o prefac în trestie. Pan, ca să-și confirme dreptul asupra lui Syrinx, și-a confecționat fluierul din această trestie din care cânta frumos și dulce în timp ce-și păștea turmele. Astfel, Pan demonstrează faptul că și în această metamorfoză, Syrinx oricum îi aparține.

În medicină: seringă (din gr. syrx, siringis, „tub”):

- seringă – instrument medical folosit pentru a introduce sau pentru a scoate din organism un lichid, pentru a lua probe de sânge etc., care constă dintr-un cilindru de sticlă sau de material plastic cu un piston etanș, la care se adaptează un ac tubular;
- siringomielie – boală a sistemului nervos care se manifestă prin distrugerea substanței cenușii din măduva spinării, cu pierderea sensibilității.

Atropos cea „neînduplecată” [2, 3], moartea în mitologia greacă, este cea mai în vârstă dintre cele trei fiice ale lui Zeus. Acțiunea ei de distrugere consta din tăierea firului vieții unui om, care era țesut de sora ei Klotho și era măsurat de sora a treia Lachesis. Ea stabilea modul, în care omul va muri. Atropos este reprezentată ca o femeie cu un foarfece în mână (fig. 3). Echivalentul ei în mitologia romană este Morta. Conform unei alte legende, Atropos era zeița destinului omenesc. Ea tăia cu un foarfece firul vieții fiecărui decedat, otrăvit cu măsclariță.

În medicină:

- atropină – alcaloid extras din mătrăgună, măsclariță, laur etc. și folosit împotriva spasmelor; ca dilatant al pupilei etc.

II. Etimologia unor termeni care denumesc segmente ale corpului uman

Este foarte interesantă etimologia termenului *muşchi*. Denumirea provine de la cuvântul latin *mus* care se traduce

șoarece. De ce anume șoarece? A fost remarcat faptul că forma și mișcarea unor mușchi, în special, a bicepsului se aseamănă cu forma și cu mișcarea șoarecilor. O astfel de analogie a fost făcută și în limba greacă: *mys* înseamnă și *mușchi* și *șoarece*, de la *mys*” provine și prefixul *my-/myo-*. În limba slavonă *mysi* înseamnă *șoarece*, dar *mysica* înseamnă *braț*. În limba germană *maus* înseamnă și *mușchi* și *șoarece* [7].

Cuvântul *pneumon* (plămân) [7] provine din verbul grecesc *pneo* și semnifică a sufla sau *a respira*. Acest verb este de origine indo-europeană *pleumon* (pulmon); *pleu*, „a înota”. Ambele variante *pleumon* și *pneumon* sunt cuvinte, care fac aluzie la ceva care plutește pe apă, pe un lichid. Plămânul mai este considerat *pod plutitor*, asociația fiind bazată pe faptul că aerul circulă prin plămâni și face ca plămânul „să plutească”.

Artera carotidă – „fiecare dintre cele două artere interne principale, dreapta și stânga, situate de o parte și de alta a gâtului” derivă din grecescul *karoun* „a ului, a adormi”. Această derivație are la bază o situație reală. În Grecia Antică jonglerii, în cadrul programului tip *show*, erau obligați să provoace somnul artificial la o capră prin presopunctura arterei carotide, apoi s-o readucă la starea normală [6].

Termenul derivă de la grecescul *aorta* [6], utilizat pentru prima dată de către Hipocrate. *Aorta* era definită ca „un conduct, lumenul căruia era umplut cu aer și de care atârnav plămânii”. Homer a comparat *aorta* cu o centură, de care era agățată o armă. Aristotel o considera o arteră mare, de care atârnav inima.

Concluzii

Prezentul studiu confirmă, o dată în plus, caracterul greco-latin al termenilor medicali. Mitologia greco-latină este o sursă esențială în tentativa de a explica etimonul termenului. Cunoașterea procesului de „naștere” a acestuia oferă posibilitatea de a pătrunde în taina de „facere” a unui cuvânt specializat, utilizat în medicină, pentru că „puterea cuvintelor este legată de imaginile, pe care le evocă și este cu totul independentă de semnificația lor reală” (Gustave le Bon).

References

1. Mitru Al. Legendele Olimpului [Legends of Olymp]. Chișinău: Știința, 1989;580.
2. Oxford. Dicționar de mitologie. [Dictionary of mythology]. București: Univers enciclopedic, 2002;310.
3. Melnic V. Aspecte umaniste ale limbii latine [Humanitarian aspects at Latin language]. Chișinău, 2000;60.
4. Horia C. Matei. O istorie a lumii antice [A history to ancient world]. Chișinău: Tipografia Centrală, 1993;7-8.
5. Perry Pepper. Proceedings of the American philosophical society, Universities Pennsylvania. 1959;94(4).
6. Holomonova A, Ivanova A. History and the root of angiology. Institute of Foreign Languages, Faculty of Medicine, Bratislava.
7. Ramoutsaki Ioana, Ramoutsakis Ioannis. Demosthenesouras, FCCP (Heraklion, Creta, Grecia). Pneumology or Pneumology?. *American Journal of Roentgenology*. 2002;178:1101-1107.
8. Christos, S. Georgiades. Etymology of selected medical terms used in radiology. The mythologic connection. Departamentul de Radiologie, Spitalul “John Hopkins”, 4 oct., 2001.
9. Popescu A. Cuvinte înaripate [The winged words]. Chișinău: Cartea Moldovenească, 1991;163.



BOOK REVIEW

Textbook “Management of perioperative pain”

Printed by “IMPRINT STAR”, Chisinau, 2012, 387 p.

Author: Adrian Belii, MD, PhD, Associate Professor

Valeriu Ghereg Department of Anesthesiology and Intensive Care

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

The anesthesiology of the third millennium is clearly distinguishable from the routine practiced in the second half of last century.

The beginnings of anesthesia as science and profession focused for a long time on the ultimate idea of the surgical patient's survival. The success of an anesthetic technique was measured through decades, depending on the outcome of surgery, discharge from hospital of the operated patient, in spite of co-morbidities accumulated during hospitalization or the fragility of his medical postoperative situation.

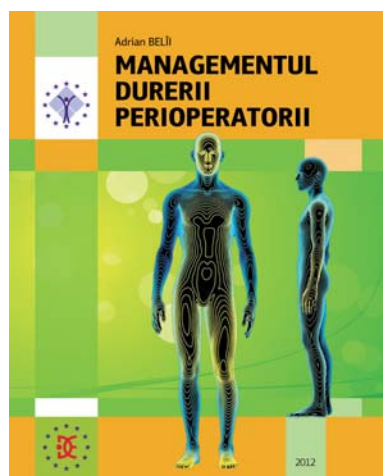
In the last decades of the past century, the concept of the surgical patient treatment experienced a continuous development, manifested by broadening the list of parameters that define the success of surgery. It's not just about preventing infection, respiratory depression or early diagnosis and immediate treatment of

perioperative shock, but it's also about the new nuances that are not less important.

One of the most obvious areas in this direction is the attitude of the surgical team to the perioperative pain.

In past decades, clinicians and researchers from the medical field have managed to break away from the old concept, according to which “pain does not kill”. Intensive experimental and clinical studies on large series of patients showed a negative influence of pain in general, and perioperative pain in particular, on the patient's situation and his satisfaction towards the surgical intervention. A patient in pain can not function at an acceptable level. His role in society and family becomes limited and the quality of his private life progressively deteriorates.

And if the situation with regard to chronic pain is like that, the negative influence of the acute pain becomes much more significant. The acute perioperative pain has undesirable con-



sequences on the body's homeostasis, unbalancing the cardiovascular system, favoring the occurrence of postoperative complications and seriously affecting the operated patient's psychology and his capacity to cooperate with the surgical team in order to shorten the acute postoperative period.

In this context the textbook should be analyzed – a textbook conceived, projected, edited and in a great measure

written by Dr. Adrian Belii, Associate Professor at the State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu", Chair of Anesthesiology and Reanimatology "Valeriu Ghereg" from Chisinau.

Dr. Belii has focused the biggest part of his scientific, didactic and clinical activity on the research and treatment of pain, becoming today one of the most known experts in this field not only in his country but abroad as well.

The decision to publish a volume totally dedicated to perioperative pain comes as a culmination of his efforts so far towards the propagation of modern concepts about pain, concepts that do not leave space for neglecting the treatment of this clinical symptom, the most common and the most unpleasant of all clinical signs of disease.

The present monograph subsumes perfectly in the field of postoperative rehabilitation, the subject of another monograph, recently published by Dr. Belii and, in fact, can be considered as a continuation of it.

But this time Dr. Belii succeeded to create an extremely valuable list of contributors to this textbook: eminent doctors, researchers and teachers from France, Poland and the United States of America, along with several well-known anesthesiologists from the Republic of Moldova. They are all experts in the field, authors of publications of great scientific and practical value, which undertook to contribute to the editing of the monograph on treatment of perioperative pain, not only to minimize the perioperative suffering of the surgical patient, but also as an homage to the talent and scientific qualities of Dr. Adrian Belii.

The present monograph leaves no untreated subject, thus

becoming a fundamental textbook for anyone who would like to document and to broaden his or her own sphere of knowledge in the field of pain.

The first chapters deal with fundamental aspects of pain, anatomical, physiopathological and pharmacological, providing the reader with absolutely necessary elements for understanding the therapeutic concept, which is discussed in subsequent chapters of the textbook.

An interesting part, which also reveals a new attitude to the anesthetic act, apparently intended only to solve the problem of perioperative pain (but which has a significant influence on the immediate postoperative period) is the one that subsumes the treatment of postoperative pain in the modern method of "fast-track surgery and anesthesia". It's about substantial changes in surgical technique and especially the use of modern anesthetics with short action, which if not complemented by an effective method of postoperative analgesia, could create an unwanted vacuum in preventing postoperative surgical pain.

According to modern requirements to focus the theoretic education on the presentation of cases, the present monograph gives a special place to the presentation of clinical scenarios, covering almost all surgical contexts that are accompanied by pain: in obstetrics, intensive care, neurosurgery, same-day surgery etc.

Finally, it is worth mentioning the decision of the editor to add to the above mentioned chapters a final section that deals with topics from the field of organizing perioperative pain treatment, emphasizing both the importance and the place of the treatment of acute pain in the organizational model of any modern hospital. The idea of the *acute pain service* is as wise as difficult to implement because it requires a perfect cooperation of all involved in the treatment of acute pain patients (surgeons, nurses, administration), as well as allocation of special funds in order to create a situation that allows the institution to be named a Pain Free Hospital.

Dr. Adrian Belii, along with all contributors to the writing and publication of this monograph, deserve to be congratulated for the success of their efforts of writing and editing a significant work that will undoubtedly become a valuable tool in the hands of the clinician who works in the surgical environment.

In my humble opinion, the next step should be the translation of this monograph on the treatment of perioperative pain in other languages, for the simple reason that the merit of this volume goes beyond the territory where the Romanian language is spoken.

Gabriel M. Gurman, MD, PhD
Professor Emeritus of Anesthesia
Ben Gurion University, Beer Sheva, Israel

Monografia „Hepatoprotectoare entomologice”

Lexon-Prim (Tipografia Reclama), Chişinău, 2012, 312 p.

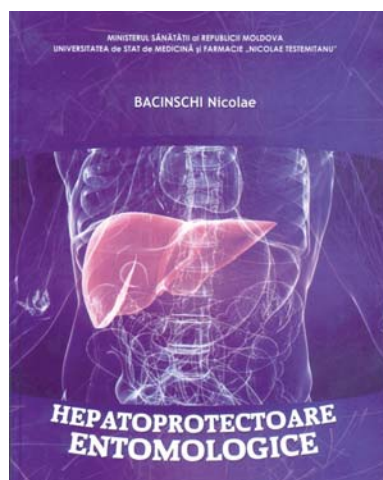
Autor: Nicolae Bacinschi, dr., conferenţiar

Catedra Farmacologie şi Farmacologie clinică

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemitanu”

Patologia ficatului constituie o problemă actuală pentru Republica Moldova datorită incidenţei crescute a morbidităţii şi mortalităţii populaţiei, inclusiv şi a celei apte de muncă. Progresele în hepatologie, îndeosebi în aspectul elucidării etiopatogenezei

afecţiunilor hepatice, au contribuit la revizuirea farmacoterapiei acestora prin prisma medicinei bazate pe dovezi şi personalizate. Odată cu succesele obţinute s-au evidenţiat un şir de domenii noi de studiu experimental şi clinic pentru optimizarea eficacităţii şi in-



ofensivității tratamentului patologiei hepatice. Unul din acestea îl constituie preparatele hepatoprotectoare, un grup foarte numeros de preparate atât după număr, cât și origine. În acest context, lucrările de acest gen, sistematizate și argumentate, prezintă un interes științific și metodic-didactic.

Monografia „Hepatoprotectoare entomologice” constituie un studiu în premieră a unor preparate, obținute din insecte la

diferite etape de dezvoltare și deschide o direcție științifică nouă de cercetare și implementare în practica medicală. Lucrarea în cauză conține o analiză amplă a datelor literaturii de specialitate, preponderent din ultimii ani, precum și rezultatele studiilor experimentale și clinice proprii despre eficacitatea preparatelor entomologice în tratamentul patologiei ficatului.

Capitolul întâi este dedicat afecțiunilor medicamentoase și toxice ale ficatului. În subcapitolul „Afecțiunile medicamentoase ale ficatului” se face o analiză detaliată a datelor epidemiologice recente, factorilor de risc, tipurilor de afecțiuni, mecanismelor acțiunii hepatotoxice a medicamentelor, modificărilor morfologice, criteriilor de diagnostic și principiilor de tratament. În baza datelor epidemiologice, autorul atrage atenție asupra actualității problemelor hepatotoxicității medicamentelor și importanței acestora pentru medicina practică. Prin descrierea tipurilor de afecțiuni medicamentoase ale ficatului se deschid unele aspecte noi de abordare terminologică și evidențiere a caracterizărilor nozologice respective. Autorul, prin studiul mecanismelor hepatotoxicității medicamentelor, elucidează legitățile universale de dezvoltare a leziunilor ficatului, care contribuie la abordarea rațională ulterioară a farmacoterapiei. Un compartiment important îl constituie criteriile de diagnostic al leziunilor medicamentoase ale ficatului, care atenționează medicul asupra particularităților de evaluare și monitorizare a pacienților cu risc crescut de reacții hepatotoxice. Merită atenție variantele de evoluție a afecțiunilor medicamentoase ale ficatului (hepatocelular, colestatic, mixt), mecanismele patogenetice ale sindromului citolitic și colestatic. Un aspect nou și important, abordat în monografie, îl constituie indicii de apreciere a gravității evoluției și a eficacității farmacoterapiei. Medicul, prin aprecierea indicelui clinic, indicelui de laborator, indicelui gravității și celui al activității histologice și, îndeosebi, al corelațiilor dintre aceștia, are posibilitatea de a stabili sau confirma diagnosticul și optimiza tratamentul patologiilor hepatice.

În subcapitolul „Afecțiunile toxice ale ficatului” se face o analiză amplă a hepatotoxicității paracetamolului (analgezic responsabil de o incidență majoră a leziunilor ficatului, inclusiv și fulminante) și tetraclorurii de carbon (solvent organic implicat frecvent în afectarea toxică a ficatului).

Capitolul doi „Hepatoprotectoarele și rolul lor în profilaxia și

tratamentul complex al afecțiunilor ficatului” conține un material important nu numai pentru hepatologi, ci și pentru medicii din diferite domenii. În baza unei analize minuțioase a literaturii de specialitate sunt aduse date ale medicinei bazate pe dovezi, care demonstrează eficacitatea și raționalitatea utilizării grupurilor de hepatoprotectoare în diferite patologii ale ficatului. Mai întâi, autorul concretizează grupurile de hepatoprotectoare, cerințele înaintate față de acestea, mecanismele de acțiune și efectele farmacologice. Ulterior, se face o descriere a hepatoprotectoarelor de origine vegetală, derivaților de aminoacizi, preparatelor acizilor biliari, ce conțin fosfolipide esențiale și sintetice cu argumentarea mecanismelor de acțiune și a efectelor farmacologice, particularităților de selectare, utilizare și regimului de dozare. Datele prezentate deschid unele aspecte noi ce țin de optimizarea tratamentului patologiilor ficatului prin prisma medicinei personalizate.

Capitolul „Preparatele entomologice în prevenirea și evoluția afecțiunilor hepatice” conține date proprii referitoare la cercetările experimentale ale proprietăților hepatoprotectoare ale preparatelor, obținute din insecte prin modelarea afecțiunilor hepatice toxice (tetraclorura de carbon și paracetamol) și ischemice (fenilefrină). Autorul abordează două aspecte ale studiului: elucidarea acțiunii profilactice (pretratamentul cu preparatele evaluate) și curative (utilizarea preparatelor după modelarea hepatitei experimentale). Cu acest scop este folosit un complex de parametri fiziologici, biochimici și morfologici în conformitate cu recomandările metodice actuale, care permit aprecierea adecvată a proprietăților hepatoprotectoare ale entoheptinului, imuheptinului și imupurinului, iar pentru aprecierea integrală se recurge la utilizarea indicelui de hepatoprotecție și coeficientului de activitate hepatoprotectoare. În premieră au fost obținute date originale, care au demonstrat eficacitatea preparatelor entomologice în profilaxia și tratamentul leziunilor toxice și ischemice.

Capitolul „Eficacitatea preparatelor entomologice în tratamentul complex al hepatitelor” vine să demonstreze și să justifice raționalitatea implementării rezultatelor experimentale în practica medicală. În baza cercetărilor efectuate în clinicile specializate și selectării adecvate a pacienților, se aduc date convingătoare despre posibilitatea includerii preparatelor evaluate în tratamentul complex al hepatitelor cronice datorită unor efecte ameliorate, în comparație cu tratamentul standard.

Capitolul „Hepatoprotectoare entomologice – abordări și sugestii” ține să familiarizeze cititorul cu tehnologia de obținere a preparatelor entomologice, componența acestora și rolul lor în realizarea efectului hepatoprotector. În baza datelor din literatura de specialitate, deși nu prea numeroase, se face o analiză complexă a rezultatelor obținute cu estimarea postulatelor teoretice, care ar demonstra acțiunea hepatoprotectoare a preparatelor entomologice.

În baza celor expuse consider că monografia „Hepatoprotectoare entomologice” este o lucrare științifică, care conține date originale proprii și o analiză minuțioasă și amplă a literaturii de specialitate și care prezintă un interes deosebit pentru procesul de studii și medicină practică prin prisma unor noi perspective de optimizare a tratamentului pacienților cu maladii hepatice.

Sergiu Matcovschi, dr. h., profesor
Șef Departament Medicina internă
USMF „Nicolae Testemițanu”



Nicolae Opopol, medic-igienist, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, membru corespondent al Academiei de Științe din Moldova, figură prominentă în domeniul medicinei preventive, recunoscută atât de întregul corp profesoral al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, cât și de comunitatea academică, rețeaua medicală, multiple instituții și structuri științifice de peste hotare, rotungește în acest an frumoasa vârstă de 75 de ani, marcată de succese și realizări remarcabile.

Nicolae Opopol s-a născut în satul Bârnova, raionul Ocnița, la 9 februarie 1938, în familia lui Ion și Parascovia Opopol, simpli țărani cu 8 copii. Își petrece copilăria și își face studiile gimnaziale de 7 ani în școala de cultură generală din satul natal. Pe parcursul anilor, păstrează cu sfințenie amintiri luminoase despre meleagurile baștinei.

După absolvirea școlii în 1952, este înmatriculat la Școala de Felceri și Moașe din or. Bălți, secția de felceri sanitari. În perioada anilor 1955-1960 activează în funcție de felcer sanitar de sector în satele Catranăc, Fălești, apoi în Dângeni, Ocnița.

Ulterior, din 1960 își face studiile la Institutul de Stat de Medicină din Dnepropetrovsk, Facultatea Medicină Preventivă. Astfel, el face parte din grupul de medici-igieniști, pregătiți la inițiativa fostului Ministru al Sănătății Nicolae Testemițanu la facultățile din afara Republicii. Participă activ la lucrările cercului științific studentesc, absolvește facultatea cu mențiune și se încadrează în activitatea de cercetare la Institutul Moldovenesc de Cercetări Științifice în Igienă și Epidemiologie – IMCȘIE. Este recomandat de administrația Institutului ca fiind un bun specialist și este numit cercetător științific superior, realizând primul program științific, consacrat estimării stării de nutriție a populației din mediul rural al Republicii Moldova și în 1970 susține teza de doctor în medicină.

Din 1971, necesitățile practice ale Serviciului Sanitaro-Epidemiologic de Stat îl solicită pe dl Nicolae Opopol să activeze în cadrul Stației Sanitaro-Epidemiologice, Chișinău. Inițial este angajat în funcție de șef secție Igienă, iar din 1972 este numit medic-șef al acestei instituții.

Totuși, fiind atașat de activitatea științifică, în 1975 se întoarce la IMCȘIE. În 1976 a fost înmatriculat la Facultatea Internațională de Sănătate Publică a Institutului Central de Perfecționare a Medicilor (Moscova), pe care ulterior o absolvește cu succes. Pe parcursul următorilor ani muncește în calitate de șef de grup și șef al Laboratorului Toxicologie Alimentară. În perioada 1988-1992 a activat ca șef al secției Igienă la Institutul Moldovenesc de Cercetări Științifice în Igienă și Epidemiologie.

Cercetările complexe și aprofundate și-au găsit materializare în excelenta sa teză de doctor habilitat în medicină, susținută cu succes în 1991, în cadrul Consiliului Științific al Institutului Alimentației al Academiei de Științe Medicale a URSS (Moscova). În 1992 este ales în funcție de șef al catedrei Igienă și Epidemiologie a FPM a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, iar în 1994 i se conferă titlul științifico-didactic de profesor universitar. În 1995 este ales membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei.

De menționat, că pe parcursul anilor 1995-2003, Nicolae Opopol a activat în funcție de prim-vice-direcțor general al Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă și adjunct al Medicului Șef Sanitar de Stat, responsabil de supravegherea sanitară preventivă și curentă, precum și de sectorul științific. În aceeași perioadă de timp, a deținut funcția de șef catedră. Din 2003 devine șef titular al catedrei Igienă și Epidemiologie a FPM a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, cumulând concomitent și postura de colaborator științific principal al secției Monitoring Socio-igienic al CNȘPMP.

Din 1992 până în 2012 a activat în funcția de specialist principal al Ministerului Sănătății al RM. În aceeași perioadă de timp, a fost președinte al Consiliului coordonator al Societății științifico-practice a igieniștilor din Republica Moldova. Concomitent a îndeplinit mai multe funcții obștești, fiind membru al Senatului și Consiliului Științific al USMF „Nicolae Testemițanu”; membru al două Consilii științifice specializate de susținere a tezelor de doctor habilitat în științe; președinte al Comisiei de experți în Medicină Socială și Management Sanitar, Igienă și Epidemiologie a CSAA a RM; președinte al Comisiei metodice de profil în Igienă a MS a RM; președinte al Comisiei de Atestare a Igieniștilor etc.

Direcția științifică de bază a prof. Nicolae Opopol este sănătatea publică, în particular sănătatea mediului, nutriția umană. Pe parcursul activității sale științifice a publicat peste 250 de lucrări, inclusiv 6 monografii. A pregătit opt doctori și doi doctori habilitați în medicină. Este conducător și consultant pentru doctoranzi în procesul de realizare a tezelor de doctor habilitat. A participat la elaborarea multor proiecte de legi, recomandări metodice și normative, decizii, inclusiv la nivel internațional. A condus colegiile de redacție ale multor culegeri de lucrări științifice în igienă și epidemiologie. A organizat numeroase conferințe științifice în problema sănătății în relație cu mediul și a participat la importante conferințe și simpozioane republicane și internaționale. În special, a participat la Conferința Pan-Europeană pentru Siguranța Alimentelor (2002); Conferința de la Budapesta consacrată Promovării Studiilor Inovatoare în țările postsocialiste (2002); Conferința de la Sofia „Managementul Poluărilor Intenționate și Accidentale ale Apelor” (2005); Conferința a II (2002) și a III (2005) în Chimia Ecologică etc., la care a prezentat rapoarte de valoare.

Promotor al sănătății, le spune tuturor „Nimic nu este mai eficient și nimic nu este mai ieftin ca prevenția”. Este o maximă, care trebuie să fie urmată cu sfințenie, în primul rând, de cei care iau decizii la nivel național și local și, evident, de populație.

Pentru merite deosebite în activitatea științifică și didactică a fost menționat cu insigne Eminent al Ocrotirii Sănătății (1968); Diploma de Onoare a Prezidiului Suprem al RSSM (1988); ordinul „Gloria Muncii” (1997); Certificatul de Înalță Apreciere a Organizației Mondiale a Sănătății (2002); Diploma Prezidiului AȘM pentru o monografie publicată în 2003; diplome de onoare ale Ministerului Sănătății etc.

Multstimat maestru! Atingând o vârstă frumoasă, care nu este decât o stare de spirit, o stare nouă de percepere a vieții, Dumneavoastră intrați într-o nouă calitate, într-o nouă dimensiune. În numele comunității universitare, al colectivelor catedrelor Igienă și Igienă Generală a USMF «Nicolae Testemițanu» Vă adresăm, stimate Domnule profesor și academician, cele mai sincere felicitări și urări de multă sănătate, dispoziție bună în permanență, realizări frumoase în toate domeniile, aceeași pasiune și dedicație profesională pentru instruirea cadrelor și asigurarea sănătății populației.

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



La un sfârșit de Făurar, comunitatea universitară medicală va marca aniversarea onorabilă a unui adevărat exponent al științelor anatomice, savant de renume din Republica Moldova, dl Mihail Ștefăneț.

La 24 februarie 1943, în plină desfășurare a celui de al doilea război mondial, în familia Mariei și a lui Ion Ștefăneț, oameni evlavioși și buni gospodari, țărani harnici din comuna Nicoreni, județul Soroca, s-a născut primul și multășteptatul copil – un băiat, căruia la botez i-au pus numele Mihail.

Viitorul medic, pedagog și savant, șef de catedră la Universitatea de Stat de Medicină Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, doctor habilitat în medicină, profesorul universitar Mihail Ștefăneț și-a trăit anii copilăriei și adolescenței în comuna natală, a cunoscut pe viu viața plină de griji și nevoi a țaranului basarabean, a gustat din pâinea amară, câștigată în sudoarea frunții și, posibil, toate acestea l-au și determinat să aleagă altă cale în viață – slujirea cu jertfire de sine comunității umane prin alinarea durerii celor suferinzi.

Școala de cultură generală din Nicoreni, pe care a absolvit-o cu succes în anul 1959, avea să-i servească drept rampă de lansare pe orbita vieții sociale și activității civice ulterioare, iar anii de studii la facultatea de Medicină generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (1959-1965) urmau să-i formeze bagajul de cunoștințe teoretice și să-i consolideze abilitățile practice necesare pentru o activitate prolifică în domeniul ocrotirii sănătății publice.

Studiile la facultate au coincis în timp cu o perioadă de importanță istorică majoră pentru destinele medicinei autohtone.

În anii 1963-1968 Ministerul Sănătății din Moldova, în frunte cu marale patriot și ilustrul savant-manager al sănătății publice Nicolae Testemițanu, realiza un mare proiect revoluționar de renovare și reorientare a strategiei asigurării populației Republicii Moldova cu cadre medicale și consolidarea bazei tehnico-materiale a instituțiilor medicale în scopul implementării unor forme și metode noi de organizare a asistenței medicale populației din mediul rural. Rezolvarea acestor probleme necesita imperativ o nouă abordare a concepției strategice a învățământului universitar medical, un nou potențial științifico-didactic, capabil să pună în aplicare proiectul, și Ministrul Sănătății Nicolae Testemițanu, în maniera proprie Domniei sale – autoritar și decisiv – purcede la modificarea structurii corpului didactic universitar. Zeci de specialiști, selectați cu multă grijă dintre cei mai buni absolvenți ai Institutului de Medicină au fost delegați, pentru continuarea studiilor postuniversitare prin doctorantură, la cele mai prestigioase centre științifice locale și de peste hotare, sporind astfel în scurt timp potențialul științifico-didactic al corpului profesoral, care urma să realizeze și nobila misiune de implementare a limbii române în procesul de instruire din învățământul universitar medical. În această „legiune” cu misiune specială a fost înrolat și tânărul Mihail Ștefăneț.

La finele studiilor universitare, în 1965, studentul anului VI Mihail Ștefăneț este selectat și delegat în subordonatură la catedra Anatomia omului, condusă la acel moment de profesorul B. Z. Perlin, în scopul instruirii speciale pentru o eventuală activitate științifico-didactică.

Din 1965, activând în funcție de asistent, lector superior (din 1974), conferențiar universitar (din 1984), manifestând perseverență și spirit analitic de cercetător științific, dl Mihail Ștefăneț, îndrumat

de profesorul B. Z. Perlin, realizează o amplă și complexă investigație morfologică macro-microscopică, care finalizează cu teza de doctor în medicină “Inervația periostului oaselor centurii scapulare”, susținută cu succes în anul 1972.

Începând cu anul 1987 și până în prezent, fiind ales prin concurs, profesorul Mihail Ștefăneț deține postul de șef catedră Anatomia omului, în 1998 susține teza “Morfologia complexului funiculo-testicular la om”, obține titlul de doctor habilitat în medicină și în 2001, ținând cont de ținuta-i academică exemplară, tactul pedagogic, calitățile de cercetător științific riguros, abilitățile manageriale, Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare din Republica Moldova îi conferă gradul de profesor universitar.

Profesorul Mihail Ștefăneț a publicat mai mult de 230 de lucrări științifice, manualul de Anatomia Omului în 3 volume și 4 monografii, deține trei Brevete de invenție și mai multe Certificate de inovator, iar toate lucrările Domniei sale sunt marcate de profunzimea cercetării, de concepția metodologică clară, adecvată scopului trasat și de analiza lucidă și critică a rezultatelor investigațiilor.

Opera științifică a dlui profesor Mihail Ștefăneț, inclusiv ciclul de lucrări “Morfologia sistemului limfatic și imunitar al complexului funiculo-testicular la om” a fost distinsă cu Diploma Academiei de Științe din Republica Moldova.

Energia nestăvilită a profesorului Mihail Ștefăneț, interesele științifice multilaterale, activismul civic elevat, manifestat la toate posturile titulare și electiv, pe care le deține și le onorează - membru al Comitetului coordonator al Asociației Internaționale a Morfologilor, membru al Consiliului Științific USMF “Nicolae Testemițanu”, membru al Senatului USMF “Nicolae Testemițanu”, membru al colegiului redacțional al revistei “Arta Medica” și “Revista Română de Anatomie funcțională și clinică, macro- și microscopică și de Antropologie”, membru de Onoare al Societăților Anomiștilor din România, președinte al consiliului științific specializat, președinte al Seminarului științific de profil Morfologie”, membru al Comisiei de experți etc. i-au făcut o faimă pe deplin meritată în țară și peste hotare.

Aportul substanțial la promovarea noilor concepții ale strategiei și managementului învățământului universitar medical a fost apreciat după merit, prof. M. Ștefăneț învrednicindu-se de titlul onorific “Om emerit al învățământului public din Republica Moldova,” conferit Domniei sale în anul 1991.

Discipol și promotor fidel al ideilor și principiilor renumiților savanți – fondatori ai catedrei de Anatomie – prof. A. P. Lavrentiev, acad. V. V. Kuprianov, prof. B. Z. Perlin, dl Mihail Ștefăneț pledează cu ardoare în favoarea utilizării în continuare a studiului macro-microscopic în investigațiile morfologice, depune mari eforturi pentru completarea, reorganizarea și modernizarea Muzeului anatomic al catedrei.

În 2012 a organizat Conferința Științifică Internațională dedicată centenarului profesorului B. Z. Perlin, la care au participat delegați din Rusia, România, Bulgaria, Israel, Belarus, Georgia, Ucraina.

Monografiile dlui Mihail Ștefăneț „Anatomie preventivă” (2000) și “Anatomie preventivă sau substratul morfofuncțional al sănătății” (2005) trasează o direcție nouă în morfologie, de care autorul este mult preocupat, ceea ce constă în utilizarea substratului morfofuncțional în combaterea îmbătrânirii precoce și în prevenirea maladiilor.

Activitatea didactică a profesorului Mihail Ștefăneț pe parcursul anilor, este marcată de o ținută academică de excepție, care se exteriorizează, în special, prin prelegerile sale, susținute cu multă pasiune și elan tineresc în fața noilor și noilor generații de studenți mediciști, iar munca plină de abnegație, acuratețea și punctualitatea, dragostea de oameni, modestia și inteligența nativă l-au plasat în plutonul frunțaș al celor mai venerați și mai stimați Dascăli ai *Alma Mater*.

La această frumoasă aniversare Vă dorim, Domnule Mihail Ștefăneț, mulți ani, sănătate, fericire, activitate creativă și noi realizări în munca nobilă și atât de necesară pentru oameni.

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



DR. BARES AWARD



Conducerea societății farmaceutice PRO.MED.CS Praha a. s. anunță pentru anul 2013 un concurs internațional pentru cea mai bună lucrare științifică

**din domeniile
gastroenterologiei și hepatologiei**

Lucrările, care vor trece de la evaluarea națională la cea internațională, vor fi apreciate de către o comisie independentă de specialiști. Cele mai bune trei lucrări vor fi recompensate cu suma totală de

19 000 EURO

Lucrările științifice vor fi trimise în limba engleză împreună cu o cerere de înscriere, până la data de cel târziu **30. 04. 2013**, la adresa:

Dr. Bares Award
PRO.MED.CS Praha a. s.
Telčská 1, 140 00 Prague 4
Czech Republic

Înainte de înscriere, vă rugăm să citiți cu atenție regulamentul concursului. Regulamentul concursului și cererea de înscriere pot fi găsite în paginile web ale societății farmaceutice PRO.MED.CS Praha a. s., www.promedcs.eu.

PRO.MED.CS Praha a.s. în Republica Moldova

Dr-Bares-Award@promed.cz

Mun. Chișinău, str. Mihai Viteazul, 11
Tel.: +373 22 999 052 / Fax: +373 22 999 051 / www.promedcs.md

PRO.MED.CS
Praha a.s.