



## Colegiul de redacție

### Redactor-șef

**Boris Topor**, dr.h., profesor

### Membrii

**Ion Ababii**,

Ministrul Sănătății și Protecției Sociale  
al Republicii Moldova, dr.h., profesor,  
Academician AȘ RM

**Boris Golovin**,

**Gheorghe Ghidirim**,

Viceministrul, Ministerul Sănătății și Protecției Sociale  
Dr.h., profesor, academician AȘ RM  
Președinte al Ligii Medicilor din Republica Moldova

## Consiliul de redacție

**Constantin Andriută**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)  
**Ion Bahnarel**, dr., conferențiar (Chișinău, RM)  
**Victor Botnaru**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)  
**Valeriu Chicu**, dr., conferențiar (Chișinău, RM)  
**Ion Corcimaru**, dr.h., profesor, membru corespondent AȘ RM (Chișinău, RM)  
**Silviu Diaconescu**, dr.h., profesor, academician AȘM (București, România)  
**Nicolae Eșanu**, dr., profesor (Chișinău, RM)  
**Constantin Ețco**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)  
**Ludmila Ețco**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)  
**Susan Galandiuk**, dr.h., profesor, (Louisville, KY, SUA)  
**Mihai Gavriluc**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)  
**Andrei Gherman**, ex-ministrul sănătății (Chișinău, RM)  
**Aurel Grosu**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)  
**Eva Gudumac**, dr.h., profesor, membru corespondent AȘ RM (Chișinău, RM)  
**Vladimir Hotineanu**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)  
**Raymund E. Horch**, dr.h., profesor (Erlangen, Germania)  
**Alexandru T. Ispas**, dr., profesor (București, România)  
**Hisashi Iwata**, dr.h., profesor emerit (Nagoya, Japonia)  
**Anatolii V. Nikolaev**, dr.h., profesor (Moscow, Rusia)  
**Gheorghe Mușet**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)  
**Boris Parii**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)  
**Boris Pîrgaru**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)  
**Viorel Prisăcaru**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)  
**Hiram C. Polk, Jr.**, dr.h., profesor (Louisville, WV, SUA)  
**Mihai Popovici**, dr.h., profesor, membru corespondent AȘ RM (Chișinău, RM)  
**Vasile Procopișin**, dr.h., profesor, membru corespondent AȘ RM (Chișinău, RM)  
**William B. Rhoten**, dr.h., profesor (Huntington, WV, SUA)  
**Dumitru Sofronie**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)  
**Silviu Sofronie**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)  
**Dumitru Șcerbatiuc**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)  
**Dumitru Tintuc**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)  
**Teodor Țirdea**, dr.h., profesor, academician (Chișinău, RM)  
**Victor Vovc**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)  
**Eremia Zota**, dr.h., profesor, membru-corespondent AȘ RM (Chișinău, RM)

## Membrii de onoare ai Consiliului de redacție

**Vasile Negrescu**, dr., conferențiar (Chișinău, RM)  
**Stanislav Groppa**, dr.h., profesor (Chișinău, RM)

## Grup redacțional executiv

**Natalia Bezniciu**, MA, redactor coordonator  
Tel.: 222715, 205369  
e-mail: coordinator-curiermed@usmf.md  
**Anatol Calistru**, Dr., conferențiar (secretar responsabil)  
Tel.: 222715, 205369  
**Nicolae Frunțașu**, Dr.h., profesor (redactor medical)  
**Eugenia Mincu**, Lector superior (redactor literar)  
**Steve Worful**, English consultant  
**Natalia Meșina**, Contabil-șef, tel.: 220688, 205250

## REVISTA CURIERUL MEDICAL

Este o revistă științifico-practică acreditată, destinată specialiștilor din toate domeniile medicinei și farmaceuticii. Revista a fost fondată de către Ministerul Sănătății al Republicii Moldova în anul 1958. Din 2005, cofondator 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, relații scurte, corespondențe și recenzii la monografiile, manuale, compendii.

## ЖУРНАЛ КУРИЕРУЛ МЕДИКАЛ

Это аккредитованное 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. Тестемицану.

В журнале печатаются официальные материалы, а также научные статьи (в том числе от независимых авторов), наблюдения из клинической практики, обобщающие статьи, краткие сообщения, методические указания, рецензии на новые монографии, учебники, справочники, корреспонденция и др.

## THE JOURNAL CURIERUL MEDICAL

It is a peer-reviewed, practical, scientific journal designed for specialists in the areas of medicine and pharmaceuticals. The journal was founded by the Ministry of Health of the Republic of Moldova in 1958. Since 2005, the Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy has become the co-founder of this journal.

The journal publishes official papers as well as independently submitted scientific articles, editorials, clinical studies and cases, lectures, methodological guides, reviews, brief reports and correspondences.

### Prețul abonamentului anual/ Anual rate

<b>Apariții:</b>	Moldova .....	Lei	300
1 la 2 luni	CSI .....	EU	50
<b>Issues:</b>	Europa de Est .....	EU	100
1 in 2 months	Uniunea Europeană .....	EU	200
<b>Index: 31130</b>	S.U.A., Canada .....	USD	250

### Adresa redacției

Republica Moldova, Chișinău, MD-2004  
Bd. Ștefan cel Mare, 192  
Tel.: (+37322) 222715; 205209 Tel/fax: (+37322) 295384  
www.usmf.md e-mail: curiermed@usmf.md

# СОДЕРЖАНИЕ

## ХРОНИКА

### НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### **И. Цыбырнэ, Е. Крянгэ**

Роль *Helicobacter pylori* в патогенезе, диагностике и лечении гастродуоденальной язвы

#### **О. Мочалов, Н. Фрунташу**

Экстраорганне коллатерали почечных кровеносных сосудов человека

#### **А. Постолаки**

Компьютерная денситометрия кортикальной пластинки альвеол боковых зубов нижней челюсти на ортопантомограммах

#### **К. Болога, П. Скрипариу, Г. Антон, Л. Чуходару, К. Буга**

Полное и скорое выздоровление больного с метаболическим ацидозом и анурией, находящегося в бессознательном состоянии

#### **Р. С. Кронер, Т. Фоерч, В. М. Брукл и др.**

Различная экспрессия генов при колоректальной карциноме и здоровой слизистой оболочки

#### **А. Доду**

Реабилитация больных хроническими обструктивными болезнями легких с использованием метода озонотерапии

#### **К. Андриуца, А. Рошка, Г. Кушир, Г. Плэчингэ, Т. Кибенко**

Клиническая, эпидемиологическая, биохимическая, серологическая и иммунологическая характеристика острого AgHBs-отрицательного вирусного гепатита В

#### **С. Лозовану**

Активность ферментов антиоксидантной системы и уровень процессов перекисного окисления липидов в лимфоцитах под действием холодной гелиевой плазмы

#### **А. Сулайман**

*Regesan* в лечении поверхностных дефектов роговицы

#### **О. Паскал, Д. Герман, А. Чкала, А. Фёдорович**

*Lucetam* в лечении больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и черепно-мозговую травму

### ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ

#### **П. Чобану, В. Нау, Б. Топор, А. Реуцки, А. Гулше, А. Крецу**

Клеточная трансплантация и репаративный остеогенез

#### **И. Миху**

Острый панкреатит у детей

#### **А. Гросу**

Мерцание предсердий: эпидемиология и факторы риска

### СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ

#### **Диомид Г. Герман**

Из студенческой жизни 50-х годов

#### **Лариса Н. Якунина**

К поколению 2005 года

#### **Василий Н. Андреев**

Воспоминания к юбилею университета

### ЮБИЛЕИ

**Лариса Лупу** – 65 лет

### IN MEMORIAM

**Василий Николаевич Янов**

### РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ

# CONTENTS

## 3 CHRONICLE

## 6 CLINICAL RESEARCH STUDIES

### **I. Tibirna, E. Creanga**

Objectivization of the Role of the Infection *Helicobacter pylori* in Pathogeneses, Diagnosis and Treatment of the Gastricoduodenal Ulcer

### **10 O. Mocalov, N. Fruntasu**

Extrarenal Hemocolaterals in Human

### **11 A. Postolachi**

Computer Densitometry of the Alveolar Compact Lamina in Mandibular Lateral Teeth on Orthopantomograms

### **17 C. Bologa, P. Scripcariu, G. Anton, L. Ciuhodaru, C. Buga**

Full and Speedy Recovery in an Unconscious Patient with Metabolic Acidosis and Anuria

### **20 R. S. Croner, T. Foertsch, W. V. Brueckl et al.**

Differential Gene Expression between Colorectal Carcinoma and Healthy Mucosa

### **24 A. Dodu**

The Use of the Ozone-Therapy in the Rehabilitation Treatment of the Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

### **29 C. Andriuta, A. Rosca, Gh. Cusnir, Gh. Placinta, T. Chibenco**

Clinical, Epidemiological, Biochemical, Serological and Immunological Characteristics of Acute AgHBs-negative Viral Hepatitis B

### **33 S. Lozovanu**

Activity of Antioxidative System Enzymes, the Level POL in Leukocytes Irradiated by Cold Helium Plasma

### **36 A. Sulaiman**

*Regesan* in the treatment of superficial corneal defects

### **39 O. Pascal, D. Gherman, A. Cicala, A. Feodorovici**

*Lucetam* in Rehabilitation Treatment of Post Stroke and Head Injured Patients

## 42 LECTURES, REVIEW ARTICLES

### **P. Ciobanu, V. Nacu, B. Topor, A. Reutchi, A. Gulpe, A. Cretu**

Cells Transplantation and Reparative Ostogenesis

### **46 I. Mihu**

Acute Pancreatitis in Children

### **51 A. Grosu**

Atrial Fibrillation: Epidemiology and Factors of Risk

## 55 FILES OF HISTORY

### **Diomid G. Gherman**

About student's life in the 50 years

### **57 Larisa N. Iacunina**

For Generation of 2005

### **59 Vasile N. Andreev**

Memorials to the University Anniversary

## 62 ANNIVERSARIES

**Larisa Lupu** the 65<sup>th</sup> anniversary

## 63 IN MEMORIAM

**Vasilii N. Ianov**

## 64 GUIDE FOR AUTHORS

## Perfecționarea sistemului de instruire – cerință imperioasă a timpului

Dialectica vieții impune permanente căutări în vederea îmbunătățirii indicilor calitativi și sporii eficienței în orice domeniu de activitate.

O condiție *sine qua non* a reușitei la învățătură este modernizarea procesului de instruire, racordarea lui la imperatiile timpului. În această ordine de idei, notăm că, în perioada 27–29 octombrie, în incinta Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” a avut loc un seminar de Pedagogie Medicală sub egida *CIDMEF*. Reuniunea profesorilor de la facultățile de Medicină (vorbitori de limbă franceză) a fost convocată cu scopul de a intensifica în continuare colaborarea cu experții *CIDMEF*, în vederea efectuării reformei curriculare și organizării activității facultăților, în conformitate cu principiile promovate de către aceștia. La seminar au participat reprezentanți ai *CIDMEF*: Olivier Armstrong, Nantes; Christian Binet, Tauris, Franța; Serge Normand, Montreal, Canada, care au prezentat comunicări și au oferit răspunsuri la unele întrebări formulate de cei prezenți la acest seminar.



Aproximativ 40 de profesori cu experiență: șefi de catedră, șefi de studii, care predau cursuri interactive în limba franceză, au pus în discuție mai multe aspecte ale pedagogiei medicale:

- perfecționarea procesului de instruire medicală (probleme și cazuri clinice);
- criteriile de întocmire a programelor de studii și de evaluare a cunoștințelor studenților și ale profesorilor;
- utilizarea optimă a tehnologiilor informaționale în formarea inițială medicală a absolvenților.

Obiectivul primordial al seminarului rezidă în desăvârșirea, perfecționarea sistemului de educație medicală prin implementarea noilor metodologii, care permit o asimilare mai bună a cunoștințelor și o utilizare rațională a acestora în practică.

În cadrul universității, în decada a doua a lunii decembrie, este preconizată evaluarea facultății de Medicină Generală de către Comisia Externă de resort; comisii, în componența căreia sunt incluși profesori experimentați din Canada, Franța, Tunis, Belgia, România, membri ai *CIDMEF*. Această comisie externă va activa timp de o săptămână conform unui program stabilit, care prevede întâlniri și discuții cu profesorii, cu studenții, cu medicii. În obiectiv vor fi programele de învățământ, metodologia de instruire și criteriile de evaluare. Toate acestea vor permite asigurarea mobilității studenților, recunoașterea diplomelor pe plan internațional, posibilități de angajare prin concurs în diferite țări.

Specialistul de mâine trebuie să posede un volum vast de cunoștințe teoretice, consolidate în circumstanțe clinice; această idee s-a desprins din reflecțiile participanților la întrunire.

### Adela Stamat, catedra de Pediatrie:

– Am plecat de la seminar îmbogățită din punct de vedere profesional și spiritual, așa zice. Și, totuși, mai avem de depășit multe impedimente. În aulele universității și apoi la catedre, pe parcursul anilor, ne-am format, în teme, ca medici, dar mai puțin s-a acordat atenție calităților pedagogice atât de necesare pentru un profesor. La seminare de acest nivel facem un larg schimb de opinii, luăm act de metodele avansate de predare. În urma generalizării celor discutate ajungem la concluzii practice care, credem, îmbinate cu experiența internațională în domeniu, ne vor permite perfecționarea metodologiei pedagogice. Așa veni cu o rugămintă – propunere: stagiile pedagogice să fie coordonate la nivel de ministere, guvern. Învățământul medical în Republica Moldova trebuie să corespundă standardelor europene.

### Ala Ambros, catedra de Biochimie:

– Seminarul e binevenit prin faptul că participanții au avut posibilitatea să ia cunoștință de experiența țărilor dezvoltate în ceea ce privește instruirea medicală. Cele acumulate sunt deosebit de utile și neapărat le vom implementa la lecțiile teoretice și practice.

În condițiile de astăzi e necesară modernizarea evaluării, modificarea testelor de evaluare. La catedre, treptat, se implementează cele mai avansate metodologii.

Universitatea preconizează desfășurarea unor astfel de seminare și pe viitor, acest lucru ne va ajuta să devenim veritabili specialiști.

**Gheorghe Plăcintă, dr., conferențiar**  
Decanul facultății de Medicină, USMF „Nicolae Testemițanu”

## **Mai multe servicii medicale incluse în proiectul Programului unic pentru anul viitor**

Proiectul Programului unic al Asigurărilor Obligatorii de Asistență Medicală (AOAM), pentru anul 2006, prevede un volum mai mare de servicii medicale.

Aceasta a devenit posibil datorită majorării în fondul AOAM, pentru anul 2006, a mijloacelor alocate din bugetul de stat pentru persoanele care sunt asigurate de către Guvern, inclusiv din contribuțiile angajatorilor și ale angajaților. Astfel, prima de asigurare obligatorie de asistență medicală pentru anul viitor, pentru persoanele care se asigură în mod individual, va fi de 816 lei.

În proiectul Programului unic, pentru anul 2006, în comparație cu Programul unic pentru 2005, este prevăzută extinderea spectrului analizelor și investigațiilor de laborator și instrumentale și al serviciilor de tratament fizioterapeutic și de reabilitare cu metode fizice (kinetoterapie). Este inclus tratamentul cazului rezolvat în urgențe stomatologice și este extinsă lista maladiilor, care indică adresarea la medicul specialist de profil fără bilete de trimitere.

Pentru prima dată se prevede tratamentul în cabinete de proceduri, în staționare de zi și la domiciliu (cu asigurarea gratuită de medicamente), în cazul unui grup de maladii cronice, în stadiul de acutizare, care au indicații pentru tratament în condiții de ambulatoriu acordat de medicul de familie și de echipa sa. Concomitent, sunt prevăzute îngrijiri medicale la domiciliu.

Reamintim că persoanele asigurate beneficiază de consultații și de servicii medicale paraclinice la medicul de familie ori de câte ori au nevoie, inclusiv la specialistul de profil care acordă asistență medicală, în conformitate cu prevederile Programului unic.

Totodată, nu există un număr stabilit de zile pentru tratamentul în staționar. Pacientul asigurat se tratează în staționar atât timp, cât sunt indicații medicale.

*Proiectul Programului unic al AOAM, pentru anul 2006, este înaintat spre examinare Guvernului Republicii Moldova.*

## **Ziua Mondială a Diabetului**

Pe data de 14 noiembrie în lume se marchează Ziua Mondială a Diabetului, în acest an - cu genericul *Diabetul și îngrijirea piciorului*. Sloganul zilei este: „Prevenirea dezvoltării piciorului diabetic prin controlul diabetului și îngrijirea piciorului”.

Ziua Mondială a Diabetului este organizată de Federația Internațională de Diabet și de membrii săi din 140 de țări și este susținută de către Organizația Mondială a Sănătății, UNICEF, UNESCO, Departamentele Sănătății, Departamentele Educație și Sport, medici și profesori din toate țărilor lumii.

Complicațiile piciorului sunt cele mai serioase complicații ale diabetului zaharat. Riscul de dezvoltare a cangrenii cu amputarea piciorului este de 6 ori mai mare la pacienții cu diabet zaharat. Din această cauză scopul zilei Mondiale a Diabetului, în acest an, este de a atrage atenția populației din toată lumea asupra pericolului dezvoltării diabetului și complicațiilor diabetice tardive, cum este afectarea vaselor sangvine și a trunchiurilor de nervi, cu instalarea „piciorului diabetic”.

În prezent, în Republica Moldova se află la evidență peste 38 mii 800 de persoane cu diabet zaharat, dintre care circa 20% - cu diabet tip I insulinodependent și 80% - cu diabet tip II; dintre care 30% - insulinonecesitanți. Incidența diabetului zaharat demonstrează o creștere de la 10,6 la 10 mii populație, în anul 2002, până la 16,7 la 10 mii populație, în 2004. Prevalența diabetului zaharat în perioada de referință a sporit de la 91,3, în anul 2002, până la 107,7 – la 31 decembrie 2004.

În anii 2002-2005, acordarea asistenței medicale pacienților cu diabet zaharat din Republica Moldova a avut loc în cadrul Programului Național de profilaxie și de combatere a diabetului zaharat „MoldDiab”, anii 2002-2005, și ghidată de un șir de acte normative.

Bolnavii de diabet zaharat se află la evidență în 40 de cabinete specializate, inclusiv 12 cabinete specializate municipale și orașenești. Pentru acordarea asistenței medicale spitalicești specializate, în republică sunt alocate 203 paturi, dislocate în 4 secții specializate republicane și municipale, iar la nivel rațional funcționează 58 de paturi specializate. În restul teritoriilor asistența specializată bolnavilor de profil endocrinologic se acordă în cadrul secțiilor Terapie.

Investigațiile de laborator ale acestor pacienți sunt efectuate în mod gratuit. De la 1 ianuarie 2004, odată cu implementarea asigurărilor obligatorii de asistență medicală, efectuarea acestor investigații a fost inclusă în Programul unic al Asigurărilor Obligatorii de Asistență Medicală și se efectuează din contul fondurilor AOAM.

Întru realizarea Programului Național „MoldDiab” au fost întreprinse un șir de activități printre care: organizarea a peste 15 cabinete specializate pentru instruirea bolnavilor de diabet și a părinților copiilor bolnavi de diabet, intensificarea lucrului de profilaxie în scopul depistării precoce a diabetului în grupurile de risc, elaborarea și adoptarea standardelor de tratament al bolnavilor de diabet zaharat, implementarea a noi metode de tratament al afecțiunilor endocrine. Au fost obținute tendere pentru procurarea preparatelor anti-diabetice și s-au alocat surse financiare suplimentare din bugetul de stat pentru aceste achiziții. Dacă

în anul 2002 a fost efectuată finanțarea pentru procurarea centralizată a preparatelor antidiabetice în mărime de 40% din volumul surselor preconizate, atunci în 2005 a fost asigurată procurarea centralizată în volum de 99,2-100% din sursele preconizate. Asigurarea copiilor cu insulină este de 100% din necesar.

Grație măsurilor întreprinse, inclusiv a îmbunătățirii asigurării centralizate cu insulină, în anii 2002-2005, s-a stabilit o dinamică pozitivă în evoluția calității asistenței medicale, acordate bolnavilor de diabet. Numărul cazurilor de cetoacidoză diabetică gravă a scăzut de la 25%, în anul 2002, până la 5 -7%, în 2005, din numărul total de bolnavi cu diabet. Frecvența cazurilor de comă diabetică s-a micșorat de la 218 cazuri, în 2002, până la 68 de cazuri, în 2005. Mortalitatea pe motiv de diabet zaharat a scăzut de la 9,28 la 100 mii populație, în anul 2002, până la 8,7 la 100 mii populație, în anul 2005.

În continuarea Programului „MoldDiab”, pentru anii 2002-2005, a fost elaborat proiectul Programului național de profilaxie a diabetului zaharat „MoldDiab”, pentru anii 2006 – 2010. După aprobarea proiectului Programului în ședința Colegiului Ministerului Sănătății și Protecției Sociale, acesta este înaintat ministerelor interesate pentru avizare, pentru a fi propus ulterior spre aprobare în ședința de Guvern.

În 9 luni ale anului 2005, 18% din bolnavii cu diabet zaharat au suferit de picior diabetic cu modificări trofice (9 luni 2002 - 25 %).

## Ajustarea politicii transfuzionale la cerințele europene

Ministerul Sănătății și Protecției Sociale este în proces de ajustare a politicii naționale în domeniul securității transfuzionale a sângelui la cerințele Uniunii Europene.

Proiectul Politicii naționale și activitățile întreprinse în Țară, în cadrul Proiectului Pactului de Stabilitate pentru Europa de Sud - Est *Securitatea transfuzională - sporirea autoaprovizionării regionale în ceea ce privește componentele sangvine și siguranța sângelui*, a fost prezentat la sfârșitul lunii trecute în cadrul celei de-a doua ședință regională a managerilor de proiect, care a avut loc la Zagreb, Croația. La moment, proiectul Pactului de Stabilitate este în a doua etapă de realizare, când se efectuează evaluarea situației naționale și regionale în domeniu și se elaborează recomandări strategice pentru Politica Securității Transfuzionale.

În prima etapă, în perioada noiembrie 2004 – octombrie 2005, a fost examinată situația în ceea ce privește organizarea serviciilor transfuzionale și asigurarea necesităților în componente sangvine în domeniul sănătății. În această perioadă au fost revăzute politicile de organizare și de dezvoltare a serviciilor pentru asigurarea cu componente sangvine pentru sistemul sănătății, au avut loc schimburi de experiență cu țările-membre ale Pactului de Stabilitate, în organizarea și dezvoltarea serviciilor de sânge.

În baza proiectelor naționale ale țărilor membre ale Pactului de Stabilitate va fi elaborată politica regională în domeniul nominalizat. Raportul Regional în politica asigurării autoaprovizionării și securității transfuzionale va fi propus pentru examinare în perioada 25-26 noiembrie, în cadrul celui de-al doilea forum al Miniștrilor Sănătății, care va avea loc în Skopje (Macedonia).

Proiectul Pactului de Stabilitate pentru Europa de Sud - Est *Securitatea transfuzională - sporirea autoaprovizionării regionale în ceea ce privește componentele sangvine și siguranța sângelui* și-a început activitatea în luna noiembrie 2004. Scopul proiectului este de a spori disponibilitatea transnațională a siguranței sângelui pentru urgențele medicale și circumstanțele speciale, cât și pentru grupele rare de sânge. În proiect participă 8 țări - Albania, Bulgaria, Bosnia-Herzegovina, Serbia și Muntenegru, Croația, fosta Republică Iugoslavă Macedonia, România și Republica Moldova.

**Mihaela Cibotaru**, Serviciul de Presă  
Ministerul Sănătății și Protecției Sociale  
Chișinău, MD-2009,  
Str. V. Alecsandri, 2

Tel.: 735879  
E-mail: [mcibotaru@mednet.md](mailto:mcibotaru@mednet.md)

Recepționat 22.11.2005



## Obiectivizarea rolului infecției *Helicobacter pylori* în patogenia, diagnosticul și tratamentul ulcerului gastroduodenal

I. Țibîrnă, E. Creangă

Catedra Medicină Internă Nr. 3, USMF "Nicolae Testemițanu"

### Objectivation of the Role of the Infection *Helicobacter pylori* in Pathogeneses, Diagnosis and Treatment of the Gastricoduodenal Ulcer

Article presents data on the structure of *H. pylori* genome and its role in the pathogenesis of gastroduodenal ulcer, the importance of pathogenic strains, the mechanisms of aggression on the gastroduodenal mucous membrane. Nowadays two complete sequence of microorganism genome of about 1600 genes are known. Series of genes coding synthesis of the pathogenicity factors are found. The recent investigations demonstrate the growth of the pathogenic strains of *H. pylori* (CagA+, VacA+) and the progredient antimicrobial resistance that determines the failure of the therapeutic schemes, necessitating new approaches of the diagnosis and treatment tactics. The issues of pathogenesis and principles of potential specific antihelicobacter therapy based on discussed mechanisms are surveyed.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, eradication therapy

### Роль *Helicobacter pylori* в патогенезе, диагностике и лечении гастродуоденальной язвы

В статье приведены данные о роли *H. pylori* в патогенезе язвенной болезни в зависимости от штамма бактерий, механизмы агрессии. Известны две полные последовательности генома микроорганизма, содержащего около 1600 генов. Обнаружен ряд генов, кодирующих синтез факторов патогенности. Исследования последних лет доказали рост патогенных штаммов *H. pylori* (CagA+, VacA+), развитие приобретенной резистентности *H. pylori* к схемам антихеликобактерного лечения. Рассматриваются вопросы патогенеза и принципы потенциальной специфической антихеликобактерной терапии, основанные на обсуждаемых механизмах.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия

Ulcerul gastroduodenal este un proces patologic cronic complex, cu defect local al mucoasei gastroduodenale de origine predominant infecțioasă ca răspuns la dereglarea echilibrului dintre factorii „de agresie” și factorii „de protecție” (10). Cu toate că la sfârșitul secolului XX s-a observat o tendință certă de scădere a morbidității prin ulcer gastroduodenal, în SUA se înregistrează anual circa 500.000 de noi cazuri de îmbolnăvire și 4 mln de recidive (10). În țările occidentale, precum și în Republica Moldova, predomină ulceretele duodenale, pe când în țările orientale, în special, Japonia – ulceretele gastrice. Cu toate că răspândirea prin ulcer gastric în țările dezvoltate este de numai 0,1%, totodată, prin dezvoltarea complicațiilor (hemoragii, perforații, stenoze) se înregistrează și indici înalți ai mortalității și invalidității (10, 16). Conform datelor statistice medicale anuale oferite de Centrul Național Științifico-Practic Sănătate Publică și Management Sanitar al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, incidența ulcerului gastroduodenal, în anul 1994, a constituit 15,1 cazuri la 10.000 de locuitori/an, iar prevalența a constituit 138,6 din cazuri la 10.000 de locuitori. Respectiv acești indici au constituit în 1995 – 12,2 și 135,7; în 1996 – 11,4 și 132,0; în 1997 – 12,2 și 131,4; în 1998 – 13,8 și

138,0; în 1999 – 9,9 și 132,1; în 2000 – 11,6 și 128,8; în 2001 – 14,2 și 132,1; în 2002 – 13,8 și 128,8; în 2003 – 13,0 și 127,3 (13).

Descoperirea *Helicobacter pylori*, în 1983, în biopsiile de mucoasă gastrică de către Worren și Marshall a devenit o adevărată senzație. A fost cert demonstrată participarea acestui microorganism în afecțiunile gastroduodenale. În ultimii ani se discută implicarea lui și în afecțiunile extradiigestive (afecțiuni cardiovasculare, reumatice, afecțiuni cutanate etc.). (8,11,36).

Afecțiunile gastrointestinale asociate semnificativ cu infecția *H. pylori* sunt: gastrita de diverse forme, ulcerul gastroduodenal, cancerul gastric și limfomul gastric de tip MALT; corelații relative apar în stomacul operat și dispensia nonulceroasă. Se consideră că infecția *H. pylori* este o infecție frecventă și persistentă ce se depistează la jumătate din populația globului. Conform statisticii mondiale, incidența infecției cu *H. pylori* este de peste 90% din pacienții cu ulcer duodenal, comparativ cu 30-50%, cât se întâlnește la persoanele asimptomatice, ceea ce reprezintă mai mult de un miliard de persoane infectate pe planetă (5,10). Adulții infectați cu *H. pylori* au un risc de 2-3 ori mai mare de apariție a ulcerului gastric /

duodenal în următoarele decade ale vieții, comparativ cu persoanele neinfectate (5).

**Helicobacter pylori** este o bacterie spiralată și flagelată. Colonizarea mucoasei se datorează unui set de enzime agresive (urează, mucinaze, peptidaze etc.) care îi conferă patogenitate; bacteria *H. pylori* localizându-se sub stratul mucoas, între celulele epiteliale și în jurul criptelor gastrice. El este unul dintre microorganismele al cărui genom a fost studiat și descifrat (18). Genomul *H. pylori* conține 600 de gene, din ele 10% sunt considerate vitale pentru microb (22). Gastrita B (*H. pylori*) cu localizare antrală a fost considerată caracteristică pentru afectarea inițială, apoi s-a constatat că infecția cu *H. pylori* se poate localiza oriunde. Deși *H. pylori* este un factor important în patogeniza bolii ulceroase, acesta nu este nici într-un caz unicul, iar vechiul postulat *no acid - no ulcer* se cere schimbat astfel: *no acid - no H. pylori - no ulcer*. Aciditatea singură nu poate provoca ulcer gastroduodenal (cu excepția hipersecrețiilor majore din sindromul Zollinger - Ellison) dar poate constitui un factor favorizant, în cazul existenței altor factori, dintre care infecția cu *H. pylori* este un determinant major, după cum infestarea cu *H. pylori* necesită, la rândul său, un mediu de hiperaciditate pentru a cauza apariția ulcerului (5, 30).

Din 1997, Consensusul de la Maastricht recunoaște *H. pylori* ca factor cancerigen obligator de gradul I, inclusiv limfomul gastric de tip MALT (12). Se consideră că riscul apariției unui astfel de limfom este de 4 ori mai mare la pacienții *H. pylori*-pozitiv, comparativ cu cei neinfestați, iar regresia limfoamelor B de malignitate joasă poate fi indusă de eradicarea *H. pylori*.

*H. pylori* se implică în ulcerogeneză: direct, prin diminuarea rezistenței mucoasei față de factorii agresivi, și indirect, prin inducerea creșterii gastriniei, în special postprandiale, prin stimularea directă a celulelor G antrale de către *H. pylori*, cu creșterea secreției acide gastrice și diminuarea secreției antrale de somatostatină (5, 17, 26).

În producerea afecțiunilor gastroduodenale participă câțiva factori; factorii de adaptare, de supraviețuire a *H. pylori* în mediul gazdei și factorii de virulență a *H. Pylori* drept factori de patogenitate, pot fi exemplificate produsele proteice ale genelor Cag A; Vac A; Ice A; Bab A (24).

Gena Cag (*cytotoxin associated gene*), descoperită primar, secretă o proteină ce modifică citoscheletul epitelocitelor mucoasei duodenale, asigurând pătrunderea microbului între celulele gazdei și induce expresia protooncogenilor. Acest sistem de transport a fost descris independent de diferite grupuri de cercetători (13).

Gena Vac A (*vacuolating associated cytotoxin*) produce o proteină toxică ce formează pori în membrana mucoasei duodenale, mărindu-i permeabilitatea (1, 2, 24). În ceea ce privește gena Ice A (*induced by contact with epithelium*), opiniile sunt contradictorii; se presupune că *H. pylori* cu această genă se depistează mai frecvent în ulcerul gastroduodenal (24). Gena Bab A (*blood group antigen - binding adhesin*) este mediator al adeziunii *H. pylori* la sistemul de antigene Lewis (Le) de pe epiteliul celulelor gastrice, inițiază cascada de aderență a bacteriei de epitelocitele gastrice.

Dar mai există controverse privind rolul dominant al factorilor de virulență a *H. pylori* în patogenia afecțiunilor tractului gastroduodenal. Principalele direcții sunt în continuare elucidarea

mecanismelor de agresivitate a *H. pylori*, perfecționarea metodelor de tratament. *H. pylori* are 3 tulpini dintre care Vac A<sup>+</sup> și Cag A<sup>+</sup> sunt mai importante. Tulpinile Vac A<sup>+</sup> produc ulcerul duodenal, iar cele Cag A<sup>+</sup> - ulcer gastric (1,18,24). În ulcerul duodenal bacteria se localizează pe leziunile erozive bulbare, împiedicând metaplazia gastrică a epitelului bulbar (1). Gravitatea și evoluția ulcerului gastroduodenal sunt determinate de virulența tulpinii de *H. pylori* (24).

Dacă anterior diagnosticul ulcerului gastroduodenal se stabilea conform constatării prezenței defectului ulceros, în prezent programul de investigații include metodele de confirmare directă sau indirectă a bacteriei *H. pylori* în mucoasa gastrică sau duodenală (8,19,29). Drept material biologic pentru examinare pot servi bioptele mucoase gastrice sau duodenale, sângele, masele fecale, saliva, suc gastric. Metodele directe se bazează pe identificarea microscopică a bacteriei în bioptele de mucoasă gastrică sau în cultura de bacterii: examenul morfologic, citologic, bacteriologic și molecular-genetic. Metodele indirecte sunt examenul serologic, testul ureazic respirator și testul ureazic rapid în bioptele. După modul de obținere a mostrei de material biologic, metodele de diagnostic se divizează în 2 grupuri: invazive și noninvazive.

#### Metode invazive

**Testul ureazei** constă în identificarea ureazei produse de *H. pylori* în fragmentul biopsic, prin plasaerea acestuia într-un mediu tampon cu 2% uree (lichid sau agarizat) și un indicator de pH. Ioni de amoniu rezultați alcalinizează mediul și modifică culoarea indicatorului de la galben la roz-roșu, după un interval de timp, care variază în raport cu numărul bacteriilor prezente. Testul se realizează la 30 min. - 1 oră; 3 ore și 24 ore (8). Pot fi utilizate teste comercializate ce conțin uree și indicator color gel. Sensibilitatea testului este proporțională cu durata incubării la 37° C. Rezultatele fals pozitive pot apărea în urma contaminării bacteriene cu *Proteus*, *Pseudomonas* (la pacienții cu aclorhidrie) sau *Helicobacter hominis*, bacterie frecvent întâlnită pe mucoasa gastrică cu nivel de activitate ureazică mică.

#### Examenul histologic

*H. pylori* se prezintă la microscopia cu imersie ca o bacterie spiralată în formă de virgulă sau curbată, în forma literei S. Examenul histologic se realizează prin 2 căi: a) prin examinarea fragmentelor biopatiche colorate prin metoda Gram; b) pe secțiunea histologică colorată Giemsa. Se apreciază gradul de colonizare al mucoasei gastroduodenale (puterea de mărire a microscopului 630): grad mic (+) de colonizare - până la 20 de corpi microbieni în câmpul de vedere, moderat (++) - până la 50 de corpi microbieni; grad înalt de colonizare (+++) - mai mult de 50 de corpi microbieni. Specificitatea examenului microscopic nu este absolută, deoarece la nivelul mucoasei gastrice pot fi prezente în 1-2% din cazuri specii de *Campylobacter jejuni* sau *Campylobacter sputorum*, cu o morfologie similară *H. pylori*, dar utilizarea anticorpilor monoclonali anti-*H. pylori* permite identificarea corectă a speciei *H. pylori*, atât a formelor tipice, cât și ale celor atipice. Examenul histologic oferă informații mai ales pentru stabilirea tipului de gastrită și încadrarea în sistemul Sydney (29).



**Reacția de polimerizare în lanț (PCR)** – metodă de analiză a ADN-ului genomic, propusă în 1983 de către cercetătorul american Carry Mullis, constituie o descoperire epocală în biologia moleculară a secolului XX. PCR (sau amplificarea specifică a ADN-ului) permite de a sintetiza *in vitro* fragmente cu lungime de câteva sute de perechi de nucleotide până la 2000-3000 p.b., utilizând în calitate de matrice orice mostră de ADN, la care se pot atașa primerii utilizați. Cu ajutorul PCR este posibilă studierea nemijlocită a regiunii de localizare a presupuselor mutații sau situsuri polimorfe, precum și cercetarea prezenței altor particularități specifice ale ADN. Reacția de polimerizare în lanț permite identificarea tulpinilor de *H. pylori*.

**Metodele noninvasive** sunt tehnici indirecte care nu necesită examinarea endoscopică, gastroduodenală, dificil de suportat de către pacient.

### Testul respirator cu uree marcată

Principiul testului se bazează pe activitatea ureazică a *H. pylori*. Ingerând uree marcată cu  $C^{13}$  (neradioactiv) sau  $C^{14}$  (radioactiv), sub acțiunea ureazei, va fi eliberat  $CO_2$  marcat, ce urmează a fi absorbit în circulația sangvină și eliminat prin pulmoni fiind detectat în aerul expirat. Este indicat pentru diagnosticul primar al infecției și ca metodă de apreciere a eradicării *H. pylori* practicat după 4-6 săptămâni de la finalizarea schemei terapeutice și permite identificarea pacienților la care tratamentul a eșuat. Rezultate fals pozitive se înregistrează la pacienții ce au administrat nemijlocit înainte de examinare inhibitori de pompă protonică,  $H_2$ -blocanți, ce inhibă ureaza bacteriei, de aceea controlul eradicării se efectuează nu mai devreme de o lună de la administrarea acestor preparate.

**Diagnosticul serologic** - metodă screening prin determinarea titrului IgG specifice anti-*Helicobacter pylori*, permite aprecierea răspunsului imun umoral față de antigenele bacteriene (20). Infecția cu *H. pylori* este însoțită în majoritatea cazurilor de formarea în serul sangvin a anticorpilor specifici, în special de tip IgG (8). Până în prezent au fost elaborate mai multe teste serologice, dintre care cel mai utilizat este testul ELISA. Scăderea semnificativă a titrului anticorpilor după cel puțin 3 luni de la eliberarea organismului de *H. pylori*, după un tratament adecvat, a determinat utilizarea examinărilor serologice în monitorizarea terapiei antihelicobacter. Cele mai uzuale metode sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

### Sensibilitatea și specificitatea metodelor de identificare a *H. pylori*

Metoda	Indicațiile de efectuare	Sensibilitatea	Specificitatea, %
Histologică Antrum antrum ±corp cultura	Pentru stabilirea diagnosticului	90	90
	Aprecierea sensibilității <i>H. pylori</i> la antibiotice	93,4	95,8
		95	95
sTestul ureazic rapid	Diagnosticul în cabinetul endoscopic	90,2	95
Serologică	Screening și diagnostic	95	90,4
Reacția de polimerizare în lanț	Stabilirea diagnosticului	94,7	95
Testul respirator ( $C^{13}$ )	Confirmarea eradicării	100	100

Cercetările din ultimele două decenii au demonstrat că ulcerul gastroduodenal este o afecțiune cronică cu implicarea în procesul patologic a mai multor sisteme de organe: sistemul imun, sistemul nervos (simpatic, para- și metasimpatic), endocrin, de aceea eradicarea infecției și cicatrizarea ulcerului este prima etapă în tratamentul ulcerului. Normalizarea funcției acido-secretorii a stomacului, regenerarea epitelului superficial și al criptelor, imunității locale, echilibrarea proceselor de necroză și de apoptoză, prezintă următoarea etapă. Odată cu descoperirea factorului etiologic de bază, eradicarea infecției *H. pylori* este prerogativa principală a tratamentului. Criteriile unei eradicări eficiente includ: 1) jugularea simptomelor; 2) cicatrizarea ulcerului; 3) profilaxia recidivelor; 4) profilaxia complicațiilor.

Eficacitatea terapiei antibacteriene este determinată, în primul rând, de acuratețea și exactitatea respectării de către pacient a prescripțiilor, dar depinde și de menținerea unui pH gastric la nivel de 4,0-6,0; biodisponibilitatea preparatului antimicrobian; rezistența bacteriei față de preparatele administrate (21). Consensusul Maastricht 2, din 2000, a stabilit ca fiind eficientă obținerea eradicării în 80%, confirmată prin nu mai puțin de 2 metode de identificare a *H.pylori*, după 4 săptămâni de tratament (9).

### Extras din Consensusul de la Maastricht 2, din 2000

#### Considerații generale:

- Consensusul definește *pe cine și cum* tratează medicul de familie.
- Există două strategii de management acceptate în practica medicală primară: "testează și tratează, și „caută și tratează”.
- Diagnosticul pozitiv trebuie să fie pus pe baza testului respirator cu uree sau testarea antigenului în masele fecale.
- Testarea pentru evaluarea eradicării este obligatorie și se face prin testul respirator cu uree sau prin biopsie endoscopică, dacă are indicație clinică, determinarea antigenului în scaun constituind o alternativă.
- Tratamentul de eradicare este reprezentat de două linii terapeutice: prima linie terapeutică constă în tripla terapie, iar a doua linie în terapia cvadruplă.
- În ulcerul duodenal necomplicat, terapia de eradicare nu necesită să fie urmată de tratament antisecretor.
- Eradicarea *Helicobacter pylori* nu se asociază cu apariția sau exacerbarea bolii de reflux gastroesofagian (BRGE).

#### Pe cine tratăm?

De la început trebuie spus că indicațiile de instituire a terapiei de eradicare a infecției cu *H. pylori* sunt ierarhizate pe niveluri de evidență de la 1-5. Majoritatea pacienților infectați cu *H. pylori*, care se prezintă la medicul de familie, acuză simptomatologie dispeptică cu sau fără simptome de alarmă: pierdere ponderală inexplicabilă, disfagie, vomă recurentă, sângerări digestive sau anemice, examen fizic modificat,



malabsorbție, boli concomitente cu posibilă afectare digestivă. Medicul generalist poate să trateze aceste cazuri, în absența endoscopiei și, de asemenea, pacienții cu rude de gradul I cu diagnostic de cancer gastric sau cei care cer tratament de eradicare (după consultul medicului specialist).

Strategia "testează și tratează" este îndreptată, în principal, asupra pacienților adulți, sub 45 de ani, ce se prezintă la medicul de familie cu acuze de dispepsie, după excluderea celor cu simptome sugestive de BRGE, consumatorilor de AINS și cei cu simptome de alarmă. Această abordare este eficientă (nivel de evidență 2), economisește resursele de asistență primară și este aproape sigură în zonele în care prevalența cancerului gastric este scăzută.

Strategia "caută și tratează" este recomandată în scopul identificării și eradicării *Helicobacter pylori* la pacienții cu boală peptică ulceroasă ce primesc terapie antisecretorie pe termen lung sau intermitent. Această abordare (nivel de evidență 3) are un raport cost/eficiență bun, rezultat din întreruperea medicației antisecretoarei după vindecarea ulcerului.

### Cum tratăm?

Prima linie de tratament este reprezentată de tripla terapie cu inhibitor de pompă protonică IPP:*omeprazol* - 20mg de 2 ori/zi (sau *lanazoprazol* - 30mg de 2 ori/zi, sau *pantoprazol* 40mg de 2 ori/zi; *rabeprazol* sau *monoimer de omeprazol - ezomeprazol* câte 20mg 1-2 ori zi) - în combinație cu *claritromicină* -500mg 2 ori/zi și *amoxicilină* 1000mg/2 ori/zi sau *metronidazol* - 500mg de 2ori/zi, durata terapiei constituie 7 zile (32, 33). O problemă majoră o constituie variabilitatea mutagenică înaltă a *H. pylori* față de preparatele antibacteriene utilizate (28). În țările europene, s-a observat creșterea rezistenței față de claritromicină de la 1-2% la 17,8%, față de metronidazol - de la 21,3% la 74% (24,32).

Absența eficienței sau în caz de recădere, se recomandă cvadrupla terapie cu IPP în doze obișnuite, preparate de bismut coloidal (*de-nol*, *ventrisol* sau *bismofalc*) câte 120mg de 4 ori/zi, *metronidazol* 500 mg de 2 ori/zi și *tetraciclină* - 500mg de 2 ori/zi (sau *doxiciclină*) (9,21). În lipsa bismutului, se recomandă ca această linie de tratament să fie reprezentată de terapie cu celelalte trei preparate disponibile. Se propune, în ultimii ani, de a înlocui claritromocina în schemele de eradicare față de care progresiv se dezvoltă o rezistență microbiană cu alte macrolide: *roxitromicină* - 150mg de 2 ori/zi sau *spiramicină* - câte 3 ME de 2 ori pe zi, ce asigură o eradicare în 95-98% din cazuri, sau antibiotice din grupa fluorhinolonelor (generația III) : *levofloxacină* -500mg, într-o priză timp de 3 zile, sau *sporfloxacină* 500mg, într-o perioadă de 7 zile (eradicare în 90%), dar aceste date necesită confirmare prin medicina cu dovezi (30).

Este argumentată și indicarea probioticelor (*Lactobacillus GG*, *B. Clausii*) care atenuază complicațiile intestinale de tipul disbiozei (33,35) ce se dezvoltă practic la 100% din pacienți, după tratament antibacterian.

În imunodeficiențe se recomandă folosirea imunomodulatorilor (imunofan, Tactivin) (13). De rând cu medicamentele de bază, se recomandă metode fizioterapeutice, scopul cărora constă în diminuarea sindromului algic, pirozei,

lichidarea modificărilor patologice locale ale mucoasei prin activarea factorilor nespecifici de rezistență a organismului. Efectul benefic s-a observat la folosirea ozonoterapiei, aplicații cu torf, cu sulf, unde sinusoidale în proiecția ganglionilor simpatici, cervicali, la folosirea razelor ultraviolete, acupuncturii, fitoterapiei cu ameliorarea statusului psihosomatic al bolnavului (23).

### Bibliografie

1. Atheron J. C., Peek R. M. J., Tjham K. T. et al. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1997; 112 (1): 92-99.
2. Atheron J. C., Cao P., Peek R. M. J. et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J.Biol. Chem.* 1995; J 70: 1777-1778.
3. Bauditz J., Ortner M. Production of IL-12 in gastritis related to infection with *Helicobacter pylori*. *Clin. Experiment. Immunol.* 1999; vol. 117: 316-323.
4. Calam J. *Clinicians Guide to Helicobacter pylori*. 1996, p. 56-68.
5. Georgescu E. F., Dincăi M., Ionescu. R. Rolul *Helicobacter pylori* în afecțiunile tractului digestiv. 1998.
6. Hamlet A. Duodenal *Helicobacter pylori* infection differs in cagA genotype between asymptomatic subjects and patient with duodenal ulcer. *Gastroenterology*. 1999; 116: 259-268.
7. Hu. P. J., Mitchell H. M., Li Y. bf. et al. Association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and observations of the detector of this bacterium in gastric cancer cases. *Ga.WoEnterol.* 1994; vol. 89: 1806-1810.
8. Ivanov L. Diagnosticul de laborator al *Helicobacter pylori*. *Noutăți medicale*. vol. 9, Nr. 2, iunie 2003, p. 4-10.
9. Malfertheiner D., Megraud Fi. et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 167-180.
10. Pounder R. E., Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995; 33-39.
11. Szabo S., Kusstatscher S. Molecular and cellular basis of ulcer healing. *Gastroenterology*. 1995, p. 3-8.
12. The EUROGAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer / *Lancet*. 1993; vol. 341: 1359-1362.
13. Tîbîrnă I., Arteni I., Bezu Gh. Romanian journal of gastroenterology. Simpozionul național de gastroenterologie, hepatologie, endoscopie digestivă. Constanța, 1-3 septembrie 2004, p. 56.
14. Van Doorn L. J., Figueroido C., Sanna R. et al. Clinical relevance or the cagA, vacA, and iceA status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1998; vol. 115: 58-66.
15. Аршин Л. И. *Helicobacter pylori* и хронизация гастродуоденальных язв. *Клин. мед.* №3. 2000, с. 60-63.
16. Баранская Е. К. Париет в современных схемах эрадикации *Helicobacter pylori*. *Воен.-мед.журн.* №4, 2001, с. 55-58.
17. Бегола М. А. *Helicobacter pylori* - эпидемиология, микробиология, патогенность. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепат. колопроктол.* №16. 1994, с. 102-107.
18. Говорун В. М. Современные подходы к молекулярной диагностике и типированию клинических изолятов *Helicobacter pylori* в России. *Рос. журн. Гастроэнтер. гепатол. колопроктол.* 2002.
19. Григорьев П. Я., Жуховицкий В. Г. и др. Методы диагностики пилорического геликобактериоза и ассоциированных с ним болезней. *Рос. журн. Гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 1998; 8: 6-9.
20. Исаков В. А., Туликов Г. В. Серологические методы диагностики инфекций *Helicobacter pylori* - рекомендации и перспективы применения. *Клин. лаб.диагностика.* №1. 2000, с. 38-41.
21. Исаков В. А. Современная антихеликобактерная терапия. *Клин. Фармакол. И тер.* №1, 2002, с. 14-22.
22. Исаков В. А. Молекулярно-генетические основы патогенности *Helicobacter pylori*. *Рос. журн. Гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2002, 6, с. 82-85.
23. Лазебник Л. Б. Реабилитация больных язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив* №2, 2003, с. 70-72.
24. Маев И. В., Вялючев Е. Г., Кудрявцева Л. В., Петрова Е. Г. Генотипирование *Helicobacter pylori*. *Клиническая медицина*, 7. 2004, с. 45-48.

25. **Метро Ф.** Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам. Рос. журн. Гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2002, 3, с. 71.
26. **Мельников В. А., Арзуманян.** *Helicobacter pylori* при желудочнокишечных заболеваниях и у здоровых лиц. Журн. Микробиол., №6(2000), с. 108-112.
27. **Реброва Е. Л.** Резистентность *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам и возможные пути ее преодоления. Клин. мед. №8-1999, с. 52-55.
28. **Роккас Ф.** Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска желудка современные доказательства. Рос. журн. Гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2002, 3, с. 66-70.
29. **Склянская О. А., Лапина Т. Л. и др.** Критерии диагностики пилорического хеликобактериоза при язвенной болезни. Архив патологии, № 66, с. 45-47.
30. **Циммерман Я. С., Зинатуллин М. Р.** *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хронического гастрита и язвенной болезни. Клин. мед. № 4, 1997, с. 8-13.
31. **Циммерман Я. С.** Язвенная болезнь и проблема *Helicobacter pylori* - инфекции. Новые факты, размышления, предположения. Клин. мед. №4, 2001, с. 67-69.
32. **Циммерман Я. С.** Человек и *Helicobacter pylori* концепция взаимоотношений. Рос. журн. Гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 1998, 5, с. 64-65.
33. **Циммерман Я. С.** Альтернативные схемы эрадикационной терапии и пути преодоления приобретенной резистентности *Helicobacter pylori* к проводимому лечению. Клин. мед. №2, 2004, с. 9-14.
34. **Циммерман Я. С.** Дискуссионные вопросы медикаментозного и хирургического лечения язвенной болезни. Клин. мед. № 7, 2002, с. 64-68.
35. **Шентулин А. А., Марданова О. А.** Обсуждение проблемы инфекций *Helicobacter pylori* в ходе Европейской гастроэнтерологической недели. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2, 2004, 3, с. 4-38.
36. **Щербakov П.** Эпидемиология инфекций *H. pylori*. В кн. *Helicobacter pylori* – революция в гастроэнтерологии. М. 1999.
37. **Юцук Н. Д., Маев И. В.** Иммуниет при хеликобактерной инфекции. Рос. журн. Гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2002, 3, с. 7-43.

**Elena Creangă, doctorandă**  
**Catedra Medicină Internă Nr.3**  
**USMF „Nicolae Testemițanu”**  
**Chișinău, str. Columna, 150**

**Tel.: 295712, 584357**  
**E-mail: hot.box@elena\_creanga**

**Recepționat 20.01.2005**

## Hemocolaterale extrarenale la om

**O. Moccalov, N. Frunțasu**

Catedra Chirurgie Operatorie și Anatomie Topografică, USMF “Nicolae Testemițanu”

### Extrarenal Hemocolaterals in Human

The study identified the presence of the arterial and venous collaterals of the renal vessels with adjacent organs on a set containing 76 kidneys. The injection into the renal vessels of the polychromatic mass (Protacryl-M) contributes to the detection of the renal collaterals, especially venous. They were visually accessible from 7 to 57% of cases at the macroscopic level.

**Key words:** renal vessels, collateral circulation

### Экстраорганные коллатерали почечных кровеносных сосудов человека

С целью выявления участия почечных кровеносных сосудов в кровоснабжении смежных анатомических образований были изучены слепки сосудов 76 почек. Полихромная инъекционная масса (Протакрил-М) высокой степени дисперсности, введенная в почечные сосуды, способствует выявлению их коллатералей, особенно венозных, в диапазоне от 7 до 57% случаев. Сосудистые коллатерали почки видны макроскопически.

**Ключевые слова:** кровеносные сосуды почки, пути коллатерального кровообращения

### Introducere

Vasele colaterale extrarenale, alias colaterale de lung parcurs (M. P. Салин, 1965), se anastomozează cu vase ale organelor adiacente, formând, de exemplu, anastomoze portocavale, deși colateralele extrarenale, în opinia unor autori (Г. К. Бореишо, 1946), sunt relativ slab dezvoltate. Ramificări, în special ramuscule, ale aa. suprarenale, diafragmale inferioare, lombare, ureterale ș.a., de rând cu vasele renale, participă la vascularizarea rinichilor, în deosebi a capsulei renale.

**Scopul** studiului vizat a constat în detectarea căilor circulatorii colaterale extrarenale, stabilite pe piese angiologice obținute prin coroziune.

### Material și metode

Pe piese (replici) corozive policrome, au fost studiate vasele sangvine ale organocomplexelor – rinichii și vasele lor care mențin legătura cu segmentele abdominale ale aortei și venei cavă inferioară și cu vasele altor organe adiacente. Vasele respective s-au injectat prin *pars abdominalis aortae et vena cava inferior*. A fost folosit material de la cadavre ale persoanelor mature de ambele sexe, fără afecțiuni ale aparatului uropoietic. În total s-au studiat 76 de rinichi – 42 de la bărbați și 34 – de la femei. Masa policramă de injectare – Protacril - M – a fost preparată și utilizată în conformitate cu metoda elaborată de către coautorii relației în cauză.

**Rezultatele obținute**

În 51 din cazuri (31 de bărbați și 20 de femei), prin metoda de coroziune, la nivel macroscopic, au fost puse în evidență ramuscule arteriale cu originea în *aa.renales*, cât și în alte vase ale structurilor anatomice adiacente rinichilor. La bărbați ele urmau spre glandele suprarenale în 20 de rinichi din stânga și în 11 – din dreapta, la femei – în 15 și 5 cazuri respectiv din stânga și din dreapta. Prin urmare, *aa.renales sinistralae* participă mai frecvent la vascularizarea suprarenalelor, în special celei din stânga.

Arterele renale unice, cât și cele magistrale – în cazurile prezenței *aa. renales* multiple, la fel, participă la vascularizarea diafragmei, ceea ce a fost observat în 17 cazuri (22,36% din totalitatea studiului). În 57% din cazuri, colateralele arteriale de la *aa. renales* pătrundeau în capsula adiposă paranefrală. În calea sa spre paranefriu, unele ramuscule alimentează cu sânge (firește, parțial) bazinetul renal și porțiunea incipientă a ureterului. Pe 7 din piesele studiate, anastomoze formau vasele paranefricale cu ramificări ale *aa. mesentericae superior et inferior*.

Astfel, colateralele extrarenale cu geneză din *aa. renales*, pe piese corozive, nu prezintă o raritate. Frecvența lor poate atinge 57% din cazuri, menținând legătură cu organele adiacente în cele mai diverse asocieri.

Spre deosebire de datele altor autori (B. A. Долго-Сабуров, 1956, 1961, 1961 a ș.a.), colateralele formate cu participarea *aa. renales*, nu dispun de calibrul mare, însă și acele persistente se evidențiază parțial, dacă masa injectabilă are grad macrodispersional jos. În asemenea cazuri, folosirea metodei de confecționare a pieselor vasculare prin coroziune, nu contribuie la depistarea colateralelor extrarenale de calibrul mic, deși existente între rinichi și structurile anatomice adiacente lor.

Piesele corozive pe care le avem la dispoziție demonstrează prezența colateralelor extrarenale venoase mai bine dezvoltate în raport cu cele arteriale.

Conform rezultatelor studiului vizat, în unele cazuri se detectează delatarea vaselor care constituie căi hemocirculatorii colaterale extrarenale, precum și creșterea numărului ramusculelor vasculare în raport cu cazurile unde colateralele

respective nu se evidențiază sau sunt slab dezvoltate.

Probabil gradul expresivității căilor colaterale extrarenale este condiționat de cauze concrete (obstacole în calea circulației sangvine obișnuite, inclusiv determinate de comprimarea pereților vasculari, variante structurale, afecțiuni vasculare cu evoluție lentă ș.a., cât și de alte capacități individuale ale subiecților).

Așadar, rezultatele obținute în actualul studiu permit de a concluziona:

- Într-un număr mare de cazuri (de la 7 la 57%), vasele renale la om formează căi hemocirculatorii colaterale (de calibrul relativ mic) cu vasele formațiunilor anatomice adiacente: suprarenale, diafragmale inferioare, ureterale, mesenterice superioară și inferioară, lombare ș.a.
- Circulația sanguină renală dispune de capacități esențiale de a se restructura pentru ca organul să-și păstreze integritatea structurală și exercitarea funcțiilor respective. În acest sens rinichiul uman manifestă un grad evident înalt de plasticitate.

**Bibliografie**

1. Сатин М. П. К анатомии анатомов в системе надпочечниковых артерий у собак. В сб.: Морфологические закономерности строения, иннервации и кровоснабжения элементов мягкого остова. Изд. "Кайнар", Алма-Ата, 1965, с. 176-180.
2. Борейшо Г. К. Типы ветвления сосудов почек. Тр. Томск. мед. ин-та, 1946, т. 13, с. 176.
3. Долго-Сабуров Б. А. Анастомозы и пути окольного кровоснабжения у человека. Л., Медгиз, 1956.
4. Долго-Сабуров Б. А. О пластичности сосудов и их множественной перевязке. Архив анат., 1961, т. 40, № 4, с. 20.
5. Долго-Сабуров Б. А. Очерки функциональной анатомии кровеносных сосудов. М., 1961 а.

**Oleg Mocealov, doctorand**

*Catedra Chirurgie Operatorie și Anatomie Topografică*

*USMF „Nicolae Testemițanu”*

*Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 192*

*Tel.: 227782*

**Recepționat 15.08.2005**

## Компьютерная денситометрия кортикальной пластинки альвеол боковых зубов нижней челюсти на ортопантомограммах

### A. Постолаки

Кафедра терапевтической стоматологии, ГУМФ им. Н. А.Тестемитану

#### Computer Densitometry of the Alveolar Compact Lamina in Mandibular Lateral Teeth on Orthopantomograms

15 patients aged 24-38 with unilateral occlusal impairments have been performed computer densitometry on orthopantomograms according to the radiovisiograph program "Trophy Windows 2000". The study of the alveolar lamina dura optic density done on orthopantomograms is considered to permit an objective interpretation of the obtained results that is insured by the advantages of the orthopantomographic method. A decrease of alveolar lamina dura optic density in the mandibular lateral teeth has been established in the presence of occlusal impairments.

**Key-words:** compact orthopantomography, densitometry, occlusal impairments

### Densitometria computerizată a laminei dense alveolare a dinților laterali la mandibulă pe ortopantomograme

Pe ortopantomogramele a 15 pacienți în vârstă de 24-38 de ani, cu dereglări ocluzale unilaterale, s-a efectuat densitometria computerizată în programul radioviziografului "Trophy Windows 2000". Se consideră că studiiul densității optice a laminei dense alveolare, realizat pe ortopantomograme, permite interpretarea obiectivă a rezultatelor obținute, asigurată de avantajele ortopantomografiei. S-a stabilit micșorarea densității optice a laminei dense alveolare a dinților laterali ai mandibulei, cauzată de dereglări ocluzale.

**Cuvinte-cheie:** ortopantomograma, densitometria, dereglări ocluzale

#### Введение

Структура костной ткани челюстей, как и всего скелета человеческого организма, представлена клеточными элементами и межклеточным веществом. Применяя метод рентгеноструктурного анализа костей [13], наряду с изменениями расположения кристаллов гидроксипатита при различных патологических состояниях, которые существенным образом сказываются на прочности костей, обнаружили, что при относительно стабильной структуре в ней сравнительно быстро наступают изменения, в том числе и минерального обмена. В этом контексте [14] отмечают, что степень минерализации костной ткани свидетельствует об интенсивности биологических процессов, которые находятся в прямой зависимости от функциональной нагрузки. В то же время челюстные кости, с учётом состояния и целостности зубных дуг, испытывают постоянно меняющиеся функциональные нагрузки. В норме стенки альвеол и вершины межальвеолярных гребней покрыты тонкой кортикальной пластинкой (lamina dura). Она имеет различную толщину и плотность у различных групп зубов на обеих зубных аркадах, но у моляров и премоляров нижней челюсти обычно лучше развиты. Считается, что толщина и плотность линии замыкающей кортикальной пластинки являются не только показателем изменений функциональной нагрузки костной ткани пародонта, но и индикатором деструктивных процессов, протекающих в костной ткани [14]. Таким образом, можно утверждать, что при изменении величины и направления функциональной нагрузки, которые возникают при окклюзионных нарушениях, следует ожидать изменения и в кортикальной пластинке альвеол зубов, как в сторону увеличения ее минеральной насыщенности, так и в сторону ее уменьшения. Так, [15], изучая оптическую плотность костной ткани нижней челюсти, выявил её снижение при частичной утрате зубов, что подтвердили и в других аспектах [1], изучавшие плотность костной ткани нижней челюсти у взрослых на ортопантомограммах. В то же время вследствие таких поражений зубной системы, как кариез, некарнозные поражения твердых тканей зубов, частичная адентия и другие, возникают окклюзионные нарушения, которые приводят к функциональной перегрузке зубов со всеми соответствующими последствиями. Если учесть распространенность таких патологий, в частности частичной адентии, которая, по данным [7], в Молдове встречается в 61,1 ± 0,6% случаев, то практические врачи ежедневно встречаются с

клиническими ситуациями, являющимися следствием функциональной перегрузки зубов. С этих позиций проблема изучения изменений в тканях пародонта функционально перегруженных зубов, особенно на начальных их стадиях, продолжает оставаться актуальной.

Наиболее распространённым методом диагностики различных заболеваний твёрдых тканей зубов и пародонта является рентгенологический. Но часто возникают значительные расхождения в мнении стоматологов и рентгенологов при постановке диагноза, связанного с изменениями твердых тканей пародонта. В результате прогресса в развитии рентгеновской и компьютерной техники повысилось качество обработки, оценки и документирования полученной информации, что, несомненно, важно при диагностическом контроле [17,21,23]. В 1987 году фирмой "Trophy" (Франция) была разработана система внутривидеовой компьютерной радиовизиографии, где рентгеновое изображение, преобразованное из цифрового сигнала от сенсора, воспроизводится на экране монитора. Компьютерная радиовизиография значительно расширила границы классического метода диагностики и планирование лечения в различных областях стоматологии [4].

Учитывая важность данной проблемы, представляет теоретический и практический интерес изучение влияния окклюзионных нарушений на оптическую плотность кортикальной пластинки (lamina dura) альвеолярных перегородок в боковых отделах нижней челюсти, так как таких сведений в доступной нам литературе мы не нашли.

#### Цель исследования

На ортопантомограммах определить с помощью компьютерной рентгеноденситометрии в программе "Trophy Windows 2000", оптическую плотность кортикальной пластинки альвеол боковых зубов нижней челюсти при нормальных и нарушенных окклюзионных взаимоотношениях.

#### Материал и методика

Объектом исследования являлись зубы и их пародонт на ортопантомограммах зубочелюстной системы, полученных у 15 пациентов в возрасте 24–38 лет. У всех пациентов имелись окклюзионные нарушения между двумя или несколькими зубами антагонистами в боковых участках зубных дуг, при ортогнатическом прикусе и без выраженных клинических проявлений заболевания пародонта. Контрольную группу составили 5 человек

такого же возраста с интактными зубными рядами, которым было проведено диагностическое рентгенологическое обследование в других целях. Ортопантомограммы получали на аппарате "Orthopos-3" фирмы «Siemens» при строгом соблюдении рекомендуемых технических условий.

Для определения характера и локализации окклюзионных нарушений пациентов обследовали клинико-инструментальным методом, регистрировали межокклюзионные нарушения с помощью окклюзиограмм, проводили биометрию диагностических моделей, а по показаниям – и дентальную рентгенографию отдельных зубов. Окклюзиограммы получали в центральной окклюзии с помощью размягчённых пластинок бугельного воска толщиной 0,02 мм, покрытых металлической фольгой. После осмотра и удаления фольги их накладывали на модель из супергипса и химическим карандашом отмечали локализацию преждевременных контактов. По результатам окклюзиографии так же очерчивали участки окклюзионной поверхности, которые не контактировали с зубами антагонистами, получая таким образом сведения о характере распределения функциональных сил на окклюзионную поверхность зубов с окклюзионными нарушениями. В дальнейшем, с учетом топографии супраконтактов и величины участков жевательной поверхности боковых зубов, выключенных из окклюзии, выявляли характер отклонения вектора функциональной силы от длинной оси зуба, что отрицательно сказывается на состоянии его пародонта [17].

Для изучения оптической плотности кортикальной пластинки костной ткани альвеол боковых зубов на рентгеновских снимках нами выбран метод панорамной томографии, поскольку в сравнении с внутриротовыми дентальными снимками, ортопантомография имеет следующие преимущества: 1) на одной рентгенограмме отображается томографический слой в одной плоскости, захватывающий одновременно зубы верхней и нижней челюстей; 2) получение данных о всей зубочелюстной системе позволяет правильно оценить состояние костного компонента в норме и патологии путём сравнения; 3) обеспечение идентичности снимков дает возможность проследить за динамикой процесса в костных структурах; 4) отображение всех анатомических деталей предоставляет возможность оценивать влияние функциональной нагрузки на ткани пародонта и периодонта на фоне особенностей окклюзионных контактов; 5) способ достаточно информативен в плане диагностики, в том числе и дифференциальной диагностики, в пределах возможностей рентгенологического метода [2,8,14,20,21].

С учетом этого, мы могли сравнивать оптическую плотность кортикальной пластинки альвеол рядом стоящих боковых зубов нижней челюсти и судить о степени её минерализации, в том числе и в сравнении с клиническими ситуациями, когда окклюзионные нарушения отсутствуют.

Нами были использованы методы [1,6,9,11], позволяющие объективно оценивать изменение

оптической плотности исследуемых участков тканей при диагностике и лечении различных патологических процессов челюстно-лицевой области.

Полученные ортопантомограммы сканировали для трансформации рентгеновского изображения в цифровой формат компьютерной программы "Trophy Windows 2000", с последующей денситометрической оценкой интересующих нас зон костной ткани пародонта. Принимая во внимание особенности индивидуального строения и минерализации костной ткани, определяющие широкий диапазон её оптической плотности даже на рядом расположенных участках, нами, для получения более достоверных данных и правильной их интерпретации, в качестве «зон интереса» была выбрана медиальная и дистальная замыкающая кортикальная пластинка в области корней боковых зубов нижней челюсти. Такой выбор основан на том, что, как указывают [14], их диаметр и интенсивность проявления являются показателями изменения функциональной нагрузки стенок альвеолы. Такие изменения функциональной нагрузки на стенки альвеол зубов возникают и при окклюзионных нарушениях, вследствие изменения величины функциональной силы и её вектора. В связи с этим о характере протекающих процессов в костной ткани альвеолы, особенно в начальных стадиях, можно судить по степени её минеральной насыщенности, которую можно определить оптическим методом. При этом исследовали «зоны интереса», с определением оптической плотности: 1) пришеечная треть корня зуба; 2) межкорневая перегородка; 3) медиальный и дистальный участки кортикальной пластинки альвеол боковых зубов нижней челюсти. Указанные «зоны интереса» выбраны, исходя из особенностей биомеханики зубов с учётом изменения функциональных сил [3,5,17]. Полученные данные сравнивали с оптической плотностью соответствующих зон соседних зубов у пациентов контрольной группы – с нормальными окклюзионными взаимоотношениями.

Оптическая плотность определялась по яркости пикселей на денситограммах, в относительных единицах по шкале Хаунсвилда (Hu). Каждый пиксель характеризуется значением яркости, которая изменяется в диапазоне от 0 (чёрный) до 255 (белый), на так называемой серой шкале (*grayscale*), состоящей из 256 градаций серого цвета [8,12].

### Результаты исследования

Изучение анамнестических данных и клинических особенностей окклюзионных нарушений у 15 обследованных пациентов, позволили установить следующие три причинных фактора в этиологии развития данной патологии: 1) разрушение кариозным процессом окклюзионной поверхности 1-2 боковых зубов до 2/3 и более или уже запломбированных, но без восстановления архитектуры окклюзионного рельефа, что не обеспечивало распределение функциональных сил по длинной оси зуба; 2) нарушение функциональных окклюзионных контактов у 1-2 боковых зубов из-за

отсутствия такого же числа антагонистов и миграции зубов, как следствие частичной адентии или кариезного разрушения; 3) сочетание первых двух факторов.

Анализ характера межокклюзионных взаимоотношений на диагностических моделях позволил установить, что поражение окклюзионных поверхностей боковых зубов приводит к уменьшению площади зубо-зубных контактов. Такое межзубное соотношение изменяет направление функциональных сил, что в дальнейшем отражается на компенсаторных возможностях тканей пародонта.

Изучение степени разрушения окклюзионной поверхности боковых зубов на моделях показало, что у 42 (66,6 %) зубов она достигала от 1/4 до 2/3 и более. Отмечено, что при поражении жевательной поверхности зуба менее чем на 1/4, количество и распределение окклюзионных контактов не может считаться как окклюзионные нарушения. Такие клинические ситуации мы расцениваем как ситуации риска дальнейшего развития окклюзионных нарушений, если не предпринимать лечебно-профилактические меры, сводящиеся, к восстановлению числа зубо-зубных контактов. В то же время выявлено, что при включенных дефектах в боковых участках зубных дуг возникают различные варианты атипичных окклюзионных контактов между зубами, ограничивающих дефект, и их антагонистами. В последующем количество и площадь контактов возрастают, концентрируясь у края поверхности на стороне наклона коронки зуба. Такое явление приводит к изменению вектора функциональных сил и к ещё большей перегрузке смещенного под их действием зуба.

В процессе изучения локализации контактов, отмеченных на моделях по окклюднограммам, подтверждено, что в тех клинических ситуациях, где были выявлены окклюзионные нарушения, возможны два вида функциональной перегрузки: а) перегрузка зуба, связанная с возрастанием функциональной силы в аксиальном направлении; б) перегрузка зуба, связанная с изменением аксиального вектора функциональной силы.

При клиническом обследовании области краевого пародонта 63 зубов с окклюзионными нарушениями в 49 (77,7 %) случаях отмечены различной степени изменения краевого отдела – от легкой гиперемии до отечности и утолщения десневого края – у 41 (65,1 %) зуба, его регрессии у 8 (12,6 %) зубов, и только в 14 (22,2 %) случаях констатировано его нормальное состояние. Так как данные изменения обнаружены преимущественно у зубов со значительным уменьшением числа окклюзионных контактов, то мы полагаем, что они являются следствием повышенной функциональной нагрузки на эти зубы из-за изменения величины и направления вектора силы. Полученные результаты были подтверждены данными окклюднограмм о числе и топографии окклюзионных контактов, биометрией диагностических моделей о характере и степени миграции зубов, цифровыми значениями оптической плотности кортикальной пластинки «зон интереса» по денситограммам. При этом мы исходили из того, что любые отклонения от функциональной

пороговой нагрузки, в том числе и вызванные изменением величины и направлением вектора сил при окклюзионных нарушениях, в первую очередь, будут оказывать влияние на замыкающую кортикальную пластинку.

Анализ результатов компьютерной рентгеноденситометрии по определению оптической плотности кортикальной пластинки в «зонах интереса», полученных в виде денситограмм, показал, что относительная плотность исследуемой костной структуры у зубов с нормальными окклюзионными взаимоотношениями в каждой из исследуемых «зон интереса», находится в пределах от 100 до 200 единиц (Hu). При этом отмечено, что в каждой «зоне интереса» встречаются участки различной степени оптической плотности, однако без резких колебаний – в пределах 1/3 – 1/2 длины исследуемой «зоны», что, возможно, связано с рациональным распределением функциональных сил на пародонт зубов (рис.1). Исследуя оптическую плотность кортикальной замыкающей костной пластинки в тех же «зонах интереса», но у зубов с окклюзионными нарушениями, во всех точках измерения значения оказались ниже 100 единиц (Hu) (рис. 2,3). При анализе результатов денситометрии в исследуемых «зонах интереса», выявили отличительные особенности минеральной насыщенности кортикальной пластинки альвеол данных зубов, выражающиеся в наличии большего количества участков с низкой оптической плотностью в пределах 1/3 - 1/2 длины исследуемой «зоны». Мы считаем, что такие явления следует рассматривать как начальный этап деструкции костной ткани, которые в дальнейшем будут проявляться или в виде атрофии костной ткани, или в виде очагов ее резорбции. Таким образом, в результате возникновения дисфункциональной окклюзии оптическая плотность кортикальной костной пластинки в «зонах интереса» в среднем в 1,5-2 раза меньше, чем у зубов без признаков нарушения окклюзионных взаимоотношений.

Нами установлено, что, чем больше времени прошло с момента возникновения окклюзионных нарушений, тем меньше оптическая плотность кортикальной пластинки, а в отдельных случаях отмечены и явления резорбции костной ткани. Эти данные согласуются с исследованиями [5,17,19] о том, что функциональные изменения, характерные для травматической окклюзии, являются начальным этапом в развитии невоспалительных поражений тканей пародонта, а в последующем способствуют прогрессированию и увеличению площади резорбтивных процессов костной ткани. Сравнительный анализ цифровых значений оптической плотности, исследуемых участков, с учетом давности развития дисфункциональной окклюзии, позволил нам сделать вывод, что перед началом резорбции костной ткани имеет место снижение ее минеральной насыщенности, что, на наш взгляд, может служить критерием ранней диагностики деструктивных процессов в костной ткани пародонта.

#### Обсуждение результатов

Особенности строения пародонта и зубных дуг таковы, что функциональная нагрузка является тем

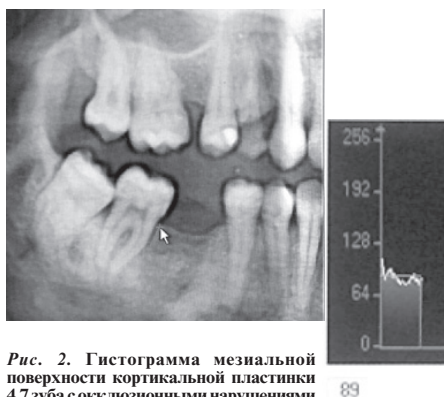




**Рис. 1.** Гистограмма мезиальной поверхности кортикальной пластинки 3.5 зуба с окклюзионными нарушениями пациента Г., 35 лет.

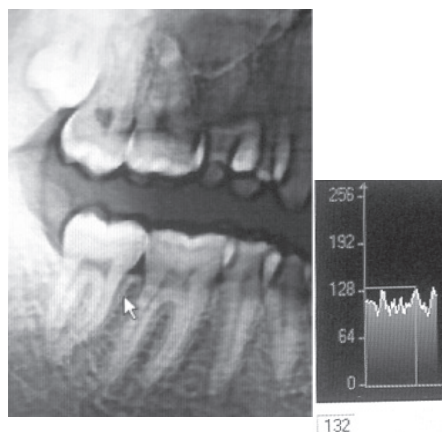
физиологическим раздражителем, который стимулирует и поддерживает обменные процессы, в том числе и минерального, в костной ткани челюстей. При этом, как отмечает [17], одним из главных условий обеспечения этих процессов – это функциональная оптимальная сила как по величине, так и по направлению. Однако, вследствие тех или иных причин часто наступает дисгармония между зубными рядами, известная как окклюзионные нарушения, которые в свою очередь приводят к изменениям величины и направления функциональных сил на пародонт данных зубов.

Результаты наших исследований позволили выделить две клинические ситуации окклюзионных нарушений: 1) изменение числа зубо-зубных контактов



**Рис. 2.** Гистограмма мезиальной поверхности кортикальной пластинки 4.7 зуба с окклюзионными нарушениями пациента К., 34 года.

вследствие разрушения жевательной поверхности зуба или отсутствия окклюзионного рельефа после пломбирования; 2) изменения окклюзионных взаимоотношений вследствие частичной адентии и миграции зубов. Мы, как и другие авторы [5,14,17], считаем, что в обеих ситуациях, с учетом клинических особенностей, имеет место изменение величины и направления функциональных сил, которые из стимулирующего фактора превращаются в деструктивный. В тех клинических ситуациях, когда нарушения окклюзионной поверхности зубов устраняются пломбировочными материалами без восстановления их индивидуальной архитектуры, зубы антагонисты со свойственной им структурой, будут контактировать только с вершинами бугров. При этом в процессе функционирования будет развиваться неадекватная по величине и направлению нагрузка на зубы данной области. В тех случаях, когда зубы – антагонисты не имеют характерной для них окклюзионного рельефа, возникают более сложные патогенетические механизмы, которые оказывают с течением времени значительно большее отрицательное воздействие на окружающий пародонт. В последующем в участках зубного ряда, где сохранились разрушенные зубы (или при их отсутствии), создаются условия для развития окклюзионных нарушений и функциональной перегрузки. Анализ проведенных нами исследований, позволяет согласиться с теми авторами [3,5,17,19], которые считают, что функциональная нагрузка зуба находится в прямой зависимости от вида артикуляционной травмы, степени ее выраженности и длительности действия. Так, нами отмечены более значительные изменения (от 40 до 30 Нц) в сторону уменьшения оптической плотности



**Рис. 3.** Гистограмма мезиальной поверхности кортикальной пластинки 4.7 зуба с интактными зубными рядами, без окклюзионных нарушений, пациента С. 31 года.



кортикальной пластинки боковых зубов нижней челюсти в случаях, когда функциональная перегрузка зубов привела к их миграции. Низкие показатели оптической плотности на денситограммах мы объясняем тем, что пародонт этих зубов подвергнут воздействию двух факторов: увеличению функциональной силы и изменению ее вектора воздействия с аксиального на парааксиальное направление. Учитывая характер проявлений деструктивных процессов в тканях пародонта при функциональной перегрузке зубов, которая развивается при окклюзионных нарушениях и усугубляется с течением времени, нам представляется важным определение оптической плотности замыкающей кортикальной пластинки альвеол, как тест ранней диагностики деструктивных процессов в тканях пародонта при таких клинических ситуациях.

Таким образом, получение дополнительной диагностической информации в сочетании с рентгенологическими данными [2,8,9,10,11,14,15,16] позволит своевременно принимать меры по устранению функциональной перегрузки зубов и профилактике деструктивных процессов в тканях пародонта.

### Выводы

1. Оптическая плотность кортикальной пластинки межзубных перегородок находится в прямой зависимости от физиологического порога функциональной нагрузки и свидетельствует о степени её минерализации.
2. Окклюзионные нарушения в области боковых зубов нижней челюсти являются причиной изменения величины, направления, продолжительности действия и точки приложения функциональной нагрузки, превышающих компенсаторные возможности пародонта и способствующие уменьшению оптической плотности замыкающей кортикальной пластинки в зависимости от характера поражения и давности возникновения.
3. Метод компьютерной денситометрии на ортопантомограммах позволяет более точно оценить количественную и качественную стороны поражения и может быть использован для ранней диагностики и прогнозирования развития окклюзионных нарушений и для своевременного проведения лечебных мероприятий по их устранению.

### Библиография

1. Андреев А. Р., Волков И. Г. Плотность костной ткани нижней челюсти взрослых по данным ортопантомографии. Пародонтология. 2003, № 4, с. 29.
2. Аржанцев А. П. Диагностические возможности панорамной зонографии челюстно-лицевой области. Автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.21, 14.00.19 / ЦНИИС МЗ РФ. М. 1998, 29 с.
3. Бабаханов Р. И. Влияние травматической окклюзии на ткани пародонта: (клинико-экспериментальное исследование) Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 1986, 27 с.
4. Блинов Н. Н. Основы рентгенодиагностической техники. Учебное пособие. М. «Медицина», 2002, 392 с.
5. Величко Л. С. Профилактика и лечение артикуляционной перегрузки пародонта. Минск. Изд-во «Беларусь». 1985, 141 с.

6. Воложин А. И. К вопросу об изменении минеральной насыщенности челюстных костей при гиподинамии (эксперим. исслед.) А. И. Воложин, В. Ю. Курьянский, И. В. Росниская. Изменения в тканях пародонта до и после зубного протезирования: Материалы конф. М., 1972, с. 13-14.
7. Гуцул В. Л. Распространенность частичной утраты зубов у населения Молдавской ССР. Стомотология. 1988, № 6, с. 64 - 65.
8. Дуглас С. Кап, Кенин Р. Мас, Стюарт А. Гроскин. Секреты рентгенологии. Перевод с англ. М. - СПб. «Издательство БИНОМ», «Издательство «Диалект». 2003, 704 с.
9. Маркварде М. М. Способ определения оптической плотности костной структуры зубочелюстной системы. М. М. Маркварде, Л. В. Белодед. Материалы Международного межвузовского семинара по диагностической и терапевтической радиологии. М. 2004, с. 104 - 106.
10. Ортопантомография в стоматологии. Метод. рекомендации, МЗ ССР; Разраб. ЦНИИ стоматологии; Сост.: Н. А. Рабухина, Э. И. Жибинская, А. П. Аржанцев, Э. Г. Чикириди. М. 1989, 17 с.
11. Петухова П. В. Дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний верхнечелюстных пазух методом рентгенологической компьютерной денситометрии. Вестник оториноларингологии. 2003, № 5, с. 19 - 22.
12. Пonomarenko С. Н. Adobe Photoshop CS. СПб. БХВ-Петербург. 2004, 928 с.
13. Подрушник Е. П., Сузлов Е. И. Методы исследования костной системы. Киев. 1975, 110 с.
14. Рабухина Н. А., Аржанцев А. П. Рентгенодиагностика в стоматологии. М. ОО "Мед. информ. агентство". 1999, 452 с.
15. Семенов В. М. Влияние частичной утраты зубов и ортопедического лечения на состояние минеральной фазы и оптической плотности костной ткани нижней челюсти человека, VIII Всесоюзный съезд стоматологов. Волгоград. 30 сентября - 2 октября 1987. Организация стоматологической помощи и вопросы ортопедической стоматологии.
16. Чибисова М. А. Повышение эффективности диагностики и прогнозирования результатов лечения заболеваний зубочелюстной области с использованием плеченой - цифровой рентгено(томо)графии с компьютерной обработкой изображения. VII Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. СПб. 28 мая - 30 мая 2002 г.
17. Шарп А. Д. Биомеханика и окклюзия зубов. М. 1994, 208 с.
18. Crandell G. E. Diagnostic quality control. The missing link in dental radiology quality assurance. Oral Surg. 1986, 62, № 2, p. 212-217.
19. Hoffmann F., Eismann D., Dietrich K. Die Gesamtläche okklusaler Kontakte in der statischen okklusion an Gebissmodellen mit unterschiedlichen Morphologie. Stomatologie DDR. 1985, 35, № 9, p. 517-520.
20. Nesi R., Minorati R., Gagliani M. Digital dental radiography: comparison between digital panoramic, radiovisiography (RVG) and intraoral films for the measurement of dental details. ECR. Austria. 1995, 126 p.
21. Pauku P., Gothlin J., Totterman S. e.a. Radiation doses during panoramic zonography, linear tomography and plain film radiography of maxillo-facial skeleton. Eur. J. Radiol. 1983, vol. 3, № 3, p. 239 - 241.
22. Van der Sielt P. F., Van der Linden L. W. J., Gerajets W. G. M., Alons C. L. Digitized image processing and pattern recognition in dental radiographs with emphasis on the interdental bone. J. clin. periodontol. 1985, № 10, p. 815-821.
23. Watzek G., Pichler H. Anwendungsmöglichkeiten der elektronischen Röntgenbildauswertung. Ost. Z. Stomat. 1980, 77, № 4, p. 140-141.

**Alexandru Postolachi, doctorand**  
*Catedra Stomatologie Terapeutica*  
*USMF „Nicolae Testemitanu”*  
*Chişinău, Str. Toma Ciorbă, 42*  
**Tel.: 245224, 79581722**

**Recepţionat 11.07.2005**

## Revenire completă și rapidă în cazul unui pacient inconștient cu acidoză metabolică și anurie

C. Bologa, P. Scripcariu, G. Anton, L. Ciuhodaru, C. Buga

Spitalul Clinic de Urgențe, U.M.F. "Gr. Popa", Iași, România

### Full and Speedy Recovery in an Unconscious Patient with Metabolic Acidosis and Anuria

Metabolic acidosis is an acid basis disturbance frequently seen in medical practice. The most important sign of metabolic acidosis is Kussmaul respiration. Identification of the underlying condition is essential to initiate appropriate therapy. Ethylene glycol poisoning is one of the important cause of metabolic acidosis and should be suspected in every comatose patient with anion gap acidosis, hypocalcemia and urinary crystals. We present a case of unconscious patient with a severe anion gap acidosis, anuria and without crystalluria or hypocalcemia. The diagnosis in our case was toxic metabolic acidosis due to accidental ingestion of ethylene glycol. With hemodialysis and ethanol antidote administration our patient makes a full and speedy recovery.

**Key words:** metabolic acidosis, coma, ethylene glycol poisoning, anionic gap

### Полное и скорое выздоровление больного с метаболическим ацидозом и анурией, находящегося в бессознательном состоянии

Метаболический ацидоз, как нарушение кислотно-щелочного равновесия, на практике встречается довольно часто. Его главное проявление – дыхание типа Kussmaul. Установление причины метаболического ацидоза имеет значение при назначении адекватной терапии. Отравление этилен-гликолем может привести к коматозному состоянию, сопровождающееся метаболическим ацидозом, с анионным дефицитом, гипокальциемией, кристаллурией. Приводится клинический случай, когда у больного с выраженным метаболическим ацидозом, находящегося в бессознательном состоянии, не были обнаружены гипокальциемия и кристаллурия. У пациента была диагностирована случайная тяжелая интоксикация этиленгликолем, проявляющаяся метаболическим ацидозом. Был назначен гемодиализ и этанол в качестве антидота, приведшие к скорому выздоровлению.

**Ключевые слова:** метаболический ацидоз, кома, отравление этиленгликолем, дефицит анионов

### Introducere

Acidoza metabolică este tulburarea acido-bazică cel mai frecvent întâlnită în patologia toxică și se manifestă clinic prin prezența respirației Küssmaul, iar biologic – prin scăderea pH-ului sangvin sub 7,4 și a bicarbonaților serici sub 24 mEq/l.<sup>1</sup>

Dezideratul principal într-o stare de acidoză metabolică este stabilirea cât mai rapidă a cauzei care a determinat apariția acidozei, în funcție de aceasta aplicându-se și sancțiunea terapeutică.<sup>1</sup> De o importanță deosebită în identificarea cauzei acidozei metabolice este calcularea găurii anionice și a celei osmolale, în funcție de care se disting două tipuri de acidoză metabolică: cu gaură anionică crescută și cu gaură anionică normală (tabelul 1).<sup>1,2</sup>

Calcularea găurii anionice se realizează după formula: gaură anionică =  $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$  și are în mod normal valori cuprinse între 8-16 mEq/l.<sup>1,2,3</sup>

Cauzele cele mai frecvente ale acidozei metabolice sunt reprezentate de cetoacidoze, acidoze lactice, intoxicații acute sau boli renale.<sup>1,2,3</sup> Toxicele cel mai frecvent implicate în apariția acidozei metabolice cu gaură anionică crescută sunt reprezentate de: alcoolul metilic, etilenglicolul, salicilații, antiinflamatoriile nonsteroidiene, hidrazida acidului izonicotinic, fenforminul, toluenul, paraldehida, oxidul de carbon. Acidoza metabolică de cauză toxică trebuie diferențiată de acidozele metabolice ce apar secundar unor cauze endogene, așa cum se întâmplă în cazul acumulării de cetone (în cetoacidoza diabetică, cetoacidoza

de inaniție și cetoacidoza alcoolică), a acumulării de acizi organici (în insuficiența renală) sau a acumulării de lactat (în hipoxii, convulsii, șocuri de diverse cauze).<sup>1,2,3</sup>

Acidoza metabolică cu gaură anionică normală este cel mai frecvent consecința acțiunii toxice a acetazolamidă, plumbului, litiului, triamterenului, spironolactonei și este mai rar întâlnită în practica curentă.<sup>1,2,3</sup>

### Prezentarea cazului

Un bărbat în vârstă de 48 de ani este adus de către ambulanță la Unitatea de Primire Urgențe a spitalului nostru în stare de inconștiență, prezentând respirație zgomotoasă, cianoză și transpirații.

La sosirea în UPU, examenul fizic a evidențiat un pacient supraponderal, inconștient, cu un scor Glasgow (GCS) de 6, cu pupile midriatice, cu RFM prezent, fără semne de focalizare neurologică, prezentând respirație acidotică, frecvență cardiacă 60/minut, tensiune arterială - 80/50 mm Hg, tegumente transpirate, cianoză a extremităților.

Insistând asupra circumstanțelor instalării comei și a antecedentelor patologice, soția ne-a relatat că pacientul este un consumator cronic de băuturi alcoolice și un vechi hipertensiv care nu urmează un tratament corect. A consumat băuturi alcoolice zilnic în ultimele 72 de ore, ultima dată în urmă cu aproximativ 12 ore, după care a prezentat vărsături, scaune diareice, stare de somnolență. În cursul nopții se instalează starea de comă însoțită

de o respirație zgomotoasă, manifestări care au alarmat-o pe soția sa, care a solicitat ambulanța, și l-a transportat la spital.

Probele biologice efectuate la sosire au arătat: ureea sangvină 24mg/dl, creatinemia 1,4mg/dl, glicemia 78 mg/dl, Na seric 145 mEq/l, K seric 5,5 mEq/l, Cl 103 mEq/l, bicarbonatul plasmatic 15 mEq/l, calcemia 9,8 mEq/l, magnezemia 2,5 mEq/l, fosfați 5 mEq/l. Calcularea găurii anionice ne-a relevat o gaură anionică de 32 mEq/l. Dintre probele hepatice - TGO 183mg/dl, TGP 123mg/dl, GGT 158 mg/dl au fost patologice arătând o suferință hepatică cronică probabil în contextul consumului cronic de alcool etilic.

În acest moment apar următoarele ipoteze de diagnostic: o comă neurologică printr-un accident vascular cerebral - luând în calcul antecedentele hipertensive, supranormalitatea și faptul că nu face un tratament al hipertensiunii arteriale, o comă metabolică prin cetoacidoză alcoolică sau o comă toxică determinată de ingestia unei substanțe toxice ce determină acidoză metabolică severă. Am exclus, pe seama probelor biologice, cetoacidoza diabetică sau uremia, dintre cauzele metabolice frecvente de acidoză metabolică asociată unei stări comatoase.

Determinările toxicologice au fost negative pentru alcool metilic, iar fundul de ochi a fost în limite normale, excluzând astfel intoxicația acută cu metanol. Alcoolemia a avut o valoare de 86 mg/dl. Examenul de urină a fost normal, fără prezența oxalaților, ceea ce înlătură și ipoteza intoxicației cu etilenglicol.

La scurt timp de la sosire, starea generală a pacientului se agravează, coma se aprofundează (GCS 4), se instalează bradipnee importantă, bradicardie, TAS – 60 mm Hg, midriază bilaterală cu RFM absent, Babinski bilateral, motive pentru care se consideră oportună efectuarea unui consult neurologic și a CT cerebrale, care a fost normală.

Imediat de la internarea în secția Terapie Intensivă a spitalului s-au instituit măsurile de susținere a funcțiilor vitale: intubație oro-traheală și protejarea respirației, redresarea colapsului, combaterea acidozei. Starea clinică a pacientului s-a menținut gravă cu toate măsurile terapeutice instituite, cu instalarea în evoluție a anuriei. Repetarea probelor biologice arată agravarea acidozei metabolice.

Având în vedere starea clinică gravă, cu acidoză refractară la terapia alcalinizantă și instalarea insuficienței renale acute, apare suspiciunea unei intoxicații cu etilenglicol pe baza următoarelor elemente: persistența comei la un pacient care a consumat băuturi alcoolice, asociată cu o simptomatologie digestivă care a precedat instalarea stării de comă și prezența anuriei. Asocierea acidozei metabolice cu gaură anionică crescută care nu se corectează la administrarea de bicarbonat, chiar în ciuda absenței oxalaților urinari, ne fac să suspectăm o intoxicație acută cu etilenglicol.

Se decide instituirea rapidă a hemodializei, concomitent cu administrarea parenterală de antidot - soluție etanol 10% în perfuzie intravenoasă - doză de atac de 500 ml urmată de o doză de întreținere de 100 ml/oră, sub controlul alcoolemiei și glicemiei la fiecare 2 ore.

Evoluția a fost favorabilă cu revenirea stării de conștiință, la aproximativ 8 ore de la instituirea hemodializei, normalizarea constantelor biologice și reluarea diurezei. Pacientul s-a externat după 10 zile de spitalizare în stare bună și fără sechele.

## Discuții

Intoxicația acută cu etilenglicol face parte dintre intoxicațiile care evoluează cu acidoză metabolică cu gaură anionică crescută, alături de alte toxine sau alte afecțiuni care se pot asocia cu stare de acidoză, așa cum reiese din tabelul 1.<sup>1,2,3</sup>

Etilenglicolul este un lichid dulce, incolor, inodor, care poate fi confundat foarte ușor cu băuturile alcoolice. Etilenglicolul este rapid absorbit de la nivelul tractului digestiv, determinând un nivel plasmatic maxim la aproximativ 1- 4 ore de la ingestie.<sup>2,3,4</sup> Metabolizarea etilenglicolului se realizează la nivel hepatic sub acțiunea aceleiași enzime care metabolizează și alcoolul etilic, alcooldehidrogenaza.<sup>2,3,4</sup> Se formează astfel patru metaboliți toxici care vor determina manifestările neurologice, cardiopulmonare și renale: glicolaldehida, acidul glicolic, acid glixolic și acidul oxalic.<sup>2,3,4</sup>

Acidoza metabolică, ce apare în intoxicația acută cu etilenglicol, este în principal consecința acumulării de acid glicolic format prin degradarea glicolaldehidei sub acțiunea aldehiddehidrogenazei.<sup>2,3,4</sup>

Diagnosticul pozitiv de intoxicație acută cu etilenglicol se stabilește pe baza următoarelor criterii<sup>2,3,4,5</sup>:

- anamneză sugestivă pentru ingestia de etilenglicol - de cele mai multe ori consumatori cronici de alcool care au la îndemână etilenglicol și care pot confunda recipientele (în cazul intoxicațiilor accidentale) sau tentative autolitice;
- tablou clinic dominat de afectarea stării de conștiință, respirația acidotică sau/și oligo-anurie;
- paraclinic: acidoză metabolică cu gaură anionică crescută, creșterea găurii osmolale, prezența oxalaților în urină<sup>7</sup>, hipocalcemie.

De cele mai multe ori se impune efectuarea diagnosticului diferențiat cu alte afecțiuni care pot evolua cu o simptomatologie similară.

Tratamentul intoxicației cu etilenglicol trebuie să fie cât mai prompt și în alegerea măsurilor terapeutice se va ține cont de starea clinică a pacientului, de intervalul de timp scurs de la ingestie, de asocierea altor toxice și antecedentele patologice ale pacientului.

Cel mai important deziderat este cel de stabilizare și de susținere a funcțiilor vitale.<sup>2,3,4,5,6</sup> Spălătura gastrică<sup>2,3,4,5,6</sup> are eficiență doar dacă este efectuată în prima oră de la ingestie. Administrarea siropului de ipeca este contraindicată, deoarece poate determina deprimare nervoasă.<sup>2,3,4,6</sup> Cărbunele activat nu are eficiență în cazul intoxicației cu etilenglicol decât dacă se presupune coingestia de alte toxice.<sup>2,3,4,6</sup>

Combaterea agresivă a acidozei metabolice se va realiza prin administrarea unor doze mari de bicarbonat de sodiu, evitând, însă, pe câte posibil apariția hipersodemiei sau a hiperhidratării secundare, care pot înrăutăți prognosticul acestor pacienți [2, 3].

O altă măsură terapeutică esențială în intoxicația cu etilenglicol este administrarea de agenți antidot<sup>2,3,4,6</sup> cu scopul de a inhiba alcooldehidrogenaza și de a preveni formarea metaboliților toxici.

Etanolul este cel mai cunoscut și cel mai ieftin antidot al etilenglicolului. Se poate administra atât *per os*, la pacienții conștienți, cât și parenteral sau pe sondă nazogastrică, la cei cu

Tabelul 1

Cauze de acidoză metabolică cu gaură anionică crescută	Cauze de acidoză metabolică cu gaură anionică normală
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cetoacidoze</i>: diabetice, alcoolice, de inanție</li> <li>• <i>Acidoze lactice</i>: diverse tipuri de șoc, convulsii, hipoxii</li> <li>• <i>Acumulare de acizi organici</i>: insuficiența renală</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Boli digestive care antrenează pierderi digestive exagerate</li> <li>• Alimentație parenterală prelungită</li> <li>• Acidoze tubulare</li> </ul>
Toxice <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcool metilic, etilenglicol</li> <li>• Salicilați, AINS</li> <li>• Hidrazidă</li> <li>• Fenformin</li> <li>• Cianuri</li> </ul>	Toxice <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetazolamidă, triamteren, spironolactonă</li> <li>• Litiu</li> <li>• Toluene</li> <li>• Plumb</li> </ul>

tulburări ale stării de conștiință. Doza administrată<sup>2,3,4,6</sup> trebuie să realizeze o alcoolemie între 100 mg/dl și 200 mg/dl, la aceste niveluri alcooldehidrogenaza metabolizând etanolul și lăsând nemetabolizat etilenglicolul. Administrarea de etanol nu este lipsită de efecte secundare printre care menționăm: gastrita acută, în cazul administrării *per os* sau pe sondă nazogastrică, flebita de cateter, în cazul administrării parenterale, deprimarea SNC, hipoglicemie.<sup>2,3</sup>

Fomepizolul este un antidot recent descoperit pentru intoxicația cu etilenglicol care are același mecanism de acțiune cu al etanolul, inhibarea competitivă a alcooldehidrogenazei.<sup>2,3,4,6</sup> Este mult mai potent și nu are efectele secundare ale etanolului. Singurul dezavantaj al fomepizolului este acela că este mult prea scump și nu poate fi folosit de rutină.<sup>2,3,4,5,6</sup>

Cea mai importantă metodă terapeutică în intoxicația cu etilenglicol care asigură eliminarea toxinei este, însă, hemodializa.<sup>2,3,4,5,6</sup> Indicațiile hemodializei în cazul intoxicațiilor acute cu etilenglicol sunt reprezentate de: acidoza metabolică severă refractară la terapia standard de alcalinizare, cazurile de intoxicații grave care nu răspund la tratamentul antidot cu etanol, pacienții care au afectate funcțiile vitale, precum și pacienții la care starea clinică se agravează în evoluție.<sup>2,3</sup> Hemodializa este absolut obligatorie la toți pacienții la care s-a instalat anuria precum și la toți cei care au un nivel seric al etilenglicolului mai mare de 50 mg/dl.<sup>2,3</sup>

În afara măsurilor terapeutice enunțate, sunt recomandate de unii autori a fi folosite ca și cofactori, tiamină în doze de 100 mg la 6 ore și piridoxină 50 mg la 6 ore, intravenos, cu scop de a scădea formarea de acizi toxici prin modificarea căilor de eliminare metabolică a etilenglicolului.<sup>2,3,4,5,6</sup>

La pacientul nostru, odată exclusă o cauză neurologică a comei, pe baza examenului neurologic și a examenului CT

cerebral, precum și a unei come metabolice, pe seama probelor biologice, singura ipoteză care mai rămâne de elucidată este cea a unei come toxice însoțită de acidoză metabolică cu gaură anionică crescută. Având în vedere circumstanțele instalării comei, prezența unei acidoze metabolice severe care nu răspunde la terapia standard, la un consumator cronic de alcool, la care se asociază anuria, ne-au făcut să suspectăm o intoxicație acută cu etilenglicol, chiar în absența oxalaților urinari.

Confirmarea diagnosticului ne-a adus o identificare etilenglicolului într-un recipient adus ulterior de soția pacientului.

### Concluzii

Prezența comei însoțită de acidoză metabolică cu gaură anionică crescută și anurie la o persoană nondiabetică trebuie să ne facă să suspectăm întotdeauna o intoxicație acută cu etilenglicol, metanol sau salicilați. Acidoza metabolică gravă care nu se corectează prin administrarea parenterală de soluții alcalinizante trebuie să sugereze o patologie toxică.

Este important de reținut faptul că hemodializa precoce este singura metodă terapeutică prin care se asigură salvarea vieții pacienților.

În cazul prezentat ingestia concomitentă de alcool etilic considerăm că a întârziat apariția simptomatologiei clinice.

### Bibliografie

1. Stavile K., Sivert R. Metabolic acidosis, [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)
2. De Chazal Ives, Houghton B., Frock J. Case report. The 'sweet killer'. Can you recognize the symptoms of ethylene glycol poisoning? Postgraduate Medicine, 1999, 106; (4): 221-30.
3. Henderson W.R., Brubacher J. Methanol and ethylene glycol poisoning: a case study and review of current literature. Canadian J. of Emerg. Med., 2002, 4 (1).
4. Brent J., McMartin K., Phillips S., Burkhardt K. K., Donovan J. W., Well M. et al. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. N.Engl.Med. 1999; 340: 832-8.
5. Jacobsen D. New Treatment for Ethylene Glycol Poisoning. N. Engl. J.Med., 1999; 340 (11): 879-881.
6. Scalley R., Ferguson D., Piccaro J., Smart M., Archie Th. Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. Am. Family Physician sep.1, 2002.
7. Jacobsen D., Hewlett T. P., Webb R., Brown S. T., Ordinario A. T., McMartin K. E. Ethylene glycol intoxication: evaluation of kinetics and crystalluria. Am. J. Med., 1988; 84: 145-52.

**Cristina Bologa, medic primar, asistent universitar**  
**Spitalul Clinic de Urgențe**  
**U.M.F. "Gr.T.Popa" Iași**  
**Str. General Berthelot nr.2**  
**Tel.: 0332409815, 0332409814**  
**E-mail: crisbologa@yahoo.com**

**Recepționat 28.07.2005**

## Differential Gene Expression between Colorectal Carcinoma and Healthy Mucosa

R. S. Croner,MD<sup>1</sup>; Th. Foertsch,MD<sup>1</sup>; W. M. Brueckl,MD<sup>2</sup>; K. Guenther,MD<sup>1</sup>; K. E. Matzel,MD<sup>1</sup>;  
 Th. Papadopoulos,MD<sup>3</sup>; Th. Kirchner,MD<sup>3</sup>; L. Klein-Hitpass,MD<sup>4</sup>; B. Reingruber,MD<sup>1</sup>;  
 W. Hohenberger,MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Surgery, University of Erlangen

<sup>2</sup> 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine, University of Erlangen

<sup>3</sup> Institute of Pathology, University of Erlangen

<sup>4</sup> Institute of Cell Biology, University of Essen

**Purpose:** Microarray technology is a useful tool for the molecular characterization of tissue types. In the presented study we investigate the differential gene expression between colorectal carcinoma (CRC) and normal mucosa (MC) by GeneChip technology.

**Methods:** Thirty GeneChips (HG-U133A, Affymetrix) were hybridized, twenty with RNA of CRC stages I-IV (UICC) and ten with MC. Expression signals showing at least a 4 fold difference between CRC and MC ( $p < 0.01$ ) were identified as differentially expressed.

**Results:** We detected 168 up- and 283 down- regulated genes in CRC relative to MC. Especially genes involved in cell cycle and mitosis, cellular adhesion and signal transduction were upregulated in CRC.

**Conclusions:** CRC and MC could be clearly separated by gene expression profiles. A molecular tissue typing seems possible.

**Key words:** gene expression, colorectal cancer, microarrays, GeneChip

### Expresia diferențiată a genelor în carcinomul colo-rectal și mucoasa sănătoasă

**Scopul:** Tehnica Microarray reprezintă un instrument folositor pentru caracterizarea moleculară a diverselor tipuri de țesuturi. În acest studiu noi am analizat expresia diferențiată a genelor în carcinomul colo-rectal (CRC) și mucoasa normală (MC) prin tehnologia GeneChip.

**Metode:** 30 GeneChip-uri (HG-U 133 Affymetrix ) s-au supus hibridării, dintre care 20 cu ARN izolat din carcinomul rectal la stagiile I-IV(UICC) și 10 – cu ARN izolat din mucoasă normală. În cazul stabilirii expresiei diferențiate, s-au constatat deosebiri de cel puțin de 4 ori între CRC și MC ( $p < 0.01$ ).

**Rezultate:** Am detectat 168 de gene cu control proximal și 283 cu control distal în CRC față de mucoasa normală. În special genele implicate în ciclul celular și diviziunea mitotică, adeziunea celulară și transducția semnalelor s-au caracterizat prin control proximal în CRC.

**Concluzii:** CRC și MC pot fi separate clar în baza profilurilor de expresie a genelor. Pare a fi posibilă tipizarea moleculară a țesuturilor.

**Cuvinte-cheie:** expresia genelor, cancer colo-rectal, microarray, GeneChip

### Introduction

Colorectal cancer (CRC) is a major cause of cancer-related deaths in the western world [1]. The development of CRC is considered a multistep process with an accumulation of different genetic alterations [2, 3]. For example, adenomas progress to invasive adenocarcinomas via mutations or methylations in the promoter regions of oncogenes and tumor-suppressor genes, or mutations of DNA repair genes [1, 2, 4]. Key players in CRC pathogenesis are APC,  $\beta$ -catenin, k-ras, DCC, p53, as well as the wnt-signaling and smad-TGFB-signaling pathways [3]. However, diagnosis and prognosis of CRC are still based on the conventional histopathological TNM staging system [5]. Early diagnosis in combination with standardized surgical therapy and stage-adapted multimodality treatment have contributed to an increasing cure rate. To improve diagnostic and prognostic accuracy further, gene expression profiling by microarrays may provide a promising tool.

In the presented project, we performed microarray analyses using CRC and MC RNA. The aim was to figure out genes for their ability to distinguish between colorectal carcinoma and normal mucosa samples.

### Material and Methods

#### Expression profiling

The Ethical Committee of our university approved the study; patient consent was obtained; and the research conformed to the principles of the Declaration of Helsinki. Twenty colorectal carcinomas of stages I-IV (UICC) and ten specimens of healthy mucosa were included. Tissue samples were shock frozen in liquid nitrogen and embedded in TissueTek (Zakura, Zoeterwoude, Netherlands) immediately after surgery, and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until further workup.

With a cryotome, a first control section ( $7\mu\text{m}$ ) was dissected from the TissueTek embedded specimen and stained with hematoxylin-eosin (HE) dye. To ensure a high proportion of carcinoma tissue in our samples, these slides were examined by a pathologist, non-carcinomatous connective tissue or healthy mucosa was identified and the corresponding areas removed from the specimen with a scalpel. On a consecutive section, the purity of the carcinoma tissue was checked again and the procedure repeated until the carcinoma portion of the sample was judged to be above 80%. Then, continuous series of 10 sections ( $40\mu\text{m}$ ) were dissected and collected using the first buffer of the RNA

## STUDII CLINICO-ŞTIINŢIFICE

isolation kit (buffer RLT, RNeasy-Kit, Qiagen, Hilden, Germany). Each series of 10 sections were collected in microtubes for further workup and were followed by another control HE slice to intermittently monitor the tissue composition. A total of 30 carcinoma sections of 40µm thickness each were collected from each sample. The mucosa samples were worked up by the same procedure. RNA isolation was performed using commercial kits (RNeasy-Kit, Qiagen, Hilden, Germany), following the manufacturer's protocol. Included in this procedure was a DNase (Qiagen) digestion following the manufacturer's suggestions. RNA quality and quantity were determined by the 'Lab-on-a-Chip' method (Bioanalyzer 2100, Agilent technologies, Palo Alto, USA) following the manufacturer's instructions [6]. The 3'/5'-ratios for the housekeeping genes glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) and β-actin present on the GeneChip were used as further parameters for RNA quality and to exclude partial degradation. A 3'/5'-ratio below the value of 3 was regarded as an indicator for good RNA quality according to the manufacturer's protocol (Affymetrix, Santa Clara, USA) [7].

Gene expression was examined using the GeneChip technology (Affymetrix, Santa Clara, USA). Biotin-labelled cRNA was generated by *in vitro* transcription as described previously and hybridized to the GeneChips (HG-U133A) following the manufacturer's instructions [8]. For first-strand cDNA synthesis, 9 µl (13.5µg) of total RNA were mixed with 1µl of a mixture of three polyadenylated control RNAs, 1µl 100 µM T7-oligo-d(T)21-V primer (5'-GCATTAGCGCCGCGAAATTAATACGACTC-*ACTACTAGGGAGA*(T)21V-3'), incubated at 70°C for 10 min and then put on ice. Next, 4µl of 5x first strand buffer, 2µl 0.1 M DTT and 1µl 10 mM dNTPs were added and the reaction was preincubated at 42°C for 2 min. Then 2µl (200 U) Superscript II (Life Technologies, Karlsruhe, Germany) were added and incubation continued at 42°C for 1hour. For second strand synthesis, 30µl of 5x second strand buffer, 91 µl of RNase-free water, 3 ml 10 mM dNTPs, 4 µl (40 U) E. coli DNA polymerase I (Life Technologies), 1µl (12 U) E. coli ligase (TaKaRa Biomedical Europe, Gennevilliers, France), 1µl (2 U) RNase H (TaKaRa), were added and the reaction was incubated at 16°C for 2h. Then, 2.5 ml (10 U) T4 DNA polymerase I (TaKaRa), were added at 16°C for 5 min. The reaction was stopped by adding 10 µl 0.5 M EDTA, the double-stranded cDNA was extracted with phenol/chloroform and the aqueous phase was recovered by phase lock gel separation (Eppendorf, Hamburg, Germany). After precipitation, the cDNA was restored in 12 µl of RNase-free water. Five microliters of ds cDNA were used to synthesize biotinylated cRNA using the BioArray High Yield Transcript Labeling Kit (Enzo Diagnostics, NY, USA). Labeled cRNA was purified using the RNeasy mini kit (Qiagen, Hilden, Germany). Fragmentation of cRNA, hybridization to GeneChips, washing and staining as well as scanning of the arrays in the GeneArray scanner (Agilent) were performed as recommended by the Affymetrix Gene Expression Analysis Technical Manual. Signal intensities and detection calls for statistical analysis and hierarchical clustering were determined using the GeneChip 5.0 software.

### Statistical analyses

Only genes with an average signal above 250 were included in our statistical analyses. Significance levels of

**Table 10**  
Up-regulated genes in colorectal cancer (n=20) vs. normal mucosa (n=10) detected by microarray analyses. Fold Change: Gene expression values CRC/MC. Genes whose expression was altered simultaneously in at least two studies evaluated during the literature review are shown in bold letters here

Accession No.	Annotation	Fold Change CRC vs. Mucosa	Mann-Whitney p-value
<b>Extracellular Matrix</b>			
J04177	alpha-1 type XI collagen (COL11A1)	46	<0.001
NM_002421.2	matrix metalloproteinase 1 (MMP1)	21	0.002
NM_002423.2	matrix metalloproteinase 7 (MMP7)	21	<0.001
NM_002422.2	matrix metalloproteinase 3 (MMP3)	19	<0.001
X98568	collagen, type X, alpha 1	14	0.002
M83248.1	nephropontin	12	<0.001
NM_000089.1	collagen, type I, alpha 2 (COL1A2)	10	<0.001
NM_000602.1	nexin, PAI type 1 (SERPINE1)	7	<0.001
AW043713	KIAA1077 (sulfatase)	6	<0.001
NM_001711.1	biglycan (BGN)	6	<0.001
NM_005940.2	matrix metalloproteinase 11 (MMP11)	5	<0.001
NM_003247.1	thrombospondin 2 (THBS2)	5	<0.001
NM_004353.1	serine proteinase inhibitor (SERPINH1)	5	<0.001
A1435463	encephalinasin CALLA, CD10	5	0.001
NM_000216.1	Kallmann syndrome 1 sequence (KAL1)	5	<0.001
NM_000393.1	collagen, type V, alpha 2 (COL5A2)	4	<0.001
H95960	osteonectin (SPARC)	4	<0.001
<b>Cell Cycle / Mitosis</b>			
NM_006398.1	ubiquitin (UBD)	9	0.006
D38553.1	HCAP-H	7	<0.001
NM_004749.1	cell cycle progression 2 protein (CPR2)	5	<0.001
NM_003158.1	serine/threonine kinase 6 (STK6)	5	<0.001
NM_005483.1	chromatin assembly factor 1 (CHAF1A)	5	<0.001
NM_024094.1	MGC5528	6	<0.001
U33286	brain cellular apoptosis protein (CSE1)	5	<0.001
NM_002467.1	myelocytomatosis viral oncogene (MYC)	5	<0.001
NM_001168.1	survivin (BIRC5)	4	<0.001
NM_013296.1	LGN protein (HSU54999)	4	<0.001
H50438	cell division cycle 25B (CDC25B)	4	<0.001
U77949.1	Cdc6-related protein (HsCDC6)	4	<0.001
AJ081175	interferon induced protein (IFTM1)	3	<0.001
<b>Cell Adhesion / Cytoskeleton</b>			
NM_001793.1	P-cadherin, placental (CDH3)	74	<0.001
NM_021101.1	claudin 1 (CLDN1)	10	<0.001
NM_003474.2	disintegrin, metrin alpha (ADAM12)	9	<0.001
NM_006393.1	nebulin (NEBL)	5	<0.001
<b>Signal Transduction</b>			
M13436.1	ovarian beta-A inhibin	37	<0.001
NM_000584.1	interleukin 8 (IL8)	20	<0.001
AF030514.1	small inducible cytokine 11 subfamily B	15	0.002
NM_002090.1	GRO3 oncogene	13	<0.001
AI524520	G protein-coupled receptor 49	9	<0.001
NM_001511.1	GRO1 oncogene	9	<0.001
NM_007079.1	tyrosine phosphatase IVA (PTP4A3)	9	<0.001
M57731.1	GRO2 oncogene	8	<0.001
M80927.1	chitinase 3-like 1	8	0.001
NM_021953.1	forkhead box M1 (FOXM1)	7	<0.001
NM_003212.1	teratocarcinoma-derived growth factor 1	7	<0.001
NM_004289.3	nuclear factor like 3 (NFE2L3)	6	<0.001
NM_004392.1	dachshund (Drosophila) homolog (DACH)	6	0.001
NM_007019.1	ubiquitin carrier protein E2-C (UBCH10)	5	0.001
BE550452	homer, neuronal immediate gene, 1B	5	<0.001
M77349	transforming growth factor ind. (TGFB1)	5	<0.001
NM_003391.1	wingless-type MMTV member 2 (WNT2)	5	<0.001
AU118882	endothelin receptor type A	4	<0.001
NM_014467.1	sushi-repeat protein (SRPUL)	4	<0.001
<b>Miscellaneous</b>			
NM_001807.1	carboxyl ester lipase (CEL)	31	0.002
U19869.1	fatty acid binding protein 6 (FABP6)	30	0.001
NM_004413.1	dipeptidase 1, renal (DPEP1)	23	<0.001
NM_021246.1	neutrophil cytochrome c gene transcript 1 (MGGT1)	16	0.003
NM_012101.1	ataxia-telangiectasia D protein (ATDC)	7	0.001
NM_005564.1	lipocalin 2 (LCN2)	7	0.003
NM_001808.1	carboxyl ester lipase-like (CELL)	6	0.002
NM_000483.2	apolipoprotein C-II (APOC2)	5	0.002
BG165833	fatty acid desaturase 1	5	0.001
M61832	homocysteine hydrolase (AHCY)	4	<0.001
X04481	complement component 2 (C2)	3	0.001



microarray results between CRC and MC were calculated using the Mann-Whitney U-test. The average signal intensity of CRC/MC was calculated as fold change. Unsupervised hierarchical cluster analyses of all 22.284 probe sets (HG-U 133A, Affymetrix) was performed.

**Results**

**Expression profiling**

The 3'/5'-ratio for GAPDH on the GeneChips was below three in all cases. This threshold value was suggested by the manufacturer as an indicator that no relevant RNA degradation occurred during the microdissection and the RNA processing for the microarray hybridisation [7]. From all 30 samples we could isolate enough RNA in good quality for the oligonucleotide microarray hybridisation.

In the initially performed hierarchical cluster analyses which included all 22.284 probe sets of the HG-U 133A GeneChip, CRC and MC samples were clearly separated. A cluster of up- and down regulated genes in CRC vs. MC could be identified (figure 1). Using our selection criteria we detected 168 up- and 283 down- regulated genes in CRC compared to MC.

A list of selected genes up-regulated in CRC is presented in table 1. Matrix metalloproteinases, several types of collagens and other genes coding for components of the extracellular matrix were overexpressed in CRC. Another prominent group included genes related to cell cycle and mitosis such as survivin, CDC25B or diubiquitin. Furthermore, several components of cell adhesion and the cytoskeleton were consistently up-regulated e.g. P-cadherin, claudin 1 and nebulin.

Genes involved in signal transduction such as TGFBI, GRO2 and GRO3 oncogene, and the tyrosine phosphatase IVA showed an overexpression in CRC.

A list of selected genes down-regulated in CRC is presented in table 2. Genes such as mucin 4 or smooth muscle myosin heavy chain SM2 and several others belonging to the extracellular matrix were down-regulated in CRC. Only few genes associated with the cell cycle and mitosis like helicase related protein or genes connected to cell adhesion and cytoskeleton such as claudin 5, 8 and CDH19 were underexpressed in CRC. Different transporters such as sodium or chloride channels and solute carriers were down-regulated in CRC. Genes responsible for signal transduction as peptide YY, VIP or neuropeptide Y receptor showed an underexpression in CRC. A high number of genes involved in metabolism like carbonic anhydrases, alcohol dehydrogenase 2, 3 and somatomedin C were down-regulated in CRC.

**Discussion**

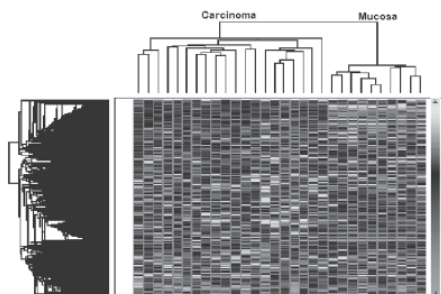
We identified 168 up- and 283 down- regulated genes between CRC and MC in accordance with our select criteria. This number of differentially expressed genes between CRC and MC is within the range of the numbers given by the studies previously [9-12]. Together with other investigators we found more genes under- than overexpressed between CRC and MC. The down-regulation in CRC of many genes responsible for tissue differentiation may indicate the regression of the tumors into a pluripotent state comparable to the fetal organism.

**Table 2**

**Down regulated genes in colorectal cancer (n=20) vs. normal mucosa (n=10) detected by microarray analyses. Fold Change: Gene expression values CRC/MC. Genes whose expression was altered simultaneously in at least two studies evaluated during the literature review are shown in bold letters were**

Accession No.	Annotation	Fold Change CRC vs. Mucosa	Mann-Whitney p-value
<b>Extracellular Matrix</b>			
NM_001884.1	cartilage linking protein 1 (CRTLI)	-6	<0.001
NM_021924.1	mucin and cadherin-like (MUCDHL)	-5	<0.001
NM_004532.1	mucin 4, tracheobronchial (MUC4)	-5	<0.001
NM_013363.1	procollagen C-endopeptidase (PCOLCE2)	-5	<0.001
NM_021073.1	bone morphogenetic protein 5 (BMP5)	-4	<0.001
<b>Cell Cycle / Mitosis</b>			
NM_004944.1	deoxyribonuclease I-like 3 (DNASE1L3)	-7	<0.001
AF078844.1	helicase-related protein	-7	<0.001
<b>Cell Adhesion / Cytoskeleton</b>			
AL049977.1	claudin 8	-47	<0.001
NM_017177.2	mucin and cadherin-like (MUCDHL)	-10	<0.001
NM_003277.1	claudin 5 (CLDN5)	-6	<0.001
NM_021153.1	cadherin 19, type 2 (CDH19)	-5	<0.001
NM_006614.1	cell adhesion molecule homologe L1CAM	-4	<0.001
S67238.1	smooth muscle myosin heavy chain SM2	-4	<0.001
<b>Channels / Transporter</b>			
AF011390.1	sodium bicarbonate cotransporter	-37	<0.001
NM_007168.1	ATP-binding cassette, (ABCI), member 8	-29	<0.001
NM_003759.1	solute carrier family 4 (SLC4A4)	-25	<0.001
L02785	solute carrier family 26 (SLC26A3)	-13	<0.001
AF069510.1	sodium bicarbonate cotransporter (NBC)	-13	<0.001
NM_001442.1	fatty acid binding protein 4 (FABP4)	-11	<0.001
U14528	sulfate transporter family 26	-9	<0.001
NM_000336.1	sodium channel (SCNN1B)	-9	<0.001
NM_005495.1	solute carrier family 17 (SLC17A4)	-8	<0.001
<b>Signal Transduction</b>			
M97496	guanylate cyclase activator (GUCA1B)	-52	<0.001
NM_004160.1	peptide YY (PPY)	-32	<0.001
NM_020406.1	polypeptin mRNA vera 1 (PRV1)	-30	<0.001
NM_001275.2	chromogranin A (CHGA)	-19	<0.001
NM_000114.1	endothelin 3 (EDN3)	-10	<0.001
NM_005123.1	nuclear receptor subfamily 1 (NR1H4)	-10	<0.001
NM_003381.1	vasoactive intestinal peptide (VIP)	-8	<0.001
NM_000909.1	neuropeptide Y receptor Y1 (NPY1R)	-7	<0.001
NM_003890.1	IgG Fc binding protein (FC(GAMMA)BP)	-7	<0.001
U88321.1	small inducible cytokine subfamily A	-7	<0.001
NM_000901.1	nuclear receptor subfamily 3 (NR3C2)	-6	<0.001
NM_022969.1	fibroblast growth receptor 2 (FGFR2)	-6	<0.001
NM_000072.1	CD36 antigen (thrombospondin receptor)	-5	<0.001
NM_000196.1	hydroxysteroid dehydrogenase (HSD11B2)	-5	<0.001
U28249	ion transport regulator 3 (FYXD3)	-4	<0.001
<b>Metabolism</b>			
NM_001738.1	carbonic anhydrase I (CA1)	-59	<0.001
M83670	carbonic anhydrase IV (CA4)	-39	<0.001
NM_001077.1	UDP glycosyltransferase (UGT2B17)	-30	0.001
J03037	carbonic anhydrase II	-26	<0.001
M24317.1	class I alcohol dehydrogenase (ADH2)	-22	<0.001
NM_020299.1	aldo-keto reductase family 1 (AKR1B10)	-12	<0.001
NM_020973.1	cytosolic beta-glucosidase (GLUC)	-11	<0.001
M12272	alcohol dehydrogenase 3 (ADH3)	-10	<0.001
NM_000055.1	butyrylcholinesterase (BChE)	-10	<0.001
M29644.1	insulin-like growth factor (somatomedin C)	-4	<0.001
Y09616	Carboxylesterase 2 (intestine, liver)	-4	<0.001
M26393	acyl-CoA dehydrogenase (ACADS)	-3	<0.001
M10050	fatty acid binding protein 1 (FABP1)	-3	<0.001
M16364	creatine kinase, brain (CKB)	-3	0.001
M19483	ATP synthase, H+ transporting (ATP5B)	-1	0.001
<b>Miscellaneous</b>			
NM_005478.2	insulin-like 5 (INSL5)	-20	<0.001
NM_002153.1	hydroxysteroid dehydrogenase (HSD17B2)	-18	<0.001
NM_001150.1	microsomal aminopeptidase (ANPEP)	-13	<0.001
NM_002407.1	mammaglobin 2 (MGB2)	-10	<0.001
NM_003278.1	tetranectin (TNA)	-10	<0.001
NM_007072.1	HERV-H LTR-associating 2 (HHLA2)	-9	<0.001
U17077	clone MGC:4419	-5	0.001
U29091	selenium binding protein 1 (SELENBP1)	-4	<0.001
N80129	metallothionein 1L (MT1L)	-4	<0.001





**Figure 1.** Hierarchical cluster analysis of gene expression values from colorectal cancer and normal mucosa samples. All 22.284 Probe Sets (HG-U 133A, Affymetrix) per GeneChip are included –4: four fold down regulation in colorectal cancer, +4: four fold up-regulation in colorectal cancer.

We detected several up- and downregulated genes of the extracellular matrix in CRC. High levels of collagen, type I and type IV in CRC tissue have been already reported [13]. Matrix metalloproteinases were identified as being responsible for tumor progression and metastasis in CRC. Especially MMP-1 is an important factor for tumor invasion which showed very high expression values in our data [14]. These findings confirm the reliability of our gene expression analysis. Survivin, a regulator of cell death and cell proliferation which is usually not expressed in healthy tissue has already been described in CRC pathogenesis and could be detected as upregulated in CRC in our series as well [15]. Overexpression of CDC25 in CRC as found in our study correlated with a poor prognosis in CRC [16]. Claudin 1 is involved in the beta-catenin/Tcf signaling pathway and is frequently up-regulated in CRC which was confirmed in our results as well [17]. The putative role of IL8 in modulation of cancer cell progression and metastasis was recently described [18]. Again, an overexpression of IL8 could be detected in our data. In summary, many previously described genes associated with carcinogenesis, tumor progression and metastasis were confirmed by our investigations.

Several series of differentially expressed genes between colorectal cancer and mucosa have been published by investigators using microarray technology [9-12, 19]. Comparing the published gene lists, even with our tables only less concordance can be detected. The procedures of microarray technology include many steps in tissue handling and RNA preparation. Factors like tissue collection, ischemia, tissue preparation (e.g. laser microdissection), RNA preamplification and the type of microarray used can influence the results. Further analysis are necessary to extract the relevant genes from the published studies. Nevertheless, tissue typing by gene expression profiling between colorectal carcinomas and mucosa seems possible as demonstrated in the presented and several previous studies.

## Acknowledgement

This study was sponsored by the German *Federal Ministry for Education and Science* (BMBF) within the *National Genome Science Network* (NGFN).

## References

1. Leslie A. et al. *The colorectal adenoma-carcinoma sequence*. Br J Surg., 2002; 89: p. 845-60.
2. Cho K. R., Vogelstein B. et al. *Genetic alterations in the adenoma-carcinoma sequence*. Cancer, 1992; 70: p. 1727-31.
3. Arends J. W. et al. *Molecular interactions in the Vogelstein model of colorectal carcinoma*. J Pathol, 2000; 190: p. 412-6.
4. Vogelstein B. et al. *Genetic alterations during colorectal-tumor development*. N. Engl J. Med., 1988; 319: p. 525-32.
5. Hermanek P. et al. *How to improve the present TNM staging system*. Cancer, 1999; 86: p. 2189-91.
6. Nachamkin I. et al. *Agilent 2100 bioanalyzer for restriction fragment length polymorphism analysis of the Campylobacter jejuni flagellin gene*. J. Clin Microbiol. 2001; 39: p. 754.
7. Hsiao L. L. et al. *A compendium of gene expression in normal human tissues*. Physiol Genomics. 2001; 7: p. 97-104.
8. Durig J. et al. *Alterations of gene expression during colorectal carcinogenesis revealed by cDNA microarrays after laser-capture microdissection of tumor tissues and normal epithelia*. Cancer Res. 2001; 61: p. 3544-9.
9. Williams N. S. et al. *Identification and validation of genes involved in the pathogenesis of colorectal cancer using cDNA microarrays and RNA interference*. Clin Cancer Res. 2003; 9(3): p. 931-46.
10. Hiki Y. et al. *Differential distribution of basement membrane type IV collagen alpha1(IV), alpha2(IV), alpha5(IV) and alpha6(IV) chains in colorectal epithelial tumors*. Pathol Int. 2002; 52(3): p. 224-33.
11. Shiozawa J. et al. *Expression of matrix metalloproteinase-1 in human colorectal carcinoma*. Mod Pathol. 2000; 13(9): p. 925-33.
12. Kim P. J. et al. *Survivin and molecular pathogenesis of colorectal cancer*. Lancet. 2003; 362(9379): p. 205-9.
13. Takemasa I. et al. *Overexpression of CDC25B phosphatase as a novel marker of poor prognosis of human colorectal carcinoma*. Cancer Res. 2000; 60(11): p. 3043-50.
14. Miwa N. et al. *Involvement of claudin-1 in the beta-catenin/Tcf signaling pathway and its frequent upregulation in human colorectal cancers*. Oncol Res. 2000; 12(11-12): p. 469-76.
15. Li A., Varney M. L. and Singh R. K. *Expression of interleukin 8 and its receptors in human colon carcinoma cells with different metastatic potentials*. Clin Cancer Res. 2001; 7(10): p. 3298-304.
16. Takemasa I. et al. *Construction of preferential cDNA microarray specialized for human colorectal carcinoma: molecular sketch of colorectal cancer*. Biochem Biophys Res Commun, 2001; 285: p. 1244-9.

**Roland S. Croner, MD, Privat-Dozent**  
 Department of Surgery, University of Erlangen  
 Krankenhausstrasse 12, D-91054 Erlangen, Germany  
 Tel.: +0499131/8533296  
 Fax: +0499131/8535840  
 E-mail: [Roland.Croner@chir.imed.uni-erlangen.de](mailto:Roland.Croner@chir.imed.uni-erlangen.de)

**Receptionat** 14.09.2005

## **Реабилитация больных хроническими обструктивными болезнями легких с использованием метода озонотерапии**

**A. Доду**

Кафедра внутренних болезней № 6, ГУМФ им. Н. А. Тестемичану

### **The Use of the Ozone-Therapy in the Rehabilitation Treatment of the Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

The use of the ozone-therapy in the prophylactic treatment of the patients with chronic obstructive pulmonary disease leads to four positive results: the decrease of the intensity of the lipids' peroxidation, the improvement of the antioxidative process in the organism, the normalization of the immunity indexes, both humoral and cellular, and the increased duration of the remission of the disease. The stabilization of the external respiration function indexes due to rehabilitation measures leads to a 3-fold decrease in the term of the incapacity for normal work as compared to the control group and leads to a significant improvement in the patients' quality of life.

**Key words:** ozone-therapy, chronic obstructive pulmonary disease

### **Reabilitarea pacienților cu maladii cronice obstructive ale plămânilor folosind ozonoterapia**

Includerea ozonoterapiei în reabilitarea pacienților cu maladii cronice obstructive ale plămânilor contribuie la diminuarea intensității procesului de lipoperoxidare și îmbunătățirea sistemului de apărare a organismului, stabilizarea indicilor segmentului celular și humoral al sistemului imunitar, care contribuie la accelerarea începerii perioadei de remisiune și de două ori se micșorează frecvența de acutizare a bolii. Diminuarea manifestărilor clinice și stabilizarea indicilor funcției respirației externe, pe fondul acțiunilor de reabilitare, aduce la micșorarea de 3 ori a zilelor de incapacitate de muncă temporară și se reflectă pozitiv asupra indicilor de bază ai calității vieții pacienților.

**Cuvinte-cheie:** ozonoterapia, maladii cronice obstructive ale plămânilor

Заболевания органов дыхания продолжают оставаться актуальной проблемой современной медицины, занимая одно из первых мест по количеству обращений, потери трудоспособности и инвалидизации. На ранних этапах заболевания кашель фактически не беспокоит больных, в связи с чем большинство из них обращаются к врачу лишь при появлении экспираторной одышки, затрудненного свистящего дыхания. В этой связи своевременная диагностика и лечение этой группы больных будут способствовать эффективной реабилитации и восстановлению их работоспособности [1, 2, 3]. Данные литературы указывают на то, что после лечения в стационаре обострения воспалительного процесса, несмотря на значительное клиническое улучшение, у большей части пациентов сохраняются измененными показатели функции внешнего дыхания и цитологической картины бронхиального содержимого, что свидетельствует о неполной ликвидации воспалительного процесса слизистой бронхиального дерева. Известно также, что в зависимости от длительности и интенсивности воздействия воспалительного процесса, а также степени выраженности гипоксии, процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) из этапа цепи адаптационных процессов трансформируются в основной патогенетический фактор, определяющий глубину патологических нарушений при хронических

обструктивных заболеваниях лёгких (ХОБЛ). Кроме того, при хронических обструктивных заболеваниях легких наблюдаются значительные нарушения в системе регуляции агрегатного состояния крови (РАСК), которые выступают в качестве одного из патогенетических звеньев развития и прогрессирования заболевания. При поздних стадиях ХОБЛ имеет место клинически выраженный синдром вторичной тромбофилии с развитием тромбозов и эмболий, а также клинически выраженного ДВС-синдрома [4, 5]. В этой связи, разработка методов патогенетической терапии и эффективных реабилитационных мероприятий, направленных на улучшение иммунного статуса, повышение активности антиоксидантной защиты организма и стабилизации процессов свободнорадикального окисления позволят оптимизировать лечение указанной категории больных, особенно на завершающем этапе лечения обострения, а также восстановить работоспособность и улучшить качество жизни больных. [6, 7, 8, 9, 10]. Данные клинических и экспериментальных исследований применения озонотерапии свидетельствуют об изменении активности антисвертывающей системы, активации иммунной системы, улучшении процессов липидного обмена и микроциркуляции, что явилось обоснованием для включения озонотерапии в программу реабилитационных мероприятий при ХОБЛ.

Таблица 1

## Сравнительная характеристика больных ХОБ

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа контроля (n=30)
<b>Возраст, годы:</b>		
45-50	12 (40,0)	11 (36,7)
50-55	12 (40,0)	12 (40,0)
55-60	6 (20,0)	7 (23,3)
<b>Пол:</b>		
Женский	8 (26,7)	7 (23,3)
Мужской	22 (73,3)	23 (76,7)
<b>Степень бронхиальной обструкции, ОФВ<sub>1</sub></b>		
70-50% от должного	18 (60,0)	20 (66,6)
Менее 50% от должного	12 (40,0)	10 (33,4)
<b>Тяжесть состояния, баллы</b>		
8-9	17 (56,7)	18 (60,0)
9-11	13 (43,3)	12 (40,0)
<b>Частота обострений в год:</b>		
1-2	17 (56,7)	20 (66,6)
Более 3	13 (43,7)	10 (33,4)

**Примечание:** в скобках – проценты. ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 секунду.

**Цель исследования** – изучить влияние озонотерапии на клиническое течение заболевания, систему ПОЛ-АОЗ и иммунный гомеостаз в комплексе реабилитационных мероприятий у больных хроническими обструктивными болезнями легких.

**Материал и методика**

В исследование было включено 60 больных хроническим обструктивным бронхитом в фазе ремиссии и/или затухающего обострения в возрасте от 45 до 60 лет (средний возраст  $51 \pm 2,5$  год), средняя продолжительность заболевания  $8,5 \pm 1,5$  лет. Диагноз был установлен на основании клинико-функциональных данных, рентгенологического и лабораторного исследований. При оценке интенсивности ПОЛ и состояния системы антиоксидантной защиты определялись: диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены (КД) и сопряженные триены (СТ), активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Исследование иммунного статуса включало: количественное определение Т-лимфоцитов, Т-активных лимфоцитов, В-лимфоцитов, фагоцитарной активности лейкоцитов, иммуноглобулинов классов G, A, M, комплементарной активности, ЦИК, фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа, субпопуляции лимфоцитов по кластерам дифференцировки с использованием моноклональных антител НПЦ *МебБиоСекстр*. Функцию внешнего дыхания исследовали на аппарате Метатест-2, анализировали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), максимальную вентиляцию легких (МВЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), максимальные оборотные скорости на уровне 75% и 50% форсированной ЖЕЛ (МОС<sub>75</sub> и МОС<sub>50</sub> соответственно). Агрегационную функцию тромбоцитов исследовали с применением анализатора агрегации тромбоцитов AP 2110 (*Solar*). В качестве индуктора агрегации использовали раствор адреналина в дозе 0,05 мг в разведении 5 мкг/мл. Плазму для исследования получали согласно общепринятой методике. В качестве показателей функции агрегации изучали ее степень, скорость агрегации, время агрегации, суммарный индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ), определяемый по формуле  $(ОП_1 - ОП_2) : (ОП_1 - ОП_3) \cdot 10$ , где ОП<sub>1</sub> – оптическая плотность плазмы, богатой тромбоцитами; ОП<sub>2</sub> – оптическая плотность бестромбоцитной плазмы; ОП<sub>3</sub> – оптическая плотность плазмы после процесса агрегации. Агрегационную способность тромбоцитов оценивали до, и после проведения реабилитационных мероприятий. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл.1

Все больные были разделены на 2 группы: основную и контрольную (табл. 1). Больные обеих групп получали традиционную терапию с использованием системных и ингаляционных бронхолитиков, муколитиков. Больным основной группы в дополнение к традиционной терапии проводили озонотерапию. Курс лечения состоял из 8-10 процедур.

Тяжесть клинического состояния определяли как в зависимости от суммы баллов основных симптомов –

одышки, кашля, количества и характера мокроты, интоксикационного синдрома – в градации от 1 балла (легкая степень выраженности) до 3 баллов (наиболее тяжелая степень выраженности). Достоверность различий анализировали с помощью парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок в доверительном интервале 95%.

**Результаты и их обсуждение**

Оценка исходного уровня интенсивности процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты до начала проведения реабилитационных мероприятий показала, что у больных ХОБ после завершения курсовой базисной терапии наблюдаются значительные изменения в системе ПОЛ-АОЗ. Полученные при этом данные представлены в табл. 2.

Как видно из представленных в таблице данных, у больных ХОБ содержание продуктов липопероксидации в плазме крови достоверно значимо превышало их уровень у здоровых лиц, что свидетельствует о высокой интенсивности процессов ПОЛ. Параллельно выявленным изменениям в системе ПОЛ отмечалось выраженное снижение активности антиоксидантных ферментов. Так, уровень СОД составил  $2,17 \pm 0,16$  против

**Таблица 2**

**Содержание продуктов перекисного окисления липидов у больных ХОБ (M±m)**

	ХОБЛ (n=60)	Здоровые лица (n=10)
ДК, ед/мл	5,38±0,16*	3,08±0,07
КД и СТ, ед/мл	3,70±0,14*	1,68±0,10

**Примечание:** \* - достоверность различий между больными ХОБ и здоровыми лицами.

3,24±0,21 ед/мл,  $p < 0,001$ ; активность каталазы – 8,10±0,60 нмоль/с.гНв, в то время, как у здоровых лиц этот показатель составлял 17,52±0,98 нмоль/с.гНв,  $p < 0,001$ .

У больных ХОБ в фазе затухающего обострения исходно обнаружены достоверные изменения агрегационной функции тромбоцитов в виде, как избыточной агрегации, так и гипоагрегации. По значению агрегационной функции тромбоцитов все больные были разделены на 3 подгруппы: 1-я – с избыточной агрегацией, 2-я – с нормальной агрегацией, 3-я – со сниженной агрегацией (гипоагрегация). Как следует из полученных данных, в фазе затухающего обострения у больных ХОБ преобладало отклонение функциональной способности тромбоцитов в сторону гиперагрегации. В контрольной группе у 60% больных, а в основной – у 67% характерными являлись гиперагрегационные сдвиги, а именно увеличение степени, скорости агрегации и СИАТ при укорочении времени реакции агрегации. Так, степень агрегации (норма 60,0±2,1%) в 1-х подгруппах основной и контрольной групп составила соответственно 78±8,6 и 76±7,2% ( $p < 0,01$ ). Скорость агрегации (норма примерно 15% мин) в 1-й подгруппе основной группы составила 45,4±3,8% мин, а в 1-й подгруппе контрольной группы – 39,8±1,6% мин ( $p < 0,01$ ). Увеличенным являлся и СИАТ (норма 7±1,4 усл.ед.), характеризующий процесс агрегации в целом (в основной группе он составлял 9,2±0,2, в контрольной – 8,9±0,1). Во 2-й подгруппе не отмечены отклонения агрегационной функции тромбоцитов от нормальных значений. В эту группу вошло 6 (20%) пациентов из основной группы и 4 (13,3%) – из контрольной. Так, степень агрегации тромбоцитов в 2-х подгруппах основной и контрольной групп составила 54±6,2 и 58±3,4% соответственно. Скорость агрегации тромбоцитов во 2-й подгруппе основной группы составила 15,2±1,9% мин, контрольной – 14,8±2,0% мин. СИАТ во 2-й подгруппе основной группы составил 7,6±0,4, в контрольной – 7,2±0,4, что соответствует норме. Время агрегации во 2-й подгруппе также не отличалось от нормальных показателей и составило 8,2±0,8 мин в основной группе и 8,3±0,6

мин – в контрольной. 3-я подгруппа характеризовалась некоторым подавлением агрегационной способности тромбоцитов в виде снижения как степени, так и скорости их агрегации (23±4,8% и 5,7±4,2% мин соответственно в основной группе; 19±6,7% и 6±0,8% мин – в контрольной), так и СИАТ (5,2±0,86 в основной группе и 4,9±0,8 – в контрольной, соответственно). В 3-ю подгруппу вошло 5 (16,6%) больных из контрольной группы и 4 (13,3%) из основной. Указанные изменения функциональной способности тромбоцитов характеризуют сдвиги в системе РАСК в условиях длительного напряженного функционирования в связи с наличием хронического воспалительного заболевания.

Проведенные реабилитационные мероприятия у больных обеих групп благоприятным образом сказались на функциональной способности тромбоцитов, однако у больных, получавших озонотерапию, наблюдались значимые и достоверные изменения (табл.3).

Как видно из проведенных в табл. 2 данных, после проведенных реабилитационных мероприятий у больных основной группы произошла отчетливая положительная динамика в виде нормализации агрегации тромбоцитов. Исходно повышенная степень агрегации тромбоцитов после лечения в основной группе снизилась с 78±8,6 до 56,8±6,9% ( $p < 0,01$ ), что соответствует норме, в группе контроля динамики степени агрегации не отмечено, до и после лечения она составила 76±7,2 и 72,9±3,1% соответственно ( $p > 0,1$ ). Скорость агрегации достоверно снизилась в обеих группах, но только в основной группе достигла нормальных значений: исходно она составляла 45,4±3,8% мин, после реабилитационных мероприятий – 12,5±3,0 мин ( $p < 0,01$ ), в контрольной группе – 39,8±1,6 и 21,46±2,7% мин соответственно ( $p > 0,1$ ).

**Таблица 3**

**Сравнительная характеристика агрегации тромбоцитов у больных основной и группы контроля до и после проведения реабилитационных мероприятий**

Показатель (норма)	1-я подгруппа			
	Основная группа		Контрольная группа	
	Исходные данные	После проведения реабилитационных мероприятий	Исходные данные	После проведения реабилитационных мероприятий
Степень агрегации, % (60±2,1)	78±8,6	56,8±6,9*	76±7,2	72,9±3,1
Скорость агрегации, %/мин (14±2,5%/мин)	45,4±3,8	12,5±3,0*	39,8±1,6	29,9±3,5
Время агрегации, мин (8±1,5 мин)	7,4±1,3	8,14±0,6*	6,8±2,0	7,04±0,36
СИАТ	9,2±0,2	7,3±0,2*	8,9±0,8	9,0±0,5

**Примечание:** Здесь и далее \* -  $p < 0,01$  в сравнении с исходными значениями.

Полученные данные (табл. 3), с одной стороны, подтверждают вторичный характер тромбоцитарной дисфункции, так как отмечена отчетливая положительная динамика в течении основного заболевания в процессе проведения реабилитационных мероприятий. С другой стороны, результаты исследования свидетельствуют о наличии самостоятельного нормализующего эффекта озонотерапии на дисбаланс в системе PACK и восстановлении агрегационной функции тромбоцитов в 1-й подгруппе.

Сравнительная характеристика агрегации тромбоцитов в 3-й подгруппе до и после проведения реабилитационных мероприятий представлена в табл. 4.

Другим крайним нарушением агрегационной функции тромбоцитов у больных ХОБ является их гипоагрегация (3-я подгруппа), изменения которой прослежены в процессе проведенных реабилитационных мероприятий (табл. 4). В 3-й подгруппе нормализация агрегации тромбоцитов отмечена только при использовании в комплексной терапии озонотерапии, в группе контроля изменения сопровождалась лишь появлением тенденции к ее нормализации. Как следует из табл. 4, исходно сниженная степень агрегации тромбоцитов ( $23 \pm 4,8\%$  в основной группе и  $19 \pm 6,7\%$  в контрольной) нормализовалась после проведения лечения только у больных основной группы, составив  $54,6 \pm 6,21\%$  ( $p < 0,01$ ). В 3-й подгруппе контрольной группы сохранилось патологическое снижение степени агрегации –  $32,9 \pm 12,0$  ( $p > 0,05$ ). СИАТ, являющийся комплексным показателем функционального состояния тромбоцитов, нормализовался в основной группе

( $5,2 \pm 0,08$  и  $8,1 \pm 0,09$  до и после реабилитационных мероприятий соответственно;  $p < 0,01$ ), но остался сниженным в контрольной ( $4,9 \pm 0,08$  и  $6,3 \pm 0,3$ ,  $p > 0,05$ ).

Таким образом, в 3-й подгруппе, как и в 1-й, использование озонотерапии сопровождалось корригирующим эффектом в отношении тромбоцитарной дисфункции.

У больных исходно неизменной агрегационной способностью тромбоцитов (2-я подгруппа) не отмечены динамические изменения агрегации в ходе проведенных реабилитационных мероприятий в основной и контрольной группах. В данном случае отсутствуют дисбаланс системы PACK, дисфункция тромбоцитов и соответственно нет места приложения для озонотерапии.

На фоне проводимых профилактических мероприятий у обследованных больных наблюдалась положительная направленность в показателях клеточного и гуморального звеньев иммунитета, однако результаты были неоднозначными. Так, в группе больных, получавших озонотерапию, через 24 месяца наблюдения общее количество лейкоцитов не изменилось, относительное содержание лимфоцитов и моноцитов статистически значимо увеличилось. В показателях клеточного иммунитета произошли следующие изменения: количество Т-лимфоцитов увеличилось с  $57,43 \cdot 10^9 \pm 1,98\%$  до  $64,95 \cdot 10^9 \pm 1,19\%$ ,  $p < 0,05$ ; Т-супрессоров – с  $11,36 \pm 0,56\%$  до  $14,05 \pm 0,52\%$ ,  $p < 0,05$ ; Т-хелперов уменьшилось с  $43,9 \pm 0,13\%$  до  $41,3 \pm 0,12\%$ ,  $p < 0,05$ ; В-лимфоцитов – с  $32,44 \pm 0,31$  до  $28,7 \pm 0,28\%$ ,  $p < 0,001$ . Положительная динамика содержания Т-лимфоцитов сопровождалась нормализацией соотношений Т-хелперов/Т-супрессоров (с  $2,51 \pm 0,21$  до  $3,52 \pm 0,18$ ,  $p < 0,001$ ). У

Таблица 4

**Сравнительная характеристика агрегации тромбоцитов у больных основной и группы контроля до и после проведения реабилитационных мероприятий**

Показатель (норма)	3-я подгруппа		Контрольная группа	
	Исходные данные	После проведения реабилитационных мероприятий	Исходные данные	После проведения реабилитационных мероприятий
Степень агрегации, % (60±2,1)	23±4,8	54,6±6,21*	19±6,7	32,9±12,0*
Скорость агрегации, %/мин (14±2,5%/мин)	5,7±4,2	16,02±2,8*	6,0±0,8	6,58±0,1
Время агрегации, мин (8±1,5 мин)	9,6±1,0	7,4±0,3	8,9±0,9	8,65±0,32
СИАТ	5,2±0,08	8,1±0,09*	4,9±0,08	6,3±0,3

тенденция к их улучшению. Начиная с 6 месяца реабилитационных мероприятий происходили положительные достоверные изменения в системе ПОЛ, которые достигли показателей нормы к 18 месяцу лечения. К этому времени СОД увеличился с  $3,38 \pm 0,21$  до  $4,5 \pm 0,22$  у.е. (на 25%,  $p < 0,01$ ), серулоплазмин ШП увеличился с  $3,01 \pm 0,17$  до  $3,81 \pm 0,15$  (на 25,1%,  $p < 0,01$ ). В последующие месяцы происходили дальнейшие положительные достоверные изменения всех показателей ПОЛ-АОС, к 18 месяцу реабилитационных мероприятий у большинства обследованных больных была отмечена их нормализация, что благоприятным образом сказалось на клиническом течении заболевания. У больных группы сравнения к 24 месяцу реабилитационных мероприятий в показателях ПОЛ-АОС существенных изменений не произошло, хотя и имелась незначительная тенденция к их улучшению,  $p > 0,1$ .

Дифференцированное применение реабилитационных мероприятий у больных ХОБ и использование при этом метода озонотерапии способствовало улучшению течения заболевания и приводило к уменьшению частоты обострений и к сокращению сроков лечения заболевания. Так, было установлено, что по числу обострений заболевания за 24 месяца наблюдения в группе больных, получавших озонотерапию, количество обострений снизилось с  $1,85 \pm 0,2$  до  $0,60 \pm 0,1$  дня,  $p < 0,001$ , количество дней временной нетрудоспособности уменьшилось в 3 раза у больных основной группы, в группе контроля – менее чем в 1,5 раза.

Динамика средних значений показателей ФВД на протяжении 24 месяцев наблюдения у обследованных больных показала, что в момент первичного обследования у большинства пациентов основной и контрольной групп было выявлено значительное снижение по сравнению с должными величинами средних значений ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ПОС, МОС<sub>25</sub> и других показателей ФВД. Через 24 месяца от начала исследования у больных контрольной группы выявилась отчетливая тенденция к еще большему снижению всех показателей ФВД. В противоположность этому, у пациентов основной группы, лечившихся липоидом, наблюдалась некоторая стабилизация показателей ФВД. Достоверно возростал один из важнейших показателей бронхиальной обструкции – ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,05$ ).

Уменьшение клинических проявлений и стабилизация показателей ФВД на фоне реабилитационных мероприятий благоприятным образом отразились на основных показателях качества жизни пациентов основной группы. Так, динамика удельного прироста способности к физическим нагрузкам (PF) увеличилась с  $37,3 \pm 2,5$  до  $45,33 \pm 2,8$ , Д%+21,52; физическая активность (VT) проявляла отчетливую тенденцию к увеличению – с  $33,10 \pm 2,65$  до  $43,6 \pm 3,21$ , Д %+28,7; общее состояние здоровья (GF) изменилось с  $31,10 \pm 3,70$  до  $35,9 \pm 4,3$  Д %+15,43; индекс качества жизни (LWHF) – с  $76,5 \pm 12,5$  до  $52,68 \pm 13,8$ , Д% - 31,13. За время наблюдения положительную оценку эффективности проведенных реабилитационных мероприятий отметили 83,3% больных основной группы и только 56,6% больных группы контроля.

Таким образом, включение в комплекс физиотерапевтических мероприятий метода озонотерапии у больных ХОБ позволяет улучшить функциональное состояние системы органов дыхания, уменьшить интенсивность процессов липопероксидации и заметно улучшить антирадикальную защиту, а также достигнуть улучшения показателей агрегационной способности тромбоцитов.

### Выводы

1. В фазе затухающего обострения у больных ХОБ сохраняются изменённые показатели ФВД, имеют место нарушения в системе регуляции агрегатного состояния крови и в системе ПОЛ-АОС, что диктует необходимость разработки немедикаментозных физиотерапевтических методов по их коррекции.

2. Включение метода озонотерапии способствует нормализации агрегационных свойств тромбоцитов и может рассматриваться как способ патогенетического воздействия на дисбаланс системы РАСК при ХОБ.

3. Использование метода озонотерапии в комплексе реабилитационных мероприятий при ХОБ позволяет улучшить функциональное состояние системы органов дыхания, уменьшить интенсивность процессов липопероксидации и заметно улучшить антирадикальную защиту.

4. Уменьшение клинических проявлений заболевания, стабилизация показателей ФВД на фоне реабилитационных мероприятий и использование при этом метода озонотерапии благоприятным образом сказываются на основных показателях качества жизни пациентов.

### Литература

1. Чучалин А. Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М. Изд - во Бинном, 2000.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Heart, Lung and Blood Institute, Publication Number 2701. March, 2001.
3. Чучалин А. Г. Пульмонология в России и пути её развития. Пульмонология 1998, №4, с. 6-22.
4. Гаврилов О. К., Гаврилов А. О. Гемоагрегатология и хирургия крови. Вестн. РАМН, 2002; 1:7-12.
5. Гаврилов А. О., Гаврилов О. К. Общая гемоагрегатология. Ч.1: Система агрегатного состояния крови. М., 2000.
6. Зинн Я. М. Немедикаментозная реабилитация больных обструктивными заболеваниями легких. Пульмонология, 2000, №2, с. 83 – 87.
7. Зарипова Т. Н., Смирнова И. Н., Антипова И. И. и др. Повышение результативности аэрозолтерапии минеральными вод в пульмонологии. В кн.: Труды 5-го Всероссийского съезда физиотерапевтов и курортологов и Российского научного форума *Физические факторы и здоровье человека*. Москва, 2002, с. 132 – 133.
8. Жук Н. А., Горелик Е. С. Реабилитация функции дыхания у больных туберкулезом. Там же, с. 122.
9. Маливин А. Г. Современная трактовка физиотерапии больных с заболеваниями органов дыхания. Там же, с. 217 – 218.
10. Башкатова Н. И., Копылевский Л. Д. Комплексное применение фитотерапии и высокочастотной ультразвуковой терапии в лечении больных хроническим бронхитом. Там же, с. 26 – 27.

**Angela Dodu, competitor, șef secție reabilitare**  
**Catedra Boli Interne Nr.6, USMF „Nicolae Testemițanu”**  
**Chișinău, str. Pușkin, 51**  
**Tel: 244534**

Recepționat 18. 07.2005



## Caracteristica clinică, epidemiologică, biochimică, serologică și imunologică a hepatitei virale B acute AgHBs-negative

C. Andriuță, A. Roșca, Gh. Cușnir, Gh. Plăcintă, T. Chibenco

Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală  
Laboratorul Imunologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Clinical, Epidemiological, Biochemical, Serological and Immunological Characteristics of Acute AgHBs-negative Viral Hepatitis B

The present work describes the comparative clinical, epidemiological, biochemical, serological and immunological aspects of the patients with acute HVB, AgHBs-negative (the main lot) and acute HVB, AgHBs-positive (the witness lot). Clinically, the disease is present in both lots through dispeptic syndromes, astenovegetative and mixed. Anticteric forms were present with cholestatic syndrome in the main lot. Biochemical tests showed a maximum increase of the bilirubin levels. ALAT, thymol test decreases significantly during the decline of the jaundice in the main lot. The thymol test became normal earlier in the witness lot. Differences are striking in the immune status in patients with acute HVB, AgHBs-positive in whom there is a tendency toward lymphocytosis. Patients with acute HVB, AgHBs-negative were characterized by the number and function of the T cells with the accompanying imbalance of immunoregulation, and by lymphocytosis B and the serum hyperimmunoglobulinemia of IgM, IgG. In addition, the IgA at the period of the increasing and fully-developed jaundice is characterized by a trend toward relative lymphocytosis, an increase of the E-RFC cells of great affinity with the IgM concentration, and a less serum Ig G.

**Key words:** viral hepatitis AgHBs-negative, clinical, epidemiological, biochemical, serological, immunological aspects

### Клиническая, эпидемиологическая, биохимическая, серологическая и иммунологическая характеристика острого AgHBs-отрицательного вирусного гепатита В

В работе представлены сравнительные клинико-эпидемиологические, биохимические, серологические и иммунологические данные больных HBsAg - отрицательным острым вирусным гепатитом В (ОВГВ) (основная группа) и HBsAg-положительным ОВГВ (контрольная группа). Клинически болезнь проявлялась в обеих группах диспепсическим, астеновегетативным и смешанным синдромами. Однако в контрольной группе чаще отмечались безжелтушные и холестагические формы. Биохимические нарушения достигали максимума в обеих группах в желтушном периоде, значительно уменьшались во время спада желтухи и реконвалесценции в основной группе, за исключением тимоловой пробы, которая нормализовалась раньше в контрольной группе. В иммунном статусе больных HBsAg-положительным острым ВГВ отмечалась тенденция к лимфоцитозу с Т-клеточной недостаточностью-количественной и функциональной, выявлены нарушения иммунорегуляции, повышение количества В лимфоцитов и концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов М, G, A. В то же время у пациентов с ОВГВ HBsAg-отрицательным острым ВГВ наблюдался более высокий относительный лимфоцитоз, менее выраженный Т-клеточный дефицит, повышение количества активно розеткообразующих Т-лимфоцитов, относительный лимфоцитоз и увеличение концентрации общего сывороточного IgM, и в меньшей степени IgG.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит HBsAg-отрицательный, клиника, эпидемиология, биохимия, серология, иммунология

### Introducere

Infecția cu VHB se consideră una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică. La nivel mondial, se estimează că 1/3 din populația globului (două miliarde) au contractat infecția virală B, iar 400 de milioane rămân cronic infectați cu acest virus (10, 2), dintre care 2 milioane de persoane decedază anual (12). Diagnosticul infecției cu VHB poate fi stabilit prin detectarea la AgHBs în serul sanguin al bolnavilor. Dacă nivelul seric al AgHBs este foarte scăzut, sau nedetectabil chiar și prin metode complexe, numai în baza la antiHBc IgM se poate stabili diagnosticul de HVB acută AgHBs-negativă. Astfel de hepatită se întâlnește în 10-15% din cazuri (6, 8, 13). După datele unor autori (8, 9), diagnosticul de HVB acută AgHBs-negativă necesită alte metode, cum ar fi depistarea ADN-VHB prin PCR, însă acest marker nu întotdeauna determină ADN-VHB, ceea ce nu confirmă această formă de maladie (11), numită de unii autori și HVB ocultă, loială sau latentă. Dar, luându-se în considerare că această denumire nu elucidează esența maladiei, se propune utilizarea termenului de HVB

AgHBs-negativă care se află într-o etapă incipientă de studiu, iar în practica medicală, dacă la pacienții icterici AgHBs lipsește în ser, HVB acută, de regulă, se exclude (5, 7). Există câteva ipoteze care explică nedetectarea AgHBs (1, 7), una dintre ele fiind răspunsul imun alterat.

Dacă în Republica Moldova aspectele clinice, epidemiologice, biochimice, serologice și imunologice ale HVB acute AgHBs-pozitive sunt bine studiate (3, 4, 14), apoi ele sunt puțin cercetate în HVB acută AgHBs-negativă, în care pacienții nedepistați pot servi drept sursă de infecție pentru persoanele sănătoase (5). Despre pericolul donatorilor fără AgHBs se relatează în unele surse (1) care arată că, prin PCR, s-a depistat la aceștia ADN – VHB, considerându-i sursă de infecție pentru organisme recipientele.

### Scopul lucrării

Studierea comparativă a aspectelor clinice, epidemiologice, biochimice, serologice și imunologice la pacienții cu HVB acută AgHBs-negativă și AgHBs-pozitivă.



**Material și metode**

În studiu au fost incluși 86 de pacienți (lotul de bază) cu HVB acută AgHBs-negativă și 50 de pacienți (lotul martor) cu HVB acută AgHBs-positivă, spitalizați în Clinica Boli Infecțioase *T. Ciorbă*, vârsta lor fiind cuprinsă între 16- 65 de ani. S-au utilizat metode clinice, epidemiologice, serologice, biochimice și imunologice. Diagnosticul de HVB acută a fost confirmat în baza reacției imunoenzimatică cu decelarea în serul sangvin a anti-HBc IgM, în lipsa AgHBs, în corelație cu rezultatele biochimice deviate (ALAT, bilirubina, testul cu timol). S-a exclus HVA, HVC, HVD, VEB și VCM-IgM. O parte din bolnavi au fost testați la ADN-VHB prin PCR. Controlul pacienților în dinamică s-a efectuat în staționar și după (1-12 luni și mai mult) externarea din clinică. La aprecierea statusului imun au fost incluși câte 16 pacienți din ambele loturi, fiind investigați, în perioadele de creștere și de stare ale icterului, cu vârsta cuprinsă între 16 și 33 de ani. S-au studiat indicii sângelui periferic: numărul de leucocite total și de limfocite, de celule formatoare de rozete E totale (limfocite T) și rozete E de mare afinitate (T active), de celule formatoare de rozete E teofilinrezistente (TFR-E-RFC, limfocite T ajutătoare) și teofilinsensibile (TFS, celule T supresoare/citotoxice), de limfocite B (formatoare de rozete complementare-EAC-RFC), concentrația imunoglobulinelor serice de clasele IgM, IgG și IgA (determinate prin metoda de imunodifuzie radială Mancini) și a complexelor imune circulante (determinate în reacția de precipitare cu PEG 6000).

Pentru o analiză mai corectă, rezultatele statusului imun obținute în lotul de bază, (pacienții cu HVB acută AgHBs-negativă) au fost comparate, atât cu cele din lotul martor (pacienții cu HVB acută AgHBs-positivă), cât și cu valorile normale. Pentru corectitudine, conform vârstei și sexului, loturile de bază și martor au fost identice.

**Rezultate obținute și discuții**

Distribuția pe grupuri de vârstă în lotul de bază a cazurilor luate în studiu indică 16-20 de ani - 41 de pacienți (30,1%), 21-30 de ani - 53 de pacienți (39%), 31-40 de ani-22 de pacienți (16,2%), 41-50 de ani - 13 pacienți (9,6%), 51-60 de ani - 4 pacienți (2,9%), 61-65 de ani - 3 pacienți (2,2%), având vârsta medie de 28,4±1,2 ani. În total, bărbați - 71 (52,2%), femei - 65 (47,8%). Pacienții erau internați în clinică la a 9,5±0,64-a zi de boală, din lotul de bază, și la a 9,5±1,01zi (P>0,05), în cel martor.

Diagnostic de îndrumare și de internare în clinica de Boli Infecțioase a pacienților cu hepatita virală B acută AgHBs-negativă sunt prezentate în tabelul 1.

Din tabelul 1 reiese că, în clinică, pacienții au fost îndrumați cu diferite diagnostice, însă diagnosticul de HVB acută AgHBs-negativă nu a fost stabilit nici la unul din pacienți atât la îndrumare în spital, cât și la internare. Infecțarea pacienților din lotul de bază s-a produs prin intervenții parenterale la 45 de pacienți (52,3%), relații sexuale - la 30 de bolnavi (34,8%), hemotransfuzii - la 4 bolnavi (4,6%), foști donatori de sânge - 2 bolnavi (2,4%), prin căi habituale - la 2 bolnavi (2,4%); nu s-au depistat modalitățile de infecțare - la 3 bolnavi (3,5%). În lotul martor au fost stabilite următoarele căi de transmitere: intervenții parenterale - la 27 de pacienți (54%), relații sexuale

la - 20 de pacienți (40%), transfuzii de sânge la - 1 pacient (2%), căi habituale - la 2 pacienți (4%).

Din 12 focare familiale, sursă de infecție sunt persoanele cu infecție virală B AgHBs-positivă. Astfel de examinări ale contactaților, în focarele familiale, cu suferinzi de HVB acută AgHBs-negativă s-a realizat pentru prima dată și confirmă indirect infectarea lor.

La pacienții din lotul de bază, maladia a evoluat la 17 pacienți (19,8%) în formă ușoară, la 65 de pacienți (75,5%) - în cea medie și la 4 bolnavi (4,7%) - în forma gravă. La cei din lotul martor evoluția bolii a fost de gravitate ușoară la 1 bolnav (2%), medie - la 41 de bolnavi (82%), gravă - la 8 bolnavi (16%).

În perioadele preicterică, de creștere și de apogeu ale icterului, simptomatologia clinică s-a manifestat prin sindroamele: dispeptic - la 1 pacient (1,2%), astenovegetativ - la 5 pacienți (5,8%), și mixt - la 80 de pacienți (93,0%), în lotul de bază, iar, în cel martor sindromul dispeptic s-a stabilit la 1 pacient (2%), astenovegetativ - la 1 pacient (2%), mixt - la 48 de pacienți (96%), dintre care la 3 persoane a fost depistat și sindromul colestatic în combinație cu altele.

Perioada preicterică a durat, la pacienții cu HVB acută AgHBs-negativă, în medie 4,9±0,5 zile, la cei cu HVB acută AgHBs-positivă - 5,0±0,8 zile (P> 0,05).

Icterul la internare în clinică era pronunțat la 37 de bolnavi (45,0%), moderat - la 47 de pacienți (54,6%) și a lipsit la 2 pacienți (2,4%), în lotul de bază, iar în lotul martor respectiv pronunțat era la 24 de pacienți (48%) și moderat - la 26 de pacienți (52%), fără a lipsi la cineva. Durata medie a icterului scleral, în lotul de bază, a constituit 18,5±0,9 zile, iar în cel martor - 25,6±1,5 zile (P< 0,001). Durata medie a icterului tegumentelor a constituit cu 15,1±0,8 zile în lotul de bază și 23,6±1,4 zile (P<0,001) - în cel martor .

În perioada icterică 84 (97,6%) de pacienți au avut hepatomegalie (3-4 cm) sub rebordul costal și 23 (26,7%) - splenomegalie (0,5-2,0 cm), iar în lotul martor hepatomegalia (3-4 cm) s-a depistat la 50 de pacienți (100%), splenomegalia - la 19 pacienți (38%).

La externare din clinică, ficatul s-a micșorat, având dimensiunile medii de 1,7±0,07 cm, în lotul de bază, și 2,2±0,08 cm (P<0,001), în cel martor. La externare din spital, splina era mărită la 4 pacienți din ambele loturi: 4,6 % din pacienți din lotul de bază și la 8% din lotul martor.

Rezultatele examinării marșurilor virale în lotul de bază indică numai pozitivarea reacției ELISA la anti-HBcOr IgM, iar testarea marșurilor virale (A, B, C, D) a dat rezultate negative. În lotul martor, la toți bolnavii cu HVB acută AgHBs era pozitiv.

După datele unor surse bibliografice (1), diagnosticul de HVB acută AgHBs- negativă necesită o confirmare prin metode specifice, așa ca PCR, pentru determinarea la ADN-VHB.

Rezultatele depistării ADN și nivelul încărcăturii virale în HVB acută AgHBs-negativă și pozitivă în perioada acută a bolii și peste 6 luni de la externare din clinică sunt prezentate în tabelul 2.

S-au testat la ADN-VHB prin PCR 12 pacienți cu HVB AgHBs-negativă, dintre care 6 au fost negativi, iar 6 - pozitivi, având titrul de la 600 de copii până la 1x10<sup>4</sup>, pe când la toți 8 pacienți cu HVB acută AgHBs-positivă PCR era pozitivă în titre mari (tab.2). Rezultate negative s-au atestat la 10 convalescenți după HVB AgHBs-negativă, peste 6 luni de la

## STUDII CLINICO-ȘTIINȚIFICE

externare din clinică, iar, în lotul de control - numai la 3, la 5 din cei ADN-VHB rămânând pozitiv (tab. 2).

Dinamica activității ALAT la pacienții cu HVB acută AgHBS-negativă în comparație cu grupul martor este prezentată în tabelul 3.

Tabelul 3 indică prezența sindromului de citoliză la toți pacienții cu ambele forme de HVB, însă mai majorate valorile ALAT (mai mari de 10 mmol/h/l) erau la bolnavii cu HVB acută AgHBS-pozitivă - 44 (88%) de pacienți și la 63 de pacienți (73,2%) cu Ag HBS-negativă, în medie fiind  $10,8 \pm 0,27$  mmol/h/l, în lotul de bază, și  $13,4 \pm 0,8$  mmol/h/l ( $P < 0,001$ ), în cel martor.

La externare din staționar, activitatea ALAT s-a normalizat la 34 (41,8%) de convalescenți, după HVB AgHBS-negativă, și numai la 10 (20%) pacienți, după HVB AgHBS-pozitivă, valorile medii constituind  $1,62 \pm 0,13$  mmol/h/l la pacienții cu HVB acută AgHBS-negativă și  $3,32 \pm 0,35$  mmol/h/l ( $P < 0,001$ ) - la cei cu AgHBS-pozitivă. În lotul martor ALAT ( $> 5$  mmol/h/l) s-a depistat la 10 convalescenți (20%), la externare, pe când la cei de bază astfel de valori nu s-au determinat. Valorile ALAT confirmă datele (13) obținute la cercetarea unui grup mai mic de pacienți cu HVB acută AgHBS-negativă, fără a fi investigați în dinamică.

Valorile bilirubinei totale la pacienții cu HVB acută AgHBS-negativă și pozitivă, în comparație cu grupul martor, sunt prezentate în tabelul 4.

Indicii bilirubinei totale (tab. 4) au fost maximal deviați la internare în clinică atât la pacienții cu HVB acută AgHBS-negativă ( $135,7 \pm 8,3$  mkmol/l), cât și în lotul martor -  $179,01 \pm 13,4$  mkmol/l ( $P < 0,01$ ), însă valorile normale ale acestui test erau la 2,4% din pacienți, din lotul de bază, pe când în cel martor la 10% din pacienți depășea 300 mkmol/l. (tab. 4) La externarea din clinică a convalescenților lotului de bază, bilirubina totală s-a normalizat la 49 (56,9%) de pacienți, pe când în lotul martor - numai la 7 pacienți (14,0%). Aceste rezultate sunt în concordanță cu datele lui (13).

Valorile probei cu timol indicau o frecvență crescută în ambele loturi de pacienți -  $9,58 \pm 0,49$ , în lotul de bază, și  $7,32 \pm 0,62$ , în cel martor, diferența fiind ( $P < 0,01$ ), în perioadele de ascensiune și de apogeu ale icterului, iar normalizarea lor la externarea din spital era mai frecventă la convalescenții după HVB AgHBS-pozitivă ( $4,76 \pm 0,35$  un) decât la cei cu HVB acută AgHBS-negativă -  $6,11 \pm 0,33$  un ( $P < 0,01$ ).

Supravegherea în dinamică a 25 de convalescenți după HVB AgHBS-negativă, investigați peste 1, 6, 12 luni după externare din clinică și mai mult, nu a depistat semne de cronicizare. După o lună de la externarea convalescenților, indicii ALAT, bilirubinei, probei cu timol au fost în limitele normei. Rezultatele investigațiilor marcherilor virali la 25 de convalescenți, în timpul dispensarizării, demonstrează lipsa la AgHBS efectuat pe parcursul a 12 luni și prezența la anti-Hbc IgM care au dispărut după 6 luni de supraveghere. La 19 din ei, peste 3-6 luni, au apărut anti-HBe și anti-HBs, însă la 6 pacienți acești anticorpi nu s-au depistat, ceea ce este un argument pro în vaccinarea contra acestei maladii.

**Tabelul 1**

### Diagnosticul de îndrumare și internare în clinică a pacienților cu HVB acută AgHBS-negativă

Diagnosticul de îndrumare	N	%	Diagnosticul de internare	N	%
HVB acută	12	13,9	HVB acută	40	46,5
HV nedeterminată etiologic	53	61,6	HV nedeterminată etiologic	24	27,8
HVA	12	13,9	HVA	16	18,6
HVC	3	3,5	HVC	3	3,5
-	-	-	HVD	1	1,2
Fără diagnostic	5	5,9	Hepatitis toxică	1	1,2
Icter mecanic	1	1,2	Icter mecanic; HVA	1	1,2
Total	86	100	Total	86	100

**Tabelul 2**

### Rezultatele depistării ADN și nivelul încărcăturii virale în HVB acută AgHBS-negativă și pozitivă în perioada acută a bolii și peste 6 luni de la externare din clinică

HVB acută AgHBS	Testați în perioada acută	ADN-VHB (pozitiv)	ADN-VHB (negativ)	Încărcătura virală (copii/ml)
Pozitiv	8	8	-	$1 \times 10^3 - 3; 1 \times 10^4 - 5$
Negativ	12	6	6	$600 - 2; 1 \times 10^2 - 2; 1 \times 10^3 - 1$
HVB acută AgHBS	Testați peste 6 luni de la externare	ADN-VHB (pozitiv)	ADN-VHB (negativ)	Încărcătura virală
Pozitiv	8	5	3	$1 \times 10^3 - 1; 1 \times 10^4 - 3; 1 \times 10^5 - 1$
Negativ	11	1	10	$1 \times 10^4 - 1$

**Tabelul 3**

### Dinamica valorilor activității ALAT la pacienții cu HVB acută AgHBS-negativă și pozitivă

ALAT Mmol(h/l)	Ag HBS- internare		Ag HBS+ internare		Ag HBS- externare		Ag HBS+ externare	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<1	-	-	-	-	36	41,8	10	20,0
1,1-3	-	-	-	-	46	53,5	22	44,0
3,1-5	2	2,4	-	-	4	4,7	8	16,0
5,1-7	5	5,8	1	2,0	-	-	6	12,0
7,1-10	16	18,6	5	10,0	-	-	2	4
10,1-12	34	39,5	12	24,0	-	-	2	4
12,1-14	26	30,2	20	40,0	-	-	-	-
>14	3	3,5	12	24,0	-	-	-	-

**Tabelul 4**

### Valorile bilirubinei totale la bolnavii cu HVB acută AgHBS-negativă și pozitivă

Indicii bilirubinei (mkmol/l)	AgHBS - internare		AgHBS + internare		AgHBS - externare		AgHBS + externare	
	N/b	%	N/b	%	N/b	%	N/b	%
<18	2	2,4	-	-	49	56,9	7	14,0
18,1-100	35	40,6	10	20,0	37	43,1	43	86,0
101-200	26	30,2	19	38,0	-	-	-	-
201-300	23	26,8	16	32,0	-	-	-	-
>300	-	-	5	10,0	-	-	-	-

Indicii statusului imun la bolnavii cu HVB acută AgHBS-negativă și pozitivă s-au studiat în prima săptămână de la internare în clinică, (stadiile de ascensiune și de apogeu ale icterului) și sunt prezentate în tabelul 5.

Numărul crescut de leucocite, în lotul de bază, (tab. 5) s-a înregistrat de 4,5 ori mai rar decât în lotul martor. S-a dovedit a fi o diferență veridică ( $P < 0,05$ ) a valorilor medii, pe loturi, ale acestui indice ( $5,7 \pm 0,44 \times 10^9/l$  la bolnavii, din lotul de bază,

vizavi de  $7,02 \pm 0,46 \times 10^9/l$ , la cei din lotul martor). Numărul absolut de limfocite în ambele loturi era aproape identic, pe când valoarea procentuală a acestuia indică (tab. 5) la bolnavii din lotul de bază se deosebea atât de valorile normale, cât și de cele din lotul martor.

Deficiența celulară T s-a înregistrat la 56% din bolnavi, în ambele loturi. De menționat, însă, că dacă în lotul martor ea poate fi, mai mult sau mai puțin, accentuată ( $0,3-0,5 \times 10^9/l$ ), atunci la bolnavii cu HVB acută AgHBs-negativă era doar la nivel de risc ( $0,7-0,8 \times 10^9/l$ ), din care cauză media pe lot la cei din urmă nu se deosebește de media normală. Valorile mai apropiate de cele normale ale numărului de E-RFC totale la bolnavii din lotul de bază sunt însoțite de o creștere substanțială a numărului (atât procentual, cât și absolut) de celule formatoare de rozete E de mare afinitate, înregistrată la fiecare al doilea pacient. Valoarea medie a acestui indice este semnificativ ( $P < 0,05$ ) mai înaltă la bolnavii din lotul de bază, atât vizavi de media normală, cât și de cea din lotul martor (tab. 5).

Numărul de limfocite TFR-E-RFC era redus la "din bolnavii din lotul de bază și la 63% din bolnavii din lotul martor, iar cel de celule TFS - la 38% și 63% respectiv. Valoarea numerică a celulelor formatoare de rozete complementare a fost crescută vizavi de cele normale la 50% din bolnavii din lotul martor și la 81% din bolnavii din lotul de bază. Totodată, concentrația serică a IgM depășea limita superioară a valorilor normale, practic, la fiecare al doilea pacient cu HVB acută AgHBs-negativă și de 2 ori mai rar la bolnavii cu hepatită AgHBs-positivă. Valoarea medie a acestui indice, în lotul de bază, de 1,8 ori depășește media normală (tab. 5), dând dovadă de un răspuns imun primar recent. Concentrația IgG și IgA serice era mai frecvent crescută în lotul martor (50% vizavi de 18,75%, în lotul de bază).

Tabelul 5

**Indicii statusului imun la bolnavii de HVB acută Ag HBs(-) și Ag HBs(+) în stadiile de ascensiune și apogeu ale icterului**

Indicii	Valorile normale	HVB AgHBs negativă	HVB AgHBs pozitivă
Leucocite ( $10^9/l$ )	6,2±0,18	5,7±0,44 m	7,02±0,46
Limfocite ( $10^9/l$ )	1,84±0,07	2,15±0,24	2,11±0,16
Limfocite (%)	29,7±0,88	37,2±2,95 nm	30,0±2,15
Ea-RFC ( $10^9/l$ )	0,48±0,06	0,72±0,05nm	0,51±0,06
Ea-RFC (%)	26,1±1,92	34,1±3,64 nm	24,6±2,96
E-RFC tot. ( $10^9/l$ )	1,2±0,06	1,0±0,09	0,89±0,1 n
E-RFC tot. (%)	65,2±1,43	47,1±1,9 n	42,5±3,46 n
E-RFC term. ( $10^9/l$ )	0,07±0,01	0,06±0,02	0,1±0,03
E-RFC term. (%)	3,80±0,6	3,01±2,02	4,29±1,31
TFR-E-RFC ( $10^9/l$ )	0,89±0,03	0,64±0,06 n	0,73±0,1
TFR-E-RFC (%)	48,4±1,55	29,6±2,4 n	35,0±2,81 n
Limfocite TFS ( $10^9/l$ )	0,33±0,02	0,36±0,04	0,16±0,1
Limfocite TFS (%)	18,0±0,4	16,9±2,51 m	7,8±1,43 n
EAC-RFC( $10^9/l$ )	0,23±0,01	0,59±0,08 n	0,47±0,07 n
EAC-RFC (%)	12,5±0,71	25,1±2,25 n	22,1±3,4 n
Ig M (g/l)	1,00±0,052	1,77±0,19 n	1,48±0,26
Ig G (g/l)	10,85±0,47	15,23±1,90 n	18,72±2,05 n
Ig A (g/l)	1,65±0,099	2,28±0,16 n	2,73±0,19 n
CIC (U.E.)	44,5±10,8	119,6±21,5 n	111,4±14,6 n
LTL	5,2±0,27	5,7±0,49 m	8,1±0,71 n
Ttot/Ta	2,5±0,19	1,39±0,17 n	1,78±0,21 n
T/B	5,2±1,2	1,70±0,91 n	1,97±0,87 n
TFR/TFS	2,72±0,11	2,82±0,65	4,5±0,6 n
N/L	1,74±0,12	1,5±0,2	1,94±0,23
Ig G/Ig M	10,8±1,0	8,9±0,71 m	12,6± 0,83

**Notă:** „n” indică diferențe veritabile de valorile normale, „m” - diferențe veritabile de cele din lotul martor.

Indicele leuco-T-limfocitar supranormal, care indică la o deficiență esențială de celule T vizavi de numărul total de leucocite s-a înregistrat la 68,75% din bolnavii de HVB AgHBs-positivă și la doar la 18,75% din bolnavii cu hepatita AgHBs-negativă. Valoarea medie a acestui indice corespundea mediei normale în lotul de bază și era de 1,4 ori mai înaltă în lotul martor ( $P < 0,01$ ).

Indicele de imunoreglare (TFR/TFS) era deviat de la normă la majoritatea bolnavilor din ambele loturi: în lotul de bază mai frecvent se întâlnea starea de imunosupresie moderată, iar în cel martor - starea de hiposupresie.

În linii generale, dereglările indicilor statusului imun în ambele loturi de bolnavi au aceleași tendințe vectoriale, ceea ce este condiționat de influența aceluiași proces infecțios. Ele constau în reducerea (de regulă) sau creșterea numerică (mai rar) a diferitelor populații și subpopulații de celule imunocompetente (care participă la reglarea reacțiilor imune, la distrugerea celulelor infectate, la secreția de anticorpi, etc.) și a concentrației de imunoglobuline de diferite clase (anticorpi responsabili de răspunsul imun primar și secundar). Comparând indicii extensivi și intensivi, în cele două loturi de bolnavi incluși în studiu, s-au observat anumite diferențe (nu atât calitative, cât cantitative care indică, totuși, devieri esențiale în statusul imun al bolnavilor de HVB acută AgHBs- pozitivă vizavi de cei cu hepatită AgHBs-negativă. Astfel, statusul imun al bolnavilor cu HVB acută AgHBs-negativă poate fi caracterizat ca unul mai puțin dereglat în raport cu cel al bolnavilor de hepatită virală B acută AgHBs-positivă. Aceasta, însă, se referă, în primul rând, la indicii imunității mediate celular, uni dintre care (numărul de limfocite totale și activitatea funcțională a limfocitelor T) au tendință de creștere. De rând cu ele, creșterea numărului de limfocite B și a concentrației de imunoglobuline de clasa IgM (anticorpi responsabili de răspunsul imun primar) impune ideea că reacția sistemului imun la procesul infecțios, la această categorie de bolnavi, este mai puternică, mai rapidă decât la bolnavii cu hepatită B tipică. Aceasta poate condiționa neutralizarea la Ag HBs în sânge la pacienții cu HVB acută AgHBs-negativă la etapa preclinică. În favoarea celor spuse vin următoarele argumente:

- supravegherea în dinamică a pacienților cu HVB AgHBs-negativă a demonstrat că toți pacienții se vindecă total și la majoritatea din ei, timp de 1-6 -12 luni de la debutul maladiei, se depășează anti-HBe și anti-HBs în titru înalte, iar la o parte impunătoare de convalescenți anti-HBs acestea se determină deja peste 3 luni de la debutul bolii.

**Concluzii**

1. Tabloul clinic la pacienții ambelor loturi de HVB s-a manifestat prin sindroamele mixt, astenovegetativ și dispeptic, în lotul martor mai înregistrându-se și cel colestatic. În lotul de bază, forma ușoară de HVB s-a întâlnit de 9,8 ori mai frecvent, iar cea gravă - de 3,5 ori mai rar, în comparație cu aceste forme din lotul martor. Durata icterului scleral și tegumentar a fost semnificativ mai scurtă la pacienții cu HVB acută AgHBs-negativă, lipsind în 2,4% din cazuri. La aceștia simptomatologia clinică mai rapidă a diminuat în comparație cu cea a pacienților din lotul martor.

2. Diagnosticul de HVB acută AgHBs-negativă poate fi confirmat în baza datelor clinice, epidemiologice, biochimice

și determinării obligatorii a anti-HBcor IgM, ADN-VHB (PCR), fiind detectat pozitiv numai la o parte dintre pacienți. Depistarea, în focarele familiale a bolnavilor cu HVB acută AgHBs-negativă, persoanelor pozitive la acest antigen, confirmă indirect infecțiozitatea pacienților din lotul de bază.

3. Testele biochimice au indicat creșterea bilirubinei, ALAT, probei cu timol în stadiile de ascensiune și de apogeu ale icterului, micșorându-se până la valori normale, mai frecvent în lotul de bază. La externarea din clinică, indicii biochimici ai convalescenților din grupul martor au fost mai avansați, cu excepția probei cu timol.

4. La convalescenții după HVB acută AgHBs-negativă, supravegheați și investigați peste 1, 6, 12 luni și mai mult după externare din clinică, s-a depistat apariția anti-HBs și anti-HBe, confirmând formarea imunității la o parte din convalescenți, iar pentru ceilalți ar fi necesară vaccinarea contra infecției virale B.

5. Statusul imun al bolnavilor de HVB acută AgHBs-negativă, în stadiile de ascensiune și de apogeu ale icterului s-a caracterizat prin tendința de limfocitoză relativă, creșterea numărului de celule E-RFC de mare afinitate, a concentrației IgM și mai puțin – a celei IgG serice, în comparație cu indicii imunității la pacienții cu HVB acută AgHBs-positivă.

#### Bibliografie

1. Абдурахманов Т. Д. Клиническое значение и трудности диагностики латентной HBV инфекции. Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. 2002, №1; с. 11-15.
2. Alter M. J. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. Proc Easl International Consensus Conference on Hepatitis B. Geneva, 2002.
3. Andriuță C., Milneviici, Pântea V. et al. Cercetări în hepatitele virale pe parcursul a 40 de ani la catedra de boli infecțioase a USMF „N. Testemițanu” din Republica

Moldova. Conferința a IV-a a infecțioșilor din Republica Moldova. Probleme actuale în patologia infecțioasă, 9-10 octombrie, 1996, Chișinău, 1996, p. 29-32.

4. Andriuță C., Pântea V., Holban T. Materiale didactice în bolile infecțioase, tropicale și parazitare. Ghid practic pentru studenți și rezidenți. Chișinău, 2004, p. 28-43.
5. Andriuror C., Rocca A., Cojocaru S. Hepatita virală B acută AgHBs-negativ. Curiel medical. 2005, №1, p. 17-19.
6. Buligescu L. Tratat de hepatogastroenterologie. Vol.II. Hepatite virale acute. București, 1999, №1, p.218-320.
7. Hu K. Q. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. Viral Hepat., 2002, 9(4), p. 243-257.
8. Демисов И. Н., Шевченко Ю. Л., Кулаков В. И. и др. Вирусные гепатиты. Клинические рекомендации для практических врачей. Харьков. 2003, с. 333-341.
9. Ильяна Е. Н., Говоруи В. М., Иванов И. О. Некоторые аспекты лабораторной диагностики вирусных гепатитов В и С. Терпевтический архив, 2003, №4, с. 84-86.
10. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis., 2003; 23:47-58.
11. Lo Y. M., Lo E. S., Mehal W. Z. et al. Geographical variation in prevalence of hepatitis B virus DNA in HBsAg-negative patients. J.Clin.Pathol., 1993; 46 (4): 304-308.
12. Molalgie V., Chiotan M., Raffla A. et al. Actualități în epidemiologia infecției cu virusul hepatitic B. Revista Română de Boli Infecțioase. Vol.VI, 2003, a.1, p. 13-17.
13. Мхитарян А. Л., Кетлядзе Е. С., Немцова Е. Б. и др. Клинико-биохимическая характеристика HBsAg-отрицательного острого гепатита В. Клини. мед., 1989, №7, с. 87-89.
14. Plăcintă Gh. Caracteristica clinică-immunologică a hepatitelor virale B și (dacute și trenante) și posibilitățile de imunocorecție. Autoreferatul tezei de doctorat. Chișinău, 2000, 29 p.

**Constantin Andriuță, dr. h., profesor**  
 Șeful catedrei Boli Infecțioase,  
 Tropicale și Parazitologie Medicală  
 USMF “Nicolae Testemițanu”  
 Tel.: 245233

Recepționat 19.09.2005

## Activitatea enzimelor sistemului antioxidant și nivelul proceselor de peroxidare a lipidelor din limfocite supuse acțiunii plasmei reci de heliu

S. Lozovanu

Catedra Fiziologie și Reabilitare Medicală, USMF “Nicolae Testemițanu”

### Activity of Antioxidative System Enzymes, the Level POL in Leukocytes Irradiated by Cold Helium Plasma

Helium plasma radiation in the treatment of the 20-30 years old patients increases the activity of antioxidative system (SAO) enzymes, maintaining the low level of the lipid peroxidation in the leukocytes suspension. Radiation in the 40 years old patients on the leukocytes causes a decrease of the SAO enzymatic level, as well as an increase of the Lipid Hydroperoxids level in these cells, proving that the oxidative radiation stress has occurred.

**Key words:** Helium plasma radiation, antioxidative system enzymes (SAO)

### Активность ферментов антиоксидантной системы и уровень процессов перекисного окисления липидов в лимфоцитах под действием холодной гелиевой плазмы

Облучение лимфоцитов холодной гелиевой плазмой в течение 20 с приводит к увеличению активности ферментов антиоксидантной системы, тормозящих процессы перекисного окисления липидов. Нарастание в динамике уровня продуктов перекисного окисления липидов при увеличении дозы облучения (40 с), с одновременным снижением активности ферментов антиоксидантной системы, является следствием возникновения окислительного стресса.

**Ключевые слова:** антиоксидантная система, процессы перекисного окисления липидов

**Actualitatea temei**

Iradierarea celulelor induce generarea în ele a radicalilor liberi (RL) a căror amploare este indirect dependentă de timpul și de intensitatea iradierii [2]. Efectul biologic al radiațiilor se bazează, în mare măsură, pe reacțiile dintre radicalii liberi, produși prin dezintegrarea apei și moleculele din mediul biologic respectiv. Radicalii liberi produc peroxidarea acizilor grași polinesaturați, componente ale fosfolipidelor membranare.

Radiația ionizantă oferă posibilități interesante pentru studii leziunilor membranare cauzate de lipoperoxizi. Alterările membranelor, produse de radiații, sunt similare celor necrotice, dar dezvoltarea lor este mai rapidă, datorită cantităților mari de radicali liberi eliberați din celulele iradiate [3].

Date contemporane sugerează că speciile reactive ale oxigenului (SRO) nu reprezintă doar o componentă a apărării antimicrobiene, ci sunt implicate în transducția semnalului proceselor imunoreglatoare [1, 2, 6]. Numeroase observații semnalizează că SRO, în deosebi, peroxidul de hidrogen, sunt stimuli puternici, implicați în activarea limfocitelor, acest proces fiind considerat partea cea mai esențială a răspunsului imun. În plus, formarea intracelulară a SRO se presupune a fi necesară pentru proliferarea limfocitelor, deoarece diferiți antioxidanți inhibă creșterea celulelor ca răspuns la stimularea cu mitogeni. În contrast, răspunsul proliferativ în anumite situații, ca reacțiile limfocitare mixte sau creșterea celulară dependentă de IL-2, este inhibat de oxidanți, dar susținut de antioxidanți [4].

Datele prezentate presupun că unele funcții limfocitare sunt evident susținute de SRO, în timp ce altele se abrogă, sugerând necesitatea unei fine balanțe redox, care are un rol modulator. Este posibil că expunerea de scurtă durată a limfocitelor la SRO, induse de radiația ionizantă de heliu care, în acest sens, nu este studiată, să accelereze sinteza factorilor de creștere sau a enzimelor antioxidante care sunt benefice pentru activitatea celulară. Expunerea prelungită ar putea să aibă efect contrar.

După cum am menționat anterior, interesul față de radicalii liberi a apărut drept consecință a necesității cunoașterii modificărilor biologice rezultate în urma expunerii la radiație ionizantă. Astfel, scopul studiului dat este determinarea modificărilor induse de plasma rece de heliu asupra nivelului de hidroperoxizi lipidici (HPL) și asupra activității enzimelor sistemului antioxidant (SAO).

**Material și metode**

Sângele integral în cantitate de 10 ml a fost recoltat pe heparină litiată, 50UI/10 ml de sânge de la 48 de persoane sănătoase cu vârsta cuprinsă între 17-38 de ani.

Separarea limfocitelor, după sedimentarea eritrocitelor pe gelatină 3%, s-a efectuat în gradient de ficol-verografin prin centrifugare, 30 min. la 1000 rot./min. Suspensia finală de limfocite, spălată de 2 ori cu soluție fiziologică prin centrifugare, 10 min. la 1000 rot./min., a fost standardizată în camera Goreaev, concentrația finală a limfocitelor 1-2 x 10<sup>6</sup> celule / 1ml suspensie. Suspensiile finale de celule constituiau 95-96% din limfocite (se verifică prin colorarea Tloy-Gyurwold-Giems) și viabilitatea celulelor studiate prin colorarea cu trepan albastru - 95% din celule viabile.

Iradierarea suspensiilor finale de limfocite cu plasmă de heliu, la distanța de 5mm, s-a efectuat timp de 20 și 40 de sec,

în regim de impulsuri cu durata fiecăruia 40 mk secunde. Drept control au servit celulele neiradiate.

Activitatea enzimelor lizozomale, în suspensiile de limfocite în loturile control, celule iradiate 20 și 40 de sec a fost determinată prin metoda spectrofotometrică și exprimată în nmol/s x gr. prot.

Statutul prooxidant a fost evaluat prin cercetarea hidroperoxizilor lipidici (HPL) în limfocite și neutrofile, în loturile de control și iradiate 20 și 40 sec, respectiv. Principiul metodei este bazat pe extracția HPL cu amestecul hexan-izopropanol după prelucrarea bioprobei cu sulfat de cupru, sulfat de amoniu și soluție tampon KCl-HCl 0,1 M, pH 1,4. Estimarea conținutului de hidroperoxizi lipidici în stratul de hexan-izopropanol, se produce spectrofotometric la: 220, 232, 278 și 400 nm. Nivelul HPL în limfocite a fost exprimat în UC/g. proteine.

Studiul statutului antioxidant în suspensiile de limfocite, în loturile control, celule iradiate 20 și 40 de sec, a inclus determinarea activității superoxidisdismutazei, catalazei, glutationreductazei, glutation-S-transferazei și glutationperoxidazei în limfocite.

**Rezultate și discuții**

În cadrul experiențelor efectuate (vezi fig. 1), sub influența plasmă gazale inerte de heliu în suspensiile de limfocite, se constată creșterea nivelului hidroperoxizilor lipidici (HPL) de 2,5 ori (P<0,001) față de valoarea mator, în expunerea la radiație timp de 20 de secunde. Expunerea limfocitelor, timp de 40 de sec, induce creșterea concentrației HPL de 3,1 ori (P<0,001), comparativ cu lotul mator (mator - 0,08 ± 0,02 ̄mol/s/g pr).

Conținutul SRO, RL și peroxidizilor lipidici în celulă este supraviețuit permanent. Secretul supraviețuirii celulei, a adaptării acesteia până la nivelul reglării și al inducerii RL, formării lor în concentrații limitate, constă în prezența unor substanțe antioxidante, care diminuează efectele nocive ale RL. O componentă de bază a sistemului antioxidant prezintă superoxidisdmutaza (SOD). Echilibrarea balanței POL/SAO este una din importantele condiții și unul din indicii principali ai homeostaziei organismului uman, în deosebi, ai homeostaziei imune în condițiile expunerii la radiația ionizantă [5, 7].

Trasând limfocitele, ca una din sursele principale de substanțe oxidante endogene în răspunsul imun, ne-am propus evaluarea complexă în limfocite a statutului sistemului antioxidant (SAO), la acțiunea radiației plasmice fizice de heliu timp de 20 și 40 de sec, respectiv. Rezultatele obținute pentru parametrii limfocitari ai enzimelor SAO sunt elucidate în fig. 1.

Testarea SAO în limfocite a inclus determinarea activității SOD - superoxidisdmutazei, CAT - catalazei, GR - glutationreductazei, GP - glutationperoxidazei și G-s-T - glutation-s-transferazei.

Valorile-martor ale enzimelor antioxidante limfocitare au constituit pentru: SOD - 174,13±7,37 n-mol/s/g pr.; CAT - 0,31±0,01 mkmol/s/g pr.; GR - 71,21±2,06 nmol/s/g pr.; GP - 59,68±2,19 nmol/s/g pr.; G-s-T - 15,47±0,99 nmol/s/g pr.

La acțiunea radiației plasmice "nobile" de heliu timp de 20 de sec., activitatea enzimelor antioxidante din limfocite s-a majorat semnificativ, P<0,001, față de lotul mator: SOD - cu 32%; CAT - cu 46%; GR - cu 58% și GP - cu 32%. Activitatea G-s-T - a crescut nesemnificativ, doar cu 9%, față de valorile matorului.

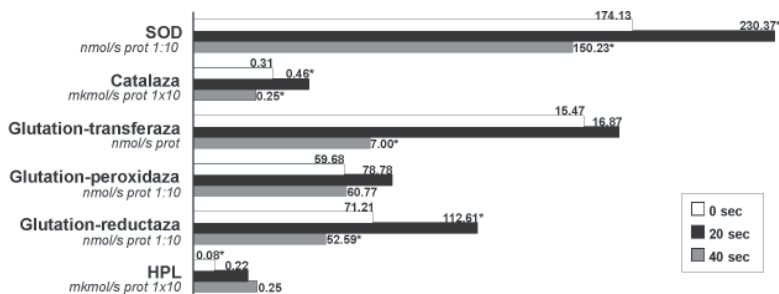


Fig. 1. Nivelul HPL și al enzimelor SAO din limfocite supuse radiației plasmă reci de heliu, timp de 20 și 40 de secunde.

Atenționăm nivelul micșorat al parametrilor examinați la acțiunea plasmă reci de heliu timp de 40 de sec: SOD – cu 13%,  $P < 0,01$ ; CAT – cu 21%,  $P < 0,01$ ; GR – cu 26%,  $P < 0,001$ ; și G-s-T – cu 55%,  $P < 0,001$ . Activitatea GP, în condițiile expuse nu se modifică.

Efectele nocive ale radiației plasmă fizice de heliu se realizează prin intermediul generării radicalilor liberi, în special ai SRO. Creșterea inițială a producerii SRO s-a constatat în limfocite, la expunerea lor timp de 20 de sec, care a fost urmată de un stres oxidativ mai intens, la o expunere timp de 40 de sec. Celulele sunt protejate de acțiunea patogenă a radicalilor liberi prin mijloacele proprii, și anume, enzimele SAO pot combate consecințele iradierii.

Creșterea activității enzimelor SAO, în deosebi a SOD, poate întrerupe cascada de evenimente care duce la diverse manifestări consecutive iradierii. În pofida importanței majore a SOD și altor enzime ale SAO, în protecția antioxidantă nu este suficientă prezența acestor enzime pentru asigurarea rezistenței celulelor către procesele de alterare cauzate de radicalii liberi induși de plasma rece de heliu la 40 de sec iradiere.

În acest context, putem admite implicarea plasmă fizice de heliu în epuizarea SAO în limfocite pe parcursul creșterii timpului expunerii la radiația ionizantă, ce se manifestă prin deprimarea activității SOD, CAT și a enzimelor ciclului glutatonic – GR și G-s-T în cazul acestora timp de 40 de sec. Astfel, se reliefează dependența directă a gradului de alterare celulară la acțiunea radiației plasmă fizice de heliu în timpul expunerii la radiație, acesta căpătând un caracter mai pronunțat, la o durată mai mare de acțiune.

### Concluzie

Studiul activității enzimelor sistemelor pro- și antioxidante din limfocite, la acțiunea plasmă reci de heliu, relevă efecte

metabolice ale factorului fizic nominalizat asupra limfocitelor care suportă modificări direct proporționale timpului de expunere la radiație. Creșterea în dinamică a conținutului produșilor de peroxidare ai lipidelor din limfocite odată cu mărirea timpului expunerii la radiație, precum și diminuarea activității enzimelor sistemului antioxidant la iradiere în doze mari, indică instalarea unui stres oxidativ iradiant.

### Bibliografie

1. Allard J. P., Aghdassi E., Chau J., Salit I. Oxidativ stress and plasma antioxidant micronutrients in humans with HIV infection. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998; 67: 143-147.
2. Dejița D. Antioxidanți. București, 2000.
3. Jardan R. E., Nelson R. M. et al. *American Journal Med.*, 1989, vol. 87(Supl. 3B), p.19-23.
4. Hayuda D. M., Strikler J., Kneppers F. et al. Processing of precursor interleukin-1 beta and inflammatory disease. *J. Biol. Chem.*, 1990, vol. 265.
5. Olinescu R. Radicali liberi în fiziopatologia umană. București, 1994, p. 114-115.
6. Winyard P. G., Blake D. R. Antioxidants redox-regulated transcription factors, ans inflammation. In: Sies H (Ed.), *Antioxidants in Disease Mechanisms and Therapy*, Academic Press. San Diego, 1997, p. 403-421.
7. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты. *Вестник Российской АМН*. 1998, №7, с.43-51.
8. Gudumac V., Baciu E., Marin V. Metode de dozare a activității enzimatic. Elaborare metodică. Chișinău, 2001, 60 p.

Svetlana Lozovanu, asistent  
Catedra Fiziologie și Reabilitare Medicală  
USMF "Nicolae Testemițanu"  
Tel.: 205418, 205409  
E-mail: slozovan@yahoo.com

Recepționat 19.09.2005



## Regesan в лечении поверхностных дефектов роговицы

А. Сулайман

Кафедра глазных болезней ГУМФ им. Н. А. Тестемичану

### Regesan in the treatment of superficial corneal defects

60 patients with superficial corneal defects have been examined. The topical treatment included Regesan cellular protector with regenerative properties. 85% of these patients experienced defect epithelization within 2-6 days of treatment.

**Keywords:** cornea, superficial defects

### Regesan in tratamentul defectelor superficiale ale corneei

Au fost tratați 60 de pacienți cu patologice corneană manifestată prin defecte superficiale. În tratamentul complex al cheratitelor endo- și exogene, local, a fost utilizat preparatul Regesan, care posedă proprietăți citoprotectoare și regenerative. La 85% din pacienți epitelizarea corneei avea loc către a 2-6-a zi de la începutul tratamentului.

**Cuvinte-cheie:** corneea, defecte superficiale, tratament

#### Актуальность темы

Заболевания роговицы отличаются многообразием форм и составляют четвертую часть в структуре глазных болезней. Патология роговицы является причиной (до 50% случаев) ухудшения или потери зрения у значительного числа слабовидящих и слепых пациентов. В мире насчитывается примерно 40 млн. больных с бельмами роговицы, нуждающихся в операции пересадки роговицы [1].

Объясняется это тем, что роговица подвержена действию физических, механических и химических факторов внешней среды, а также тем, что она легко вовлекается в патологический процесс при поражении конъюнктивы, склеры и сосудистого тракта.

Практически постоянное наличие микрофлоры в конъюнктивальном мешке нередко представляет опасность для роговицы даже при минимальном ее травмировании. Следует учитывать и то обстоятельство, что роговица является бессосудистой тканью и условия ее питания значительно хуже, чем других оболочек глаза, что не может не отразиться на процессах репаративной регенерации.

Среди многочисленных заболеваний роговицы одно из первых мест по частоте и тяжести течения в настоящее время занимают герпетические кератиты. Они часто поражают детей и людей молодого возраста, вызывая тяжелейшие осложнения и нередко стойкие, значительные нарушения зрительных функций [2].

#### Цель работы

Применение препарата Regesan при заболеваниях роговицы, характеризующихся поверхностными дефектами, с оценкой его терапевтического эффекта при различных нозологических формах кератина.

#### Материал и методика

Исследование проводилось в отделении глазных болезней Республиканской клинической больницы и

Клинической муниципальной больницы Sf. Treime (Chișinău). Обследованию и лечению подлежали 44 мужчины и 16 женщин в возрасте от 18 до 85 лет с эндогенными и экзогенными кератитами (герпетический, поверхностная форма – 23 пациента (38,3%), бактериальный – 14 (23,4%), травматический – 20 (33,3%), кератоувеит – 2 (3,4%), кератопатии – 3 пациента (5%).

В комплексном лечении эндогенных и экзогенных кератитов нами местно применялся препарат Regesan, представляющий собой масло из виноградных косточек, в качестве цитопротекторного и регенеративного средства. Препарат вводился в конъюнктивальный мешок по 2 капли 4 раза в день.

Группу контроля составили 60 (45 мужчин и 15 женщин) пациентов в возрасте от 18 до 85 лет (табл.1) с аналогичной патологией роговицы: герпетический кератит – 23 пациента (38,3%), бактериальный – 14 (23,4%), травматический – 20 (33,3%), кератопатии – 3 больных (5%).

**Методы исследования:** традиционное офтальмологическое обследование, включая метод флуоресцентной диагностики.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту

Возраст	18-30 лет	30-45 лет	45-60 лет	60-85 лет
Группа экспериментальная	23 (38,3%)	21 (35%)	11 (18,4%)	5 (8,3%)
Группа контрольная	18 (30%)	25 (41,7%)	7 (11,7%)	10 (16,6%)

#### Результаты и их обсуждение

В результате применения препарата Regesan у 60 пациентов с различными поражениями роговицы наблюдалась более ранняя эпителизация в сравнении с пациентами с подобными заболеваниями группы контроля (табл.2, 3).



Таблица 2

Сроки эпителизации дефектов роговицы у пациентов экспериментальной группы

Диагноз	Кол-во пациентов	День эпителизации	Время пребывания в стационаре (дни)
Герпетический кератит	М - 7 8 (13,4%)	На 2-3-й день	6
	Ж - 1		
	Ж - 8 15 (25%)	На 4-5-й день	9
Травматический кератит	М - 7	На 2-3-й день	6
	Ж - 1		
	М - 12 13(21,7%)	На 4-5-й день	9
Бактериальный кератит	М - 4 (6,7%)	На 6-10-й день	14
	Ж - 2 3(5%)	На 3-4-й день	6
	М - 1		
Кератопатия	М - 4 (6,7%)	На 3-4-й день	6
	Ж - 2 3(5%)	На 4-5-й день	9
	М - 1		
	М - 2 (3,3%)	На 7-10-й день	12
	М - 1 2(3,3%)	На 10-12-й день	15
	Ж - 1		
Кератопатия	М - 1 (1,6%)	На 4-6-й день	8
	Ж - 1 2(3,3%)	На 10-12-й день	15

При поверхностных формах герпетического кератита у пациентов, получавших *Regesan*, эпителизация дефектов наблюдалась на 2-3-й день в 8 случаях (13,4%), на 4-5-й день – в 15 случаях (25%). У пациентов с бактериальными поражениями роговицы регенерация эпителия наблюдалась на 2-3-й день у 3-х пациентов (5%), на 3-4-й день – у 4 пациентов (6,6%), на 4-5-й день – у 3 (5%), на 7-10-й день - у 2 (3,3%) и на 10-12-й день – у 2 больных (3,3%).

При травматических кератитах закрытие поверхностных дефектов роговицы у 13 пациентов (21,7%) происходило на 2-3-й день, у 4 пациентов (6,7%) – на 4-5-й день, у 3 пациентов (5%) – на 6-10-й день лечения.

При кератопатиях эпителизация дефектов наблюдалась на 4-6-й день у одного пациента (1,66%), на 10-12-й день у 2 пациентов (3,3%) (табл. 2).

В контрольной группе у больных с герпетическим кератитом эпителизация происходила на 2-3-й день у 3 пациентов (5%), у 4 (6,7%) - на 5-7-й день, у 4 пациентов (6,7%) – на 7-10-й день, у 5 (8,4%) – на 10-15-й день и у 7 больных (11,6%) – на 15-20-й день.

При травматических кератитах эпителизация роговицы у 7 пациентов (11,6%) завершилась на 2-3-й день, у 9 (15%) – на 5-6-й день и у 4 пациентов (6,7%) – на 6-10-й день.

При бактериальных кератитах в контрольной группе эпителизация дефектов была установлена у 2 пациентов (3,3%) на 3-5-й день, у 12 пациентов (20%) на 6-10-й день.

Таблица 3

Сроки эпителизации дефектов роговицы у пациентов группы контроля (без применения Regesan)

Диагноз	Кол-во пациентов	День эпителизации	Время пребывания в стационаре (дни)
Герпетический кератит	М - 3 (5%)	На 2-3-й день	6-7
	Ж - 3 4(6,7%)	На 5-7-й день	8-12
	М - 1		
	М - 2 4(6,7%)	На 7-10-й день	13-15
	Ж - 2		
Травматический кератит	М - 5 (8,4%)	На 10-15-й день	19-22
	М - 3 7(11,6%)	На 15-20-й день	28-44
	Ж - 4		
	М - 6 7(11,6%)	На 2-3-й день	6-7
	Ж - 1		
Бактериальный кератит	Ж - 2 9(15%)	На 5-6-й день	10
	М - 4 (6,7%)	На 6-10-й день	15
	М - 2 (3,3%)	На 3-5-й день	9
Кератопатия	М - 10 12(20%)	На 6-10-й день	9-15
	Ж - 2		
Кератопатия	М - 2 3(5%)	На 10-12-й день	15-20
	Ж - 1		

При кератопатиях эпителизация наблюдалась у 3 пациентов (5%) на 10-12-й день (табл. 3).

Полученные данные по применению препарата *Regesan* в лечении пациентов с кератитами герпетического, бактериального, травматического генеза, а также при кератопатиях свидетельствуют об ускорении процессов регенерации поверхностных дефектов роговицы, подтверждая тем самым терапевтическую эффективность данного лекарственного средства.

**Вывод**

Местное применение препарата *Regesan* оказывает быстрый и положительный терапевтический эффект при лечении эндо- и экзогенных кератитов. Сроки эпителизации роговицы и время пребывания в стационаре в экспериментальной группе короче, чем в группе контроля, в которой *Regesan* не применялся.

**Библиография**

1. Федоров С. Н., Яриева Н. С., Исмаилов А. О. Глазные болезни. Москва, 2000. с. 176-179.
2. Кашельсон А. А., Буни А. Я. Глазные болезни. Москва. Медицина, 1992.

*Алсалием Сулайман, докторант  
Кафедра офтальмологии ГУМФ им. Н. А. Тестемичану  
Кишинэу, ул. Тестемичану, 29  
Тел.: 079427344*

*Receptionat 27.09. 2005*

## Advantan – dermatocorticoid eficient și sigur în tratamentul dermatitei atopice la copii

M. Bețiu<sup>1</sup>, Gh. Mușet<sup>1</sup>, N. Fiodorova<sup>1</sup>, L. Cazac<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedra Dermatovenerologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Dispensarul Dermatovenerologic Republican, Chișinău

### Advantan an Efficient and Reliable Dermocorticoid for Treatment of Children with Atopic Dermatoses

Methylprednisolone aceponat 0,1% is a new synthetic corticosteroid developed by Schering AG as ADVANTAN cream/ointment for the local treatment of inflammatory dermatoses. The aim of the study was to evaluate the efficiency and tolerance of the product in the treatment of children with atopic dermatitis. The results of the study – 79% success rates of complete lesion cleaning and 100% of significant state improving, are compatible with previously published ones. Neither adverse reactions, nor complications were observed. Single daily application raises the patient compliance and safety even for prolonged treatment regimens.

**Key words:** advantan, corticosteroid, dermatitis

### Авдвантан – эффективный и надежный дерматокортикоид для лечения atopического дерматита у детей

Метилпреднизолон ацепонат 0,1% является новым синтетическим кортикостероидом, разработанным фирмой Schering AG под названием Адвантан – мазь и крем, который применяется для местного лечения дерматитов. Исследование имело цель определения эффективности и переносимости Адвантана при лечении atopического дерматита у детей. В 79% случаев наблюдалось полное исчезновение кожных элементов и в 100% случаев – существенное улучшение состояния, что не противоречит ранее опубликованным данным. Применение Адвантана один раз в сутки повышает его переносимость и безопасность для пациента даже при длительном его применении.

**Ключевые слова:** адвантан, кортикостероид, дерматит

### Introducere

Lansarea în practica dermatologică a dermatocorticoizilor a fost înconunată de un succes terapeutic remarcabil. Totodată, semnarea unor efecte adverse locale și generale limitatează sau condiționează utilizarea acestora. În cazul dermatozelor alergice cu evoluție cronică, inclusiv a dermatitei atopice la copii, tratamentul cere un corticosteroid topic cu un profil cât mai apropiat de cel ideal având eficacitate și siguranță maximală (6). Acestor cerințe corespunde aceponatul de metilprednisolon 0,1%, produsul firmei Schering AG, Germania, comercializat sub numele de Advantan cremă/unguent (7). Schimbările structurale reușite în formula chimică pun în evidență meritele preparatului. Intrucerea grupării metil la C6 este asociată cu o activitate intrinsecă crescută. Absența fluorului și a clorului în pozițiile C6, C9 și C21 (caracteristică a corticoizilor potenți) explică gradul înalt de disociere între efectele topice și sistemice. Dubla esterificare la C17 și C21 crește lipofilia și, astfel, conduce la o mai bună penetrare în stralul corios, consecință fiind asigurarea unei concentrații crescute în țesutul afectat. Dicaclivarea este accelerată în țesutul cutanat inflamțat vs. pielea normală. Astfel, comparativ cu alți corticoizi, metilprednisolonul aceponat are un potențial mult mai redus pentru efectele sistemice și locale adverse în raport cu acțiunea antiinflamatoare putemică, făcând posibil tratamentul prelungit până la 4 săptămâni, la copii, și 3 luni, la maturi (5). Studiile clinice au demonstrat eficiența crescută și siguranța înaltă a preparatului Advantan în dermatozele alergice, inclusiv și la copii începând cu vârsta de 4 luni (1,2,4,8,9).

### Scopul studiului

Urărirea eficienței și toleranței la Advantan în tratamentul copiilor cu dermatită atopică.

### Material și metode

Lotul de studiu a cuprins 38 de pacienți (băieți – 17, fetițe – 21) în vârste 5-14 ani cu dermatită atopică. Diagnosticul s-a făcut pe baze anamnestice și clinice. De asemenea, un examen clinic general a fost efectuat la toți pacienții pentru a exclude asociațiile morbide cu necesarul medicației care ar influența rezultatele studiului.

Pentru standardizarea diagnosticului, s-a fost utilizat setul de critele SCORAD (3). Indicele SCORAD calculat în baluri a estimat gravitatea maladiei, însumând diseminarea procesului (suprafața afectată), intensitatea manifestărilor cutanate (eritem, edem/papule, zemie/cruste, excoriații, lichenificare, xeroză) și acuitatea semnelor subiective (prurit și perturbări ale somnului). Conform punctajului SCORAD, pacienții au fost repartizați în 3 loturi: I lot – 9 pacienți, cu indici sub 30 (forma ușoară); II lot – 16 pacienți, cu indici cuprinși între 30 și 50 (forma moderată); III lot – 13 pacienți, cu indici peste 50 (forma gravă). Advantanul a fost indicat o dată în zi concomitent cu un tratament general de rutină (antihistaminice și hiposensibilizante). Durata tratamentului a constituit 7-21 zile, fiind în funcție de gravitatea maladiei. Crema Advantan a fost utilizată în cazul evoluției cutanate acute (eritem, edem, zemie, cruste), precum și pe leziunile segmentului cefalic. Unguentul Advantan a fost preferat în cazul evoluției cronice (eritem, desquamare, lichenificare) și pe zonele cu xeroză cutanată pronunțată. Monitorizarea eficienței terapeutice la Advantan s-a efectuat săptămânal (la 7, 14 și 21 zile), urmărindu-se dinamicul de scădere a indicelui standardizat SCORAD. Toleranța tratamentului a fost apreciată atât obiectiv, cât și din relațiile pacienților.

### Rezultatele obținute

Media generală SCORAD în loturile de studiu a constituit 50,2: în I lot – 24,4; în II lot – 47,6; în III lot – 78,7. La primul control, media generală SCORAD a punctat 33,4

baluri (micșorare de 1,5 ori), la 14 zile – 20,9 (micșorare de 2,4 ori) și în finalul monitorizării – 15,2 (micșorare de 3,3 ori).

Dispariția leziunilor și instaurarea remisiunii clinice (efect foarte bun), s-a constatat la 30 (78,9%) de pacienți, respectiv pe loturi: I – 9 (100%); II – 13 (81,3%); III – 8 (61,5%). În 8 (21,1%) cazuri (3 din lotul II și 5 din lotul III), s-a stabilit involuția eritemului cu păstrarea lichenificării discrete în pliurile mari, xeroză moderată pe celelalte zone și prurit sporadic (efect bun).

Examenul obiectiv și relațiile pacienților nu au evidențiat reacții adverse sau complicații în tratamentul local cu Advantan. Este remarcabilă absența efectului trecutului la pacienții asistați cu Advantan pe parcursul a 3 săptămâni.

### Concluzii

Acest studiu, implicând copii cu eczeme atopice de grad ușor până la sever, susține eficiența și siguranța cremei și unguentului Advantan în managementul cutanat atopic. Cu rate ale succesului de 79% vizând dispariția leziunilor și 100% încludând ameliorarea semnificativă, rezultatele au fost compatibile cu cele publicate anterior. Descensuena semnificativă de 3,3 ori a mediei generale SCORAD, în lotul de studiu, obiectivează efectele obținute. Sunt de subliniat rezultatele excelente în formele ușoare și moderate de dermatită atopică. Preparatul Advantan este eficient la copii cu dermatită atopică atât în stadiile acute, cât și în cele cronice, se poate aplica atât pe zone de dimensiuni reduse, cât și pe arii extinse. Fotosirea într-o singură aplicație pe zi este avantajoasă, pe de o parte, din punct de vedere al creșterii complianței pentru pacienți, iar, pe de altă parte, datorită riscului redus pentru efecte nedorite chiar și la tratamente prelungite.

În concluzie, dermatocorticoizii eficient și sigur Advantan este opțiunea optimă de recomandat în tratamentul local al copiilor cu dermatită atopică.

### Bibliografie

1. Davidescu C. Conferința Națională de Dermatologie. București, 2001, p.95.
2. Diaconu J. D. C. et al. Tratat de terapeutică dermatovenerologică. București, 2002, p.375-380.
3. European Task Force on Atopic Dermatitis Severity scoring of Atopic Dermatitis: the SCORAD index // Dermatology, – 1993, – Vol.186, – P.23-31.
4. Mocanu F. I. et al. Congresul VII Național de Dermatologie. București, 1999, p.212.
5. Tauber U. J. Eur. Acad.Dermat.Venerol. 1994;3 (Suppl.1):32-38.
6. Rampini E. Dermatol.Treat. 1992;3 (Suppl.2):27-29.
7. Zaușneț R. P., Keeșkes A., Tauber U. Dermatol.Treat. 1992;3 (Suppl. 2): 3-7.
8. Никулун Н. К., Курников Г. Ю., Клеменова И. А. Вестн. дерматол. 1997; 5:61-62.
9. Чистякова И. А., Хашилова В. И., Авербах Е. А. Вестн. дерматол. 1996; 5:16-17.

Articol înaintat pentru publicație de  
 Reprezentanța SCHERING AG /Germania/ în Republica Moldova  
 Chișinău, str. Statul Țării, 27  
 Tel.: (+373 22) 232732, 232973  
 www.schering.md

## Lucetam în tratamentul recuperator al bolnavilor cu accident vascular cerebral și traumatisme craniocerebrale

O. Pascal, D. Gherman, A. Cicala, A. Feodorovici

Centrul Științifico-Practic de Neurologie și Neurochirurgie  
Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Lucetam in the Rehabilitation Treatment of Post Stroke and Head Injured Patients

The aim of the study was to evaluate the efficacy of daily using the 4,4 - 3,6 g of Lucetam during 3 months in rehabilitation treatment of post stroke and head injured patients. The study subjects included 40 post stroke patients and 30 brain injured patients who were consecutive hospitalized to the neurorehabilitation unit of the Scientific-Practical Center of Neurology and Neurosurgery in 2005. Functional Independence Measure (FIM locomotion) score and 11 criteria of Alzheimer's Disease Assessment Scale were used for the motor and cognitive performance assessment and monitoring during the rehabilitation treatment of examined patients. The study results were compared with control group. The study data showed significant improvement of motor and cognitive functions in post stroke and brain injured patients who used large doses (4,4 - 3,6 g/zi) of Lucetam during 3 month in rehabilitation treatment.

**Key words:** *Lucetam, piracetam*, neurorehabilitation, stroke, brain trauma

### Луцетам в лечении больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и черепно-мозговую травму

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения высоких доз препарата Луцетам (4,4–3,6 г/сут) на протяжении 3-х месяцев при лечении больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и черепно-мозговую травму (ЧМТ). Исследование было проведено на 40 пациентов, перенесших ОНМК, и 30 пациентов, перенесших ЧМТ, госпитализированных в отделение нейрореабилитации Научно-Практического Центра Неврологии и Нейрохирургии. Для мониторингирования двигательных функций использовалась оценочная шкала FIM (раздел движений), когнитивные функции оценивались, применяя 11 критериев шкалы ADAS-cog. Эффективность проводимого лечения сравнивалась с группой контроля. Результаты исследований показали, что применение Луцетама в больших дозах (4,4–3,6 г/сут) на протяжении 3-х месяцев значительно улучшает результаты двигательной и когнитивной реабилитации пациентов с ОНМК и ЧМТ.

**Ключевые слова:** *Луцетам, пирацетам*, нейрореабилитация, острое нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма

### Introducere

În ultimii ani s-a diversificat varietatea preparatelor neurotrope utilizate în practica neurologică. Au apărut grupuri noi de substanțe medicamentoase cu o acțiune variată și complexă asupra sistemului nervos. Din acest grup fac parte și preparatele nootrope care influențează metabolismul cerebral prin ameliorarea aportului de oxigen și nutrițional la nivelul cerebral, sporesc rezistența țesuturilor cerebrale în hipoxie și la acțiunea agenților toxici. La ora actuală, *Piracetamul* reprezintă o substanță nootropă cea mai bine studiată și pe larg utilizată în practica medicală (1, 2, 3).

*Piracetamul* își exercită acțiunile sale asupra SNC prin modularea neurotransmisiei cerebrale, ameliorarea plasticității neuronale, protejarea homeostazei metabolismului neuronal și ameliorarea microcirculației prin proprietățile sale hemoreologice (fără vasodilatație). *Piracetamul* ameliorează funcțiile mentale implicate în procesele cognitive - învățarea, memoria, atenția și starea de conștiență atât la pacienți normali, cât și la cei cu afecțiuni neuropsihice (4, 5).

În ultimii ani continuă să crească interesul medicilor față de *Piracetam* grație cercetărilor multicentrice randomizate care dovedesc eficacitatea și toleranța bună a terapiei cu doze mari ale acestui preparat (6, 7, 8).

Mulți ani la rând, în practica neurologică, au fost utilizate forme perorale ale preparatului *Piracetam* în doze uzuale de

0,2 și 0,4 g, fapt care condiționa anumite inconveniente pentru pacienți, în cazul terapiei cu doze mari și, în consecință, deseori cauza întreruperea acestui tratament.

În prezent, preparatul *Lucetam* este în atenția neurologilor, în primul rând, grație conținutului dozelor mari de *Piracetam*, 0,8 și 1,2 g, în formă de comprimat, și 1g/5ml și 3g/15ml - în fiole; aceasta asigură comoditatea dozajului și utilizării acestui preparat pe o perioadă îndelungată.

**Scopul studiului** a vizat evaluarea eficienței de administrare a preparatului *Lucetam* în doze mari, în tratamentul de recuperare a pacienților cu afecțiuni cerebrovasculare și traumatisme craniocerebrale.

### Material și metode

Studiul a fost realizat pe un lot de 70 de pacienți (38 de bărbați și 32 de femei) internați consecutiv în secția Neurorecuperare a Centrului Științifico-Practic de Neurologie și Neurochirurgie, în perioada anului 2005. În cercetare au fost incluși 40 de bolnavi cu diagnostic de accident vascular cerebral (AVC) supratentorial, în sistemul carotidian, și 30 de bolnavi cu traumatism craniocerebral (TCC), cu vârsta cuprinsă între 56 și 74 de ani. Vechimea maladiei a constituit: 3 săptămâni - 3 luni de la debut. Toți pacienții selectați pentru studiu au prezentat deficite neurologice sub formă de hemipareză, disfazii și tulburări cognitive de grad ușor și de grad mediu.

**Criterii de excludere:**

- afazia motorie sau senzorială severă care afectează grav posibilitatea efectuării examinărilor planificate;
- afectarea gravă a funcțiilor cognitive care împiedică veridicitatea testelor efectuate;
- prezența unei patologii cerebrale nedeterminate.
- pacienții cu afecțiuni renale, luând în considerație faptul că excreția preparatului are loc predominant pe calea renală.

Metodele de cercetare au inclus examenul neurologic, CT/IRM cerebral, scala FIM (secțiune locomotivă) pentru evaluarea funcțiilor motorii, scala ADAS-cog (11 criterii *Alzheimer's Disease Assessment Scale*) pentru evaluarea tulburărilor cognitive (9).

La tratamentul recuperator al pacienților luăți în studiu a fost asociată administrarea preparatului *Lucetam* în doze mari. Doza *Lucetamului*, în primele 10 zile de tratament staționar, a constituit 4,4 g/zi, apoi - 3,6 g/zi, pe o perioadă de 3 luni. Astfel, în primele 10 zile, pacienții administrau 2 comprimate, 1200 mg pe zi și 10 ml (2 g) de *Lucetam* în bolus intravenos, apoi administrarea intravenoasă fiind înlocuită cu un comprimat, 1200 mg. Tratamentul recuperator nemedamentos în secție includea ședințe de kinoterapie, terapie ocupațională, logopedie. Grupul de control I-a constituit 20 de pacienți cu AVC și 10 pacienți cu TCC, comparate cu loturile de bază după durata bolii, sex, vârsta bolnavilor și severitatea disabilităților neurologice. Tratamentul medicamentos al pacienților din lotul martor a inclus administrarea preparatului *Piracetam*, în doză nictemirală uzuală 1,2 g/zi (1 capsulă, 0,4 g de 3 ori /zi) pe o perioadă de 3 luni, tratamentul recuperator nemedamentos fiind comparat cu cel al bolnavilor din lotul de bază.

Pacienții examinați au fost evaluați conform protocolului la spitalizare în secție după: 1 lună, 2 și 3 luni de tratament.

**Rezultate și discuții**

Rezultatele evaluărilor, conform protocolului de studiu, au constatat o dinamică pozitivă privind recuperările neuromotorie și cognitivă ale pacienților din ambele loturi studiate. Performanțele motorii au fost evaluate prin scorul FIM (secțiunea locomotivă) care obiectiv reflectă gradul de independență funcțională a bolnavilor examinați. Analiza statistică a modificărilor scorului FIM, în grupul pacienților post AVC, nu a scos în evidență diferențe statistice semnificative ( $p > 0,05$ ) dintre grupul de bază și lotul martor, în primele 2 luni de tratament. Însă s-a înregistrat o creștere statistic

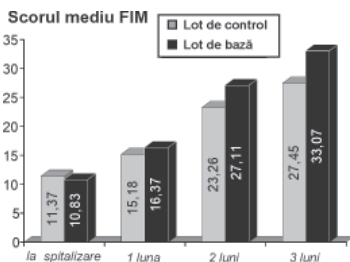


Fig. 1. Evoluția performanțelor motorii la pacienții post AVC, în funcție de durata administrării preparatului *Lucetam*.

**Scorul mediu FIM**

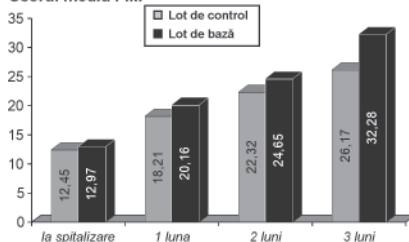


Fig. 2. Evoluția performanțelor motorii la pacienții cu TCC, în funcție de durata administrării preparatului *Lucetam*.

semnificativă a scorului FIM ( $p < 0,01$ ) la a 3-a lună după tratament, în grupul bolnavilor cu post AVC, care au administrat *Lucetam* în doze mari, în comparație cu lotul martor (fig.1). Analiza parametrilor FIM, în lotul de bază a pacienților cu TCC, a constat o creștere veridică ( $p < 0,01$ ) a performanțelor motorii, comparativ cu pacienții din lotul martor, începând cu a 2-a lună de tratament (fig.2).

Datele obținute demonstrează eficacitatea net superioară a recuperării motorii a pacienților cu post AVC și TCC în tratamentul cărora a fost inclus *Lucetam* în doze mari (3,6 g/zi), pe o perioadă de 3 luni.

Tulburările cognitive sunt frecvent întâlnite și, deseori, reprezintă factorul care în cea mai mare măsură reduce calitatea vieții a pacienților post AVC și TCC (3).

Deregările funcțiilor cognitive la pacienții luăți în studiu au fost evaluate și monitorizate pe parcursul tratamentului administrat utilizând cele 11 criterii ale scalei *ADAS-cog* (tabelul 1).

Protocolul studiului funcțiilor cognitive ale bolnavilor examinați a inclus evaluarea următoarelor funcții:

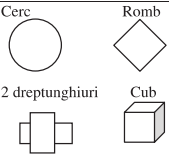
- **Limbajul, afectarea căruia a fost relevată prin sarcinile:**
  - capacitatea de a vorbi;
  - capacitatea de a înțelege;
  - dificultatea în găsirea cuvintelor în timpul vorbirii libere;
  - denumirea obiectelor și degetelor.
- **Memorie și atenție, afectarea căruia a fost relevată prin sarcinile:**
  - reamintirea instrucțiunilor;
  - orientarea, reamintirea cuvintelor;
  - recunoașterea cuvintelor.
- **Praxisul, afectarea căruia a fost relevată prin sarcinile:**
  - praxisul constructiv;
  - praxisul ideator.

Evoluția recuperării cognitive, la pacienții post AVC și TCC, a relevat o ameliorare semnificativă a funcțiilor examinate la sfârșitul tratamentului în grupurile de pacienți care au utilizat doze mari de *Lucetam*, pe o perioadă de 3 luni.

Sarcinile relevante pentru factorul "vorbiere" (capacitatea de a vorbi, capacitatea de a înțelege, dificultatea în găsirea cuvintelor în timpul vorbirii libere, executarea comenzilor și denumirea obiectelor și degetelor) au avut scoruri semnificativ îmbunătățite după 3 luni de tratament cu *Lucetam*, administrat în doze mari, comparativ cu lotul martor atât în grupul pacienților cu post AVC, cât și TCC.

Pentru sarcini ca: reamintirea instrucțiunilor, orientare, reamintirea cuvintelor și recunoașterea cuvintelor, studiul a

Tabelul 1

Scala ADAS – Cog		Scor
CONVERSAȚIE SEMISTRUCTURATĂ	Inteligibilitatea limbajului oral	/5
	Înțelegerea	/5
	Omiterea cuvintelor	/5
MEMORIA	Reamintirea a 10 cuvinte citite de 3 ori înșiruite în ordine diferită	/10
LIMBAJ: denumirea	Denumirea a 12 obiecte concrete și cele 5 degete	/10
ORIENTAREA temporospațială	8 întrebări (dată – loc – oră)	/8
LIMBAJ	Executarea a 5 ordine	/5
PRAXIA IDEATORIE	Plierea unei hârtii, introducerea într-un plic, scrierea adresei și lipirea timbrelor	/5
PRAXIA CONSTRUCTIVĂ		/5
MEMORIA	Recunoașterea a 12 cuvinte citite (2 încercări) dintre 24, prezentate în scris	/12
SCOR TOTAL	0 – 70	/70

demonstrat o scădere semnificativă a scorului mediu pe scala ADAS-cog în grupurile de bază, comparativ cu lotul marmor.

Îmbunătățirea praxiei este relevantă prin scăderea semnificativă a scorurilor pentru sarcinile de praxie constructivă și ideatorie pe scala ADAS-cog la pacienții post AVC și TCC, după 3 luni de tratament cu Lucetam, administrat în doze mari, comparativ cu grupurile de control.

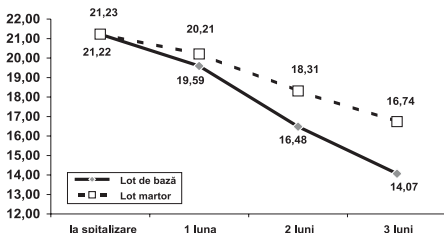


Fig. 3. Scorul mediu total pe scala ADAS – cog la pacienții post AVC.

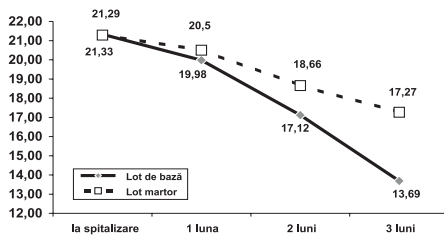


Fig. 4. Scorul mediu total pe scala ADAS – cog la pacienții cu TCC.

Rezultatele studiului au demonstrat ameliorarea statistic semnificativă ( $p < 0,01$ ) a funcțiilor cognitive în lotul de pacienți care au beneficiat de doze mari de administrare a preparatului *Lucetam*, pe o perioadă de 3 luni, comparativ cu lotul marmor (fig. 3, 4).

Toți pacienții incluși în studiu au avut o toleranță bună la administrarea dozelor înalte de *Lucetam*. Doar 3 pacienți au prezentat acuze de insomnie și un nivel sporit de anxietate în orele de seară, ceea ce a fost corijat prin modificarea timpului de administrare a preparatului.

**Concluzii**

1. *Lucetamul* administrat în doze mari (4,4 - 3,6 g/zi), pe o perioadă de 3 luni, la pacienții post AVC și TCC îmbunătățește considerabil rezultatele recuperării motorii.
2. Utilizarea preparatului *Lucetam* conform acestei scheme ameliorează într-un mod semnificativ performanțele cognitive din punct de vedere al memoriei și atenției, îmbunătățind calitatea vieții.
3. Administrarea *Lucetamului*, în perioada de recuperare a bolnavilor cu AVC și TCC, îmbunătățește esențial praxiul constructiv și ideatic, precum contribuie și la creșterea coerenței în vorbire.
4. *Lucetamul* este un medicament sigur, reacțiile adverse sunt puține și ușoare.
5. *Lucetamul* este ușor de administrat, complianța pacienților este foarte bună.

**Bibliografie**

1. Абурашвили Г. Я., Нусс А. И. Фармакология ноотропов. М., 1989, с. 112 – 118.
2. Петров В. Д. Фармакология ноотропов. М., 1989, с. 8 – 19.
3. Lehmann D. et al. Neuropsychopharmacology. 1994, Vol. 10, 3, suppl. 1, p.679.
4. Goulliaev A. N., Senning A. Brain Res. Rev. 1994, Vol. 19, p.180-222.
5. Ackerman P. T. et al. Journal of Learning Disabilities. 1991, Vol. 24, Nr. 9, p. 542-549.
6. Brown P. et al. Movement Disorders. 1993, 8; 1: 63 – 68.
7. Croisile B. et al. Neurology. 1993, Vol.43; 2: 301-305.
8. Ikeda A. et al. Movement Disorders. 1996, Vol. 11; 6: 691-700.
9. Vercelletto M. Rev Neur (Paris), 2002, 158; 8-9: 857-861.

**Oleg Pascal, dr., conferențiar**  
 Șef secție Neurorecuperare, Centrul Științifico-Practic de Neurologie și Neurochirurgie Chișinău, str. Korolenko, 2  
 Tel.: 728391  
 E-mail: opascal@mtc.md

Articol înaintat pentru publicație de Reprezentanța EGIS (Ungaria) în Republica Moldova  
 Chișinău, str. P. Zadnipru, 12/2. Tel./fax: 497497

ARTICOLE DE PROBLEMĂ, SINTEZĂ ȘI PRELEGERI

Transplantarea celulară și osteogeneza reparatorie

P. Ciobanu, V. Nacu, B. Topor, A. Reuțchi, A. Gulpe, A. Crețu

Catedra Chirurgie Operatorie și Anatomic Topografică, USMF "Nicolae Testemițanu"

Cells Transplantation and Reperative Osteogenesis

The purpose of this study was to evaluate the ability of allogeneous embryonic bone marrow cells cultures to stimulate the process of bone regeneration. Experimentally, on rabbits, their ability for ectopic osteogenesis in diffusions chambers located in peritoneal cavity of animals is shown. Also is investigated the bone regenerativ activity of this cells cultures, after implantation in the experimental 1 cm diaphyseal defect in the rabbit radius. Were analyzed the opportunity of the cells cultures use in the cell-replacement therapy on the 96 patients with pseudoarthroses of the long bones.

**Key words:** embryonic bone marrow cells, bone regeneration, pseudoarthrosis

Клеточная трансплантация и репаративный остеогенез

В статье представлены результаты применения эмбриональных аллогенных клеточных культур и процесс регенерации костной ткани. Экспериментально, на животных, показана их способность к эктопическому остеогенезу при культивировании в диффузионных камерах, расположенных в брюшной полости кроликов. Также изучена остеогенная активность клеток при введении их в дефект лучевой кости кролика. Использованы клеточные культуры при лечении ложных суставов трубчатых костей у 96 больных.

**Ключевые слова:** эмбриональные костномозговые клетки, регенерация кости, псевдоартроз

Introducere

Regenerarea fiziologică a osului ca organ decurge, de regulă, în condiții constante și se caracterizează prin reinnoirea permanentă a celulelor, în timp ce regenerarea reparatorie este dependentă, în mare măsură, de factorii care au provocat leziunea (trauma, intoxicația, inflamația etc.) și de necesitatea biologică de a-l reface [4, 5, 7, 10, 11].

Agresiunea asupra țesuturilor provoacă schimbări ale tuturor proceselor care au loc, în mod normal, în organism. De aceea, vorbind despre regenerarea reparatorie, este necesar de subliniat faptul că în zona lezată a organismului, concomitent, se produc și alte procese biologice, inclusiv imunitatea, care este într-o interdependență cu toate schimbările fiziologice și patologice în organism, la care neîntârziat reacționează structurile celulare ale măduvei osoase [1, 2, 5].

Celulele compartimentelor hematopoietic și limfopoietic ale măduvei osoase sunt celule sușe pluripotente și celule adulte eritrocitare, granulocitare, trombocitare, monocitare, limfocitare și plasmatică [2, 6, 10, 11].

Elementele de bază care asigură regenerarea reparatorie în toate țesuturile, cu excepția neuronilor, sunt celulele predecesoare (stromale) cu caracter mezenchimal [5, 11, 13].

În caz de traumatizare a țesutului osos, celulele predecesoare locale dau naștere celulelor osteogene (preosteoblaștilor, condroblaștilor, osteoblaștilor, reticulocitelor, osteocitelor). Structurile celulare și factorii humoralii asigură histogeneza și imunogeneza într-o strânsă interdependență, precum și mențin un echilibru fiziologic al tuturor proceselor vitale în organism [2, 8, 11].

Pentru a optimiza regenerarea reparatorie a osului, există în prezent două grupuri de metode care pot contribui la accelerarea procesului de vindecare a fracturilor și a consecințelor acestora: grupul de metode biologice și grupul de metode mecanice și biofizice. Cercetările privind stimularea osteogenezei reparatorii vizează două tipuri de factori: cu acțiune sistemică și cu acțiune locală, drept consecință a leziunilor și a proceselor imune dereglate [2, 4, 11, 13, 14].

Stimularea efectivă a regenerării reparatorii a osului are loc prin osteoinducție. Metodele biologice au ca bază utilizarea materialelor (proteine cu masă moleculară mică) extrase din țesutul osos uman sau animal, care acționează asupra diferențierii și multiplicării celulare, fiind adevărați reglatori celulari care pot declanșa multiplicarea și diferențierea celulelor mezenchimale nediferențiate. Astfel de factori de creștere sunt: *TGF b* (*Transforming Growth Factor b*); *FGF s* (*Fibroblast Grown Factor s*); *PDGF* (*Platelet – Derived Growth Factors*); *BMPs* (*Bone Morphogenetic Proteins*) etc. [11, 12].

Având în vedere că *BMPs* se conține în oase demineralizate la indivizi maturi, am presupus că astfel de proteine osteoinductive sunt prezente într-o cantitate mai mare în cele embrionare, inclusiv în culturile celulare embrionare alogene (CEOMA) [3, 4, 5, 10].

Material și metode

Acest studiu constă din două eșantioane experimentale: primul – pentru elucidarea activității osteogenice extrascheletale a CEOMA

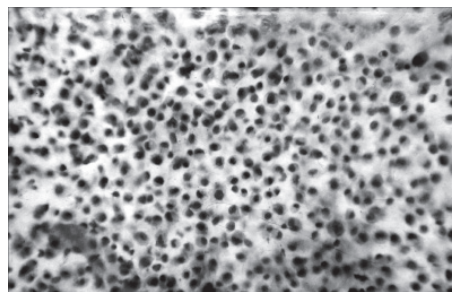


Fig. 1. Celule embrionare osteomedulare alogene (CEOMA) din cultură primară. Colorare: hematoxilin-eozină, x 20.



(fig.1), prin amplasarea camerelor de difuziune în cavitatea peritoneală la iepuri; al doilea – pentru aprecierea activității acestor celule în defectul osului radial, creat experimental.

Primul eșantion e constituit din 10 iepuri la care, în cavitatea peritoneală, prin suturare, au fost fixate pe peretele anterior al cavității abdominale camere de difuziune speciale. La fiecare animal au fost plasate câte 3 – 4 camere, în prealabil inoculându-le CEOMA. Camerele de difuziune, cu diametrul 14 mm, și filtre speciale - HAWG (diametrul porilor 0,45 – 0,9 nm), tip IA OS 4 (SUA) (fig. 2). Animalele au fost sacrificate (prin eutanasiu) la 10, 20, 30 de zile după inoculare, conținutul acestor camere a fost studiat prin metode citologice, histologice și histochimice.

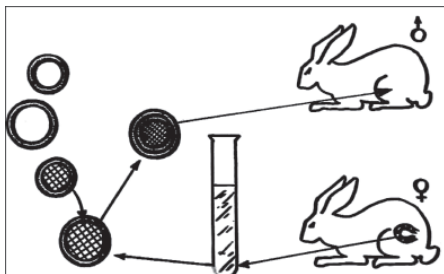


Fig. 2. Schemă. Metodă de obținere a culturilor celulare de organ prin cultivarea în camere de difuziune.

Activitatea osteogenică intrascheletală a fost studiată folosind drept model defectul osului radial la iepuri, de 10 mm, ceea ce constituie 20% din lungimea osului. La efectuarea defectului periostul a fost secționat împreună cu osul și înlăturat, inclusiv a fost deperiostată și suprafața radială a ulnei pe aceeași distanță (fig. 3). Eșantionul a fost constituit din 48 de iepuri, dintre care la 24, în defect, li s-a inoculat cu seringă suspensie de cultură primară CEOMA, iar celorlalți – aceeași cantitate de mediu nutritiv - 199. Estimarea rezultatelor a fost făcută la 14, 30, 45, 60 de zile prin radiografie, prin metodele histotopografică și microscopică.

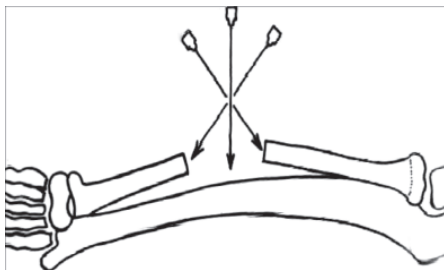


Fig. 3. Schema inoculării celulare în defectul radiusului la iepure.

La pacienți eficacitatea transplantării celulare în pseudartroze a fost apreciată prin teste clinice și radiologice.

### Rezultatele studiului

Studierea conținutului camerelor de difuzie denotă că, la a 10-a zi, celulele inoculate formează noi populații celulare și elemente tisulare (fig. 4), evidențiindu-se trei tipuri. Un tip de celule se caracterizează prin formă rotunjită, mononucleară, cu nucleu masiv care umple celula aproape în întregime, observându-se o fâșie subțire de citoplasmă. Alt tip de celule, care constituie aproape 10% din numărul total de celule, dispune de un nucleu rotund sau oval, cu citoplasmă bine evidențiată. Al treilea tip este reprezentat de celule asemănătoare cu cele precedente, dar cu o structură neomogenă a nucleului. După 20

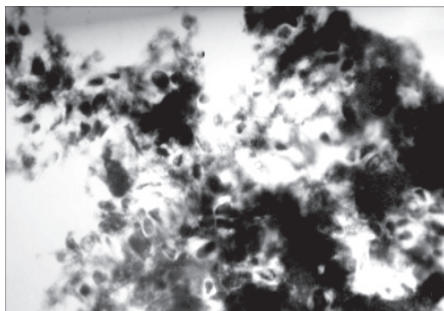


Fig. 4. Populații celulare noi și elemente tisulare, la 10 zile după implantare în camere de difuziune. Colorare: hematoxilină-eozină, x 20.

de zile, majoritatea celulelor capătă un aspect uniform, formă rotunjită, nuclee mari și citoplasmă cantitativ redusă. Aceste celule formează aglomerări celulare, iar spațiile dintre ele sunt suplinite de un conținut amorf. După 30 de zile, în camerele de difuziune, se formează un țesut cu caracter bazofil în care se conturează celule mari, cu nucleu rotunjit sau oval și cu un lizereu îngust al citoplasmiei. Structura celulară și a matricei extracelulare, în regenerat, corespunde structurii țesutului cartilajinos; pe alocuri poate fi observat un os trabecular nou-format (fig. 5). Sediul ectopic al țesutului osos confirmă capacitatea osteoinductorie a CEOMA.

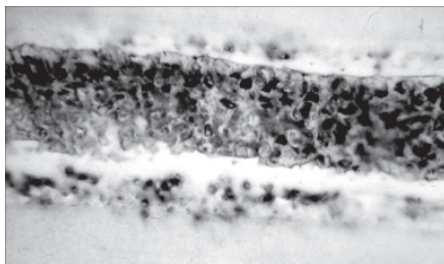
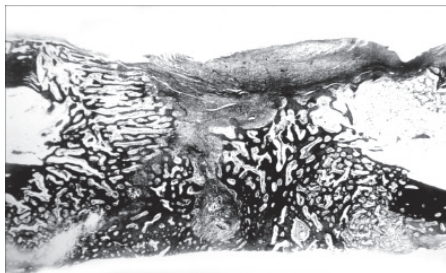


Fig. 5. Regenerat osteocartilajinos în camere de difuziune, la a 30-a zi de la inocularea CEOMA. Colorare: cu TR – roșu rezistent, x 80.



**Fig. 6. Clîșe radiologic. Se evidențiază regeneratul în defectul radiusului, la a 14-a zi după transplantarea CEOMA.**

Eficiența osteoprogenitoare a CEOMA a fost studiată prin inocularea ei în defectul osului radial la iepuri. Radiologic, la a 14-a zi după operație, s-a constatat pe suprafața exterioră a stratului cortical prezența unui calus osos periostal; pe suprafața lamelei corticale a fragmentului proximal s-a detectat un țesut osos nou-format pe suprafața radială a ulnei. În centrul defectului se determină calusul, care umple mai mult de 2/3 ale spațiului interfragmentar (fig. 6). Histotopografic, între fragmentele osului s-a depistat un regenerat fără limite clare, cu densitate scăzută. Histologic, s-a stabilit că defectul era completat cu țesut cartilaginios și fibros, cu trabeculi osoși nou-formați în jurul fragmentelor (fig. 7). În țesutul conjunctiv, care umple defectul dintre fragmentele radiusului, s-a înregistrat o proliferare a celulelor; aici erau prezente focare cu caracter osteoblastic sub formă de trabeculi osoși primari. În unele zone țesutul regenerat avea un caracter condroblastic.

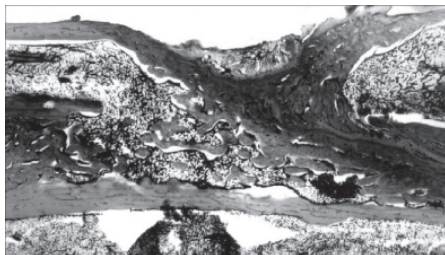


**Fig. 7. Histotopograma regeneratului din defectul radiusului, iepure, la a 14-a zi după operație (eșanționul de bază). Colorare: hematoxină-eozină, x 20.**

În eșanționul martor, la a 14-a zi, s-a constatat pe suprafața exterioră a fragmentelor un calus osos periostal abia vizibil, iar pe partea radială a osului ulnar puteau fi văzute fâșii opace.

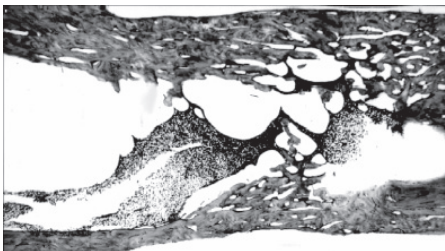
Așadar, s-a stabilit că procesul reparator are loc concomitent pe suprafețele interne ale fragmentelor și în centru, reprezentat în partea de mijloc al defectului de țesut fibrocartilaginios și osteoblast – un început de osificare endcondrală. La animalele din eșanționul martor, între fragmente, s-au depistat reminiscențe de detrit și de țesut granular. Osteoblaști s-au

depistat doar pe suprafețele interne ale fragmentelor osoase. Peste 45 de zile, regeneratul în defectul osului radial rămâne de dimensiuni mici, fără elemente de osificare. Regeneratul se depistează numai pe marginea fragmentelor și parțial pe fața laterală a osului ulnar (fig. 8).



**Fig. 8. Histotopogramă. Defectul radiusului, iepure, după 45 de zile, lotul martor. Colorare: hematoxină-eozină, x 20.**

La a 60-a zi, în eșanționul experimental, atât radiologic cât și histotopografic, se determină nu numai completarea defectului cu țesut osos nou-format, ci și restabilirea organotipică a osului. În centrul regeneratului se vizualizează canalul medular, caracteristic osului radial. Contururile fragmentelor consolidate se deosebesc doar după diferența dintre grosimea stratului cortical, vizualizată pe radiograme și pe histotopograme (fig. 9).



**Fig. 9. Histotopograma regeneratului din defectul radiusului la a 60-zi după operație (lotul de bază). Colorare: hematoxină-eozină, x 20.**

Astfel, se poate constata că, la a 60-a zi, în eșanționul de bază, procesul de consolidare, în general, s-a realizat și osul, trecând fazele de regenerare, a redevenit un organ normal al sistemului locomotor. În același termen postoperatoriu, la animalele din eșanționul martor, s-a constatat că procesele reconstructive au evoluat mai lent decât în eșanționul experimental. Histotopograma pune în evidență un regenerat osos subțire care unește fragmentele osoase între ele, canalul medular fiind închis cu o lamelă de conexiune.

Datele experimentale au servit drept bază pentru implementarea în practica ortopedică a unui remediu nou *Osteostimulinum-C*, omologat de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, care constă din celule embrionare

Tabelul 1

Rezultatele tratamentului pseudartrozelor  
oaselor lungi cu CEOMA

Nr. d/o	Segmentul afectat	Rezultate bune		Fără efect	
		cazuri	%	cazuri	%
1.	Tibia	38	39,58	4	4,16
2.	Femurul	13	13,54	3	3,12
3.	Humerusul	6	6,26	2	2,08
4.	Radiusul și ulna	16	16,57	2	2,08
5.	Alte oase	10	10,42	2	2,08
<b>Total</b>		<b>83</b>	<b>86,46</b>	<b>13</b>	<b>13,54</b>

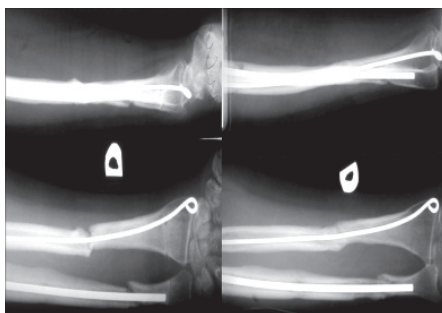


Fig. 11. Pacienta O., 21 de ani:  
a) 8 luni după traumatism. Pseudartroza oaselor antebrațului drept; b) la 3,5 luni după administrarea biopreparatului.

osteomedulare. Preparatul a fost utilizat în tratamentul pacienților cu consolidări lente, pseudartroze de diverse localizări. Drept pseudartroze au fost considerate cazurile, în care consolidarea fragmentelor nu s-a constatat după 2 termene necesare pentru consolidarea osului respectiv (F. Bogdanov).

Rezultatele la distanță, după transplantare celulară embrionară CEOMA, au fost analizate la 96 de pacienți (tab. 1).

Efectul tratamentului pseudartrozelor prin transplantare celulară în mare măsură este dependent și de stabilitatea fragmentelor osoase, care poate fi efectuată cu diferite fixatoare metalice, cât și cu aparate din ghips. O confirmare a celor relatate servesc cazurile clinice prezentate în figurile 10-11.

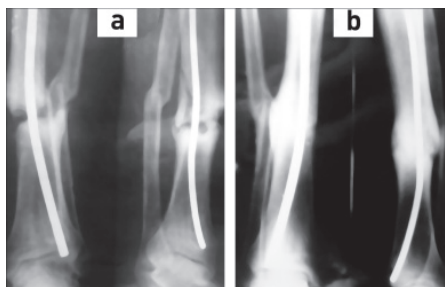


Fig. 10. Pacientul A., 28 de ani.  
Pseudartroza tibiei, 1/3 distală: a) radiogramă inițială; b) la 7,5 luni după transplantare celulară.

Discuții

Transplantarea celulară experimentală la animale și în clinică la bolnavi cu consolidare lentă și pseudartroze ale oaselor tubulare, ne-a permis să constatăm că procesul de osteogeneză reparatorie, radiologic evoluează în trei faze: faza I începe peste 3-4 săptămâni de la inocularea culturii celulare. Ea se manifestă prin resorbția din zona pseudartrozei a țesutului fibros, radiologic manifestându-se prin mărirea spațiului interfragmentar. După ea se urmează faza a doua, cu durata de 1-2 luni, marcată prin formarea țesutului osos nou, de tip endondral, în spațiul

interfragmentar apărut după resorbția țesutului fibros. Faza a treia – faza finală, cu durata de 3 – 4 luni, în unele cazuri cu o durată mai mare, constă în restructurarea țesutului osos nou-format, dependent de gravitatea focarului patologic, dimensiunile osului, tipul pseudartrozei, vârsta bolnavului și tipul de imobilizare utilizat [5, 6, 9].

În final, regeneratul interfragmentar capătă o structură organotipică a osului ca organ, îndeplinește funcția de sprijin, hematopoietică, imunologică locală și generală.

Mecanismul de acțiune, conform viziunii noastre, a celulelor embrionare osteomedulare în osteogeneză reparatorie a oaselor lungi este reprezentat în fig. 12.

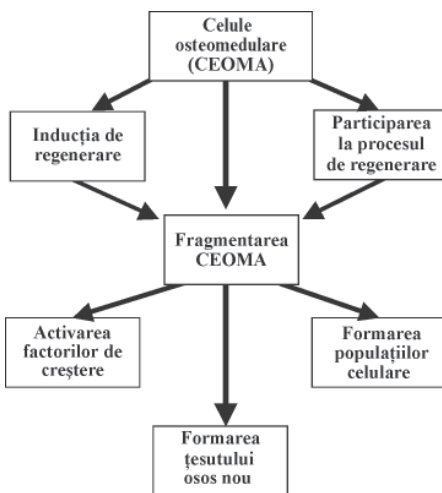


Fig. 12. Mecanismul acțiunii a CEOMA.

### Concluzii

1. Celulele embrionare osteomedulare alogene, fiind cultivate timp de 7-8 zile în camere de difuziune, pot servi drept sursă pentru formarea fibroblaștilor, osteoblaștilor, hondroblaștilor.
2. Aceste celule fiind inoculate în regiunea osului lezată contribuie în mod activ la stimularea osteogenezei reparatorii, constituind un remediu eficient în tratamentul pseudartrozelor aseptice.
3. Totodată, în plan ortopedic, un studiu mai aprofundat necesită metoda de utilizare a celulelor autologice obținute din măduva osoasă, cât și posibilitatea utilizării unor biopreparate combinate pentru suplینirea defectelor oaselor lungi, fapt care impune studii experimentale și clinice ulterioare.

### Bibliografie

1. Ababii I., Ciobanu P., Eșanu N., Topor B., Nacu V. Actualități și perspective în transplantarea celulară. Curierul medical, nr.3 (285), 2005, p. 42 – 47.
2. Ababii I., Șroit I., Gladun E., Ghidirim Gh. Stimularea imunității locale în tratamentul procesului inflamator. Chișinău, 2004, 333 p.
3. Niobanu P., Lavrisheva G. Metodă de stimulare a osteogenezei după Ciobanu P. și Lavrisheva G., Brevet nr. 11693921S, 1984.
4. Ciobanu P. și al. Stimularea osteogenezei prin celule osteomedulare în complicațiile la fracturi. Chișinău, 1989, 200 p.
5. Ciobanu P. Activizarea osteogenezei repartorii prin celule osteomedulare. Dis.drh. în med. Chișinău, 1994, 232 p.
6. Ciobanu P. ș.a.. Procedeu de activizare a osteogenezei reparatorii. Brevet nr. 884, MD, 1997.
7. Ciobanu P. ș.a. Remediul biostimulator. Brevet nr. 1585, MD 2001.
8. Einhorn G. Enhancement of fracture Healing. J. Bone and Joint Surg., 1995, 77-A, p. 940 – 956.
9. Nacu V., Ciobanu P., Topor B. CEOM de prepețită în tratamentul consolidărilor lente și pseudoartrozelor. Conferința a VII-a Națională a ortopezilor-traumatologi din Republica Moldova, Bălți, 2004, p. 69 – 70.
10. Nacu V., Topor B., Borovic E., Zelenschi V., Buldumac V., Gudumac V., Nacu L. Referitor la celulele mezenchimale stem. Analele Științifice USMF "Nicolae Testemițanu", 2003, vol. I, p. 74 – 79.
11. Owen M., Fridenstein A. Stromal stem cells: marrow – derived osteogenic precursors. Cells and molecular biology of vertebrate hard tissues. Proceedings of a Symposium held at the Ciba Foundation, London, 1987, oct. 13 – 15.
12. Panait Gh. și al. Mineralizarea biologică a osului. București, 1977.
13. Urist M. New Bone formation induced in postfetal life by Morphogenetic protein. Mechanism of Growth Control. Springfield, 1981, p. 406 – 438.
14. Фриденштейн А. И., Лалыгина К. С. Индукция костной ткани и остеогенные клетки предшественники, 1973, с. 30 – 63.

**Viorel Nacu, dr., conferențiar**

USMF "Nicolae Testemițanu"

Catedra Chirurgie Operatorie și Anatomie Topografică

Chișinău, Ștefan cel Mare, 192

Tel.: 205242, 227782

E-mail: nacuv@mail.md

Recepționat 12.06.2005

## Pancreatita acută la copii

I. Mihu

Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, Chișinău

### Acute Pancreatitis in Children

Acute pancreatitis in children is one of most serious problems of pediatric gastrology. In clinical practice the most prominent symptoms are abdominal pain, nausea, vomiting and hyperthermia. A classic sign is the increase of amylase, but it is not unique to the condition. An important sign is pancreatic lipase, observed in 70-75% of the cases, with 99% specificity. To determine the therapeutic strategy a study of the ions concentrations is necessary. In the treatment program fasting is obligatory, supplemented by pain relieving therapy, as well as by the correction of disorders of the hydro-electrolyte exchange and the prevention of complications from infection. In 40% of the patients the progression of acute pancreatitis is favorable and treatment is not necessary, excluding fasting. In 45% of the children, however, this measure must be supplemented by the correction of the hydro-electrolyte metabolism. These measures can result in improvement in 3-4 days and recovery after 7 days. Confinement in an intensive care unit and continued observation is necessary for 14% of the children. In contrast to the incidence of this condition in adults, mortality rarely occurs.

**Keywords:** acute pancreatitis, children

### Острый панкреатит у детей

Острый панкреатит у детей были и остаются одной из наиболее актуальных проблем педиатрической гастроэнтерологии. Речь идет о том, что, в отличие от взрослых, у детей наиболее частой причиной панкреатита является травма живота; следующими по значению факторами являются интоксикация, инфекции и метаболические причины. В клинической картине доминируют боли в животе, тошнота, рвота и лихорадка. Амилаземия остается классическим диагностическим параметром, но не единственным, особенно с учетом панкреатической липазы, которая играет роль у 70 – 75% пациентов и отличается специфичностью в 99% случаев. Для определения стратегии лечения важным является исследование ионограммы. В плане лечения пищевая разгрузка является обязательной, дополняемая мерами, направленными на устранение болей, коррекцию водно-электролитных нарушений и предупреждение инфекционных осложнений. Течение острого панкреатита у детей в 40% случаев является благоприятным, лечение не требуется, за исключением пищевоарительной разгрузки, хотя у 45% детей необходимо применение дополнительных мер таких, как устранение электролитных и водно-солевых нарушений. Эти меры приводят к улучшению состояния пациентов в течение 3 – 4 дней и к их выздоровлению – через 7 дней. Непрерывный контроль жизненных функций и наблюдение в условиях реанимации необходимо у 14% детей; смертность, в отличие от взрослых пациентов, близка к нулю.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, дети, клиническое течение

**Definiție.** Pancreatita acută este un ansamblu de leziuni inflamatorii ale glandei pancreatice și eventual al țesutului peripancreatic, generate de un proces de autodigestie.

**Epidemiologie.** Pancreatita acută denotă o frecvență de 75-78% din totalul pancreatitelor, apare începând cu vârsta de 7 luni și comportă 2 picuri de frecvență – unul în jurul vârstei de 5 ani și altul – în adolescență [1, 2, 3].

**Clasificarea** pancreatitelor în pediatrie nu este unanim acceptată, totuși, cele mai dese referiri au la bază clasificarea Marseille-Rome, pe larg practică la maturi. Această clasificare se bazează pe noțiuni anatomice și distinge pancreatite acute și cronice.

**Etiologie.** Factorii cauzali, capabili să inducă leziuni acute ale pancreasului, sunt multipli și diferă de cei întâlniți la adulți.

**Factorul traumatic** este înregistrat la 20-30% din pacienți, el prezintă prima cauză a pancreatitei acute la copii. Pentru diferite vârste caracterul acestuia variază, însă cele mai comune se consideră căderile accidentale (căderea de pe bicicletă, din copac etc.), violența corporală (copilul maltrat de către semenii, părinți etc.). La fel, nu se exclude și traumatismul iatrogen (postoperatoriu, colangiopancreatografie endoscopică retrogradă etc.) care intervin cu o rată de circa 6% din totalul pancreatitelor acute [2, 4, 5].

**Factorul toxic**, cu toate că este dificil de precizat, prezintă în 18-20% din cazuri. Mai comune pentru copii sunt toxinele alimentare, dar se implică pe larg și cele medicamentoase. Din medicamentele cu potențial pancreatotrop se pot menționa: corticosteroizii, acidul valproic, tetraciclina, eritromicina, sulfamidele, cimetidină, nitrofurane, azatioprină etc. Acțiunea toxică a alcoolului este incontestabilă pentru inducerea schimbărilor acute în pancreas, dar acest factor intervine mai mult la prepuberi și adolescenți [1, 3].

**Factorul infecțios** este o cauză clasică a pancreatitelor acute la copil în 14-16% din cazuri. Din agenții infecțioși virali, care pot implica modificări acute în țesutul glandular al pancreasului, se menționează: virusul urlean, rujeolic, ruheolic, varicelo-zosterian, *Echo*, *Coxsake*, *Epstein Barr*, citomegalic, virusurile gripale, hepatice (A, B, C); din cei bacterieni – *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella*, *Salmonella typh*, tuberculoza mileră etc.; din miceli – *Candida albicans*, actinomicoze; din cei parazitari – *Ascaris lumbricoides*, *Clonorchis sinensis*. Și totuși, se opinează că recunoașterea de către specialiști a modificărilor glandulare acute din pancreas, pe fundalul sindromului de intoxicație generală în infecțiile acute, adesea sunt trecute cu vederea [2, 5, 6].

**Factorul metabolic** este important pentru vârsta de copil și se manifestă prin: sindromul de malabsorbție care induce modificări pancreato-necrotice, hiperlipidemie, hiperparatiroidism, fibroză chistică, deficit de a<sub>1</sub>-antitripsină, mucoviscidoză, deficit de apolipoproteină C II, insuficiență renală, sindromul uremic-hemolitic etc. [1, 5, 6].

**Factorii obstructivi** (mecanici) sunt reprezentați de: malformațiile biliare sau biliopancreatice (pancreas divizat - 2,5%), hipertonia sfincterului Oddi, migrarea larvelor de ascariți, colecistită calculoasă (1%), diverticulul vaterian, strictura ductului pancreatic, coledococel și doar excepțional o stenoză cicatricială a canalului pancreatic poate fi responsabilă de pancreatită acută.

**Factorii neuroreflexori** intervin prin iritații locale reflexe în afecțiunile coledocului și papilei sau prin iritații la distanță, cum ar fi în pancreatita acută din traumatismele craniene [1, 5].

Factorii autoimuni (vasculari), prin maladiile de sistem, complică pancreatita acută venind pe poziția a II-a în determinismul pancreatitelor acute la copiii din țările industriale dezvoltate. Dintre acestea ar fi de menționat lupusul eritematos sistemic, sindromul Rey, purpura reumatoidă, maladia Kawasaki, purpura Henoch-Schönlein, lupusul eritematos sistemic etc. [1, 2, 3, 6].

Este important că, totuși, la copii, în 20-28% din cazuri cu toate investigațiile efectuate nu se poate găsi nici o cauză, acestea sunt numite pancreatite acute idiopatice. Dar, totodată, frecvența recidivelor și pseudochisturilor din acest grup sugerează în majoritate că astfel de pancreatite acute prezintă, de fapt, pancreatite cronice în debut [4, 7].

**Patogenie.** Mecanismele pancreatitei acute, la copii, nu sunt unanim acceptate. În condiții fiziologice 99,9% din enzimele sintetizate în acini pancreatici sunt eliminate spre duoden pentru a digera proteinele (tripsina, elastaza și carboxipeptidaza A și B), lipidele (lipaza, colesterolesteraza, fosfolipaza A<sub>2</sub>) și glucidele (alfa-amilazele) în complexe ușor absorbabile din intestinul subțire și numai o fracțiune minimă de 0,1% retrodifuzează în lichidul extracelular și ajunge în plasmă determinându-și nivelul seric [1, 2, 3]. În duoden, sub acțiunea enterochinazei din mucoasă, tripsinogenul eliberat este convertit în tripsină care, după modelul cascadei, activează majoritatea enzimelor implicate în digestia intraluminală.

Totodată, enzimele pancreatice, având potențial proteolitic și lipolitic, prezintă pericol pentru însăși celulele, care le produc și cele ale epitelului ductal, care le transportă spre duoden. De aceea fiziologic sunt prevăzute câteva mecanisme ce previn autodigestia glandulară și canaliculară. Astfel, enzimele proteolitice sunt sintetizate sub forma proenzimelor neactive, devenind potențial active doar în duoden, iar cele lipolitice, cu toate că sunt eliberate în formă activă, nu pot scinda lipidele membranare ale celulelor pancreatice pentru că activitatea lor cere prezența sărurilor biliare. În afară de aceasta, enzimele secretate de către glandă nu numai că sunt secretate sub formă inactivă, dar sunt acoperite și de membrane care le separă secreția de citoplasmă, iar secreția enzimelor potențial periculoase concomitent este însoțită de producerea unui șir de inhibitori proteazici. Ruperea unuia din aceste mecanisme constituie cauza apariției edemului, inflamației și necrozei glandei [2, 3, 5].

Factorii etiologici care produc leziunile pancreatice pot iniția fenomenul de autodigestie, prin activarea intrapancreatică a tripsinei care, direct sau prin intermediul chimotripsinei, având proprietăți proteolitice, generează necroză tisulară; chimotripsina, la rândul ei, activează tripsina, iar aceasta – elastaza cu acțiune asupra structurilor tisulare, generând fenomene hemoragice. Elastaza activează și kalcecreinogenul care, prin intermediul bradikininei și kalcecreinei, induce vasodilatație și edem. Tripsina activează și fosfolipaza A cu acțiune asupra lizocitinelor, care declanșează necroza tisulară, iar lipaza rupe legăturile trigliceride cu instalarea necrozei grăsoase. Acesta este mecanismul *autodigestiei intrapancreatice* [2, 3, 5].

Mecanismele de constituire a autodigestiei pancreatice sunt în funcție de factorii etiologici. Astfel, factorul traumatic este responsabil de dezintegrarea celulară cu scurgerea sucului pancreatic în interiorul glandei și activarea mediatorilor inflamatori, factorul infecțios are acțiune pancreatotropă directă [3, 5].

Afectarea pancreasului prin mecanisme obstructive la copii, în baza repartiției diferite a factorilor etiologici, nu este atât de



comună. Dar considerând frecvența elevată printre populația pediatrică a infestațiilor intestinale și inadapțării lor psihoneurologice, care împiedică pasajul liber al sucului pancreatic în duoden, acest mecanism prezintă interes. Prezentarea mecanismului de obstruare a ductului pancreatic comun, în cadrul procesului de migrare a ascariilor nu este dificilă. Aceștia odată pătrunzând în lumenul acestui canal, blochează scurgerea liberă a sucului pancreatic în duoden și măresc presiunea intracaniculară a pancreasului, care la rândul ei, duce la compresie vasculară cu majorarea permeabilității vaselor sangvine, edem și inevitabil activarea intraglandulară a fermenților pancreatici care determină *autodigestie* [5, 6, 7, 8]. Prin mecanismul neuroreflector intervin și schimbările de tonus atât din partea sfincterului Oddi, cât și din partea canaliculelor pancreatice. Devine patologică nu doar majorarea, ci și micșorarea tonusului acestui sfincter, în prima situație este împiedicată scurgerea liberă a sucului pancreatic, iar în situația când sfincterul se relaxează, abundența bilei face posibilă pătrunderea ei în canalul pancreatic activând astfel proenzimele intracaniculare și generând *autodigestie* [5].

În prezent se admite ipoteza conform căreia membranele granulelor zimogene își măresc permeabilitatea pentru proenzime permițând interacțiunea acestora cu hidrolazele lizozomale din celulele acinare ale pancreasului. Anumite cantități de zimogene activate pot fi neutralizate de către inhibitorii hidrolazici, dar în situația când aceștia sunt limitați sau inactivi, tripsina activată depășește apărarea locală a glandei activând intrapancreatic alte noi enzime, care completează procesul de *autodigestie pancreatică*. Mecanismele prin care factorii etiologici modifică permeabilitatea membranelor pentru zimogeni și micșorează echipamentul inhibitorilor hidrolazici nu sunt cunoscute, deși se admite că inhibitorii pancreatici ar face parte din membrana zimogenă și, prin urmare, limitarea producerii de inhibitori mărește permeabilitatea pentru proenzime, și invers [1, 2, 3, 5].

**Morfopatologie.** *Macroscopic* pancreasul este mărit în volum, are consistență crescută, culoare roșie și apare marmorat sau cenușiu, cu pete de steato-necroză. Se pot evidenția multiple hematoame localizate în regiunea cefalică. În formele severe, marele epiplon și ansele intestinale sunt congestionate, iar în cavitatea peritoneală se poate evidenția un lichid serosangvinolent [1, 2].

La examenul *microscopic* cel mai des se pun în evidență afectarea epitelului canalicular, cel al acinelor glandulare sau interstițiului glandei. În forme moderate, inflamația nu depășește stadiul de edem și necroză grăsoasă. Apar leziuni de tipul inflamator exsudativ, cu edem difuz al tramei conjunctivo-vasculare perilobulare, cu vase lobulare dilatate și infiltrat celular moderat. În stadiile severe se pot decela leziuni distrofice ale celulelor acinoase cu necroză, vasodilatație, extravazare hematinică, leziuni trombotice, hemoragice și de citosteatonecroză la care se asociază și infecția [2, 3].

Necroza hemoragică, din formele severe și cea grăsoasă din formele moderate, este cauza unor colecții de suc pancreatic, sânge și fragmente tisulare care difundează în spațiul peripancreatic. Aceste colecții pot dispărea spontan, se pot infecta sau pot persista cu formare de pseudochisturi necrotice limitate de organele învecinate și de fibroză. Răspândirea leziunilor din cadrul pancreatitelor acute este foarte variabilă. Colecțiile lichide "agresive" pot traversa diafragma, pot leza plămânii și mediastinul sau pot crea fistule [3, 5, 6].

La copil, pancreatita acută poate surveni pe un organ sănătos sau care are leziuni prealabile (pancreatita cronică, în special).

**Tabloul clinic.** Debutul pancreatitei acute, de regulă, este brusc, într-o stare de plină sănătate după acțiunea factorului etiologic. Tabloul clinic este dominat de durere abdominală care se asociază cu vărsături, grețuri și uneori stare febrilă sau subfebrilă. *Durerea abdominală* prezintă la 90-95% din copii, ea variază de la disconfort epigastric la dureri de intensitate severă de tip colicativ sau intermitent, localizate în epigastru, periombilical, în hipocondriul stâng sau răspândite difuz pe întreg abdomenul superior având caracter clasic de "durere în bară" sau "dureri în cingătoare". Durerea este constantă, cedează cu greu la analgeice, poate fi ameliorată de poziționarea șezândă sau anteflexie și exacerbată de alimentație.

*Vărsăturile*, prezente în peste 60% din cazuri, se întâlnesc mai ales în faza de debut, după frecvența ele constituie cel de al doilea simptom. Vărsăturile nu aduc ameliorarea durerii, uneori au caracter bilios și pot fi substituite doar prin eforturi de vomă, fără eliberarea conținutului gastric.

*Grețurile* sunt insistente, dar după frecvența cedează vărsăturilor și uneori sunt acuzate ca disconfort epigastric sau ca durere.

*Febra sau puseuri subfebrile* apar la 50% din copii și nu se însoțesc în caveza tip de curbă febrilă.

Mai puțin specifice (5%) pentru o pancreatită acută se consideră icterul, hipotensiunea arterială, tulburări de conștiință, iar în 3,4% din cazuri tabloul clinic al copilului cu pancreatită acută poate fi asimptomatic.

**Starea generală** se agravează rapid, unii copii din cauza durerii sunt agitați, alții, însă, sunt apatici și plaxivi.

La **examenul obiectiv** tegumentele sunt palide, reci (în colaps), uneori acoperite de transpirații abundente. În prezența ascitei, pe tegumentele peretelui abdominal anterior pot fi vizualizate echimoze în diferit stadiu de evoluție – de la nuanțe albastro-roșiatice până la brun-verzuie, localizate preponderent pe flancul stâng (semnul *Grey-Turner*) sau paraombilical (semnul *Cullen*).

Palparea abdomenului denotă sensibilitate dureroasă localizată sau difuză, percuzia abdomenului poate releva timpanism, rareori la auscultația abdomenului poate fi stabilit fenomenul de *abdomen mut* (lipsa zgomotelor intestinale).

**Diagnosticul.** *Examenul sumar al sângelui* în 40% din cazuri prezintă leucocitoză cu neutrofilie (circa 80%) și limfopenie lejeră. Leucocitoza apare în perioada de debut și dispăre provizoriu în caz de evoluție favorabilă. Însă, în situația, când persistă, ea denotă un semn de gravitate. Hematocritul este mărit în formele care evoluează cu vome abundente, iar creșterea VSH este înconstanță.

### Teste biochimice

**Amilaza serică** (amilazemia) crescută este parametrul clasic pentru diagnostic, deși L din pancreatitele acute evoluează fără hiperamilazemie. Ea apare din prima zi a leziunilor și se menține aproximativ 3-4 zile, iar în cazul când depășește aceste limite evoluează spre pseudochist. Totodată, hiperamilazemia nu însoțește doar schimbările cu caracter acut din pancreas, ea este prezentă și în alte leziuni acute extrapancreatice: ulcerul acut, ocluzia intestinală, colecistita acută, ca și după administrarea de cortizon, diuretice tiazidice etc. [10, 12].

Normalizarea precoce sau micșorarea indicilor amilazemiei în majoritatea cazurilor exprimă remisiunea procesului inflamator, uneori însă este semnul necrozei pancreatice cu reducerea sintezei enzimaticice.



**Amilaza urinei** (amilazuria) crește comparativ cu amilazemia de 3 ori, se restabilește mai lent, timp de 1-2 săptămâni, dar în cazul când persistă la câteva zile după revenirea la normal a amilazemiei reprezintă o confirmare de diagnostic [10, 12].

**Lipaza serică** (lipazemia) crescută începând cu a 2-a zi de boală (hiperlipazemia) însoțește 70-75% din cazuri, comportă o specificitate de circa 99% și se menține circa 2 săptămâni după normalizarea amilazemiei. Există însă un șir de alte maladii, care pot evolua cu hiperlipazemie (colecistită acută, ulcer duodenal, infarctul mezenteric etc.) [9, 12].

**Lipaza urinei** (lipazuria) nu are valoare diagnostică concludentă [9, 12].

**Tripsina serică** (tripsinemia) se consideră ferment pancreatic mai specific comparativ lipazemiei și amilazemiei, dar poate fi detectat doar prin metode radioimune, care nu sunt pe larg accesibile.

**Ionograma** este nespecifică și reflectă în a 2-3-a zi de la debut o hipocalcemie dependentă de severitatea pierderilor hidroelectrolitice prin vomă sau, mai rar, prin diaree. Se asociază, la fel, hiponatriemie cu hiposau hipercalemie.

Mai poate fi asociată hipertrigliceridemie sau hiperparatiroidemie.

**Ecografia abdominală** se consideră examenul-cheie pentru diagnosticul pancreatitei acute sugerat de pancreasul mărit în volum, contur șters, majorarea ecogenității, care pot anticipa manifestările clinice și persistă după abolire. Uneori vizualizarea pancreasului este dificilă din cauza meteorismului. În posibilitățile ecografice este și punerea în evidență a ascitei și a anomalilor biliare asociate (sau nu) pseudochisturilor [6, 7, 8].

**Tomografia computerizată** are posibilități diagnostice mai relevante punând în evidență nu numai doar mărirea glandei, atenuarea conturilor ei, dar vizualizează și zonele de necroză. Metoda, de asemenea, poate indica prezența pseudochisturilor, colecțiilor lichidiene etc. În cazul pancreatitelor ușoare, metoda poate pune în evidență un pancreas fără schimbări structurale la L' din pacienți.

**Examenul radiologic simplu** este puțin evocator, el, prin semne indirecte, la 30% din examinați pune în evidență prezența ansei „de gardă” sau ansei „santinela” (distensia gazoasă a unei anse intestinale). La fel, poate fi util semnul *colonului amputat* manifestat prin dilatarea gazoasă a colonului transvers și colabarea colonului ascendent. Prezența calcificatelor indică un puseu acut al unei pancreatite cronice. Această explorare cedează după informativitate și la copii nu prezintă interes diagnostic.

**Tomodensimetria și rezonanța magnetică** și-au rezervat un loc mic în pancreatita acută, iar *colecistopancreatografia retrogradă* este contraindicată [6, 10, 11].

**Diagnosticul pozitiv** este sugerat de datele anamnestice (traumatism, infecție, intoxicație etc.), durerile abdominale, vărsături, grețuri asociate uneori cu febră sau puseuri febrile; la fel, de datele paraclinice manifestate prin mărirea volumului și ecogenității pancreasului, hiperamilazemie, hiperlipazemie asociate uneori cu leucocitoză și dereglări hidroelectrolitice.

**Diagnosticul diferențial** impune excluderea afecțiunilor care evoluează cu durere abdominală acută.

*Apendicita acută* evoluează clasic cu dureri în fosa iliacă dreaptă, cu leucocitoză progresivă, fără hiperamilazemie sau semne ecografice evocatorii.

În *ocluzia intestinală* durerile nu au caracter continuu, iar la examenul radiologic lesne pot fi puse în evidență niveluri intestinale hidroaerice.

*Ulcerul duodenal* poate fi suspectat prin anamnezic ulceros și confirmat prin examinare endoscopică.

*Litiaza biliară*, fiind rară la copil, totuși poate fi cauza unei pancreatite acute, diferențiate în baza examenului ecografic.

*Infarctul mezenteric* repetă în mult manifestările clinice ale pancreatitei acute, însă, în afară de aceasta, se asociază cu diaree sangvinolentă, cauzată de arteriita mezenterică superioară, stabilită prin arteriografia mezenterică.

Insuficiența renală este însoțită de elevarea majorității fermentilor pancreatici datorită perturbării clearance-ului acestora, circumstanță care face dificilă diferențierea abdominală și hiperamilazemiei la astfel de pacienți.

**Tratamentul pancreatitelor acute** diferă în funcție de gravitate. Majoritatea indicilor de gravitate au fost elaborați cu referință pentru adulți, însă aceștia nu sunt aplicabili la copii pentru că, în tratamentul pancreatitelor acute, vârsta este un factor care contează, iar parametri biologici rezervați nu au fost evaluați pe acest teren. Grație multitudinii factorilor etiologici și a formelor clinice, tratamentul pancreatitei acute la copil poartă caracter individualizat, nu poate fi standardizat și vizează câteva principii.

**Tratamentul formelor moderate.** În această formă este important de a controla și de a menține echilibrul hidroelectrolitic prin perfuzii periferice și supraveghere clinico-biologică adecvată pentru a nu rata debutul unei forme severe. Dacă în fiecare caz, până nu demult, se recomanda sistarea alimentației perorale, administrarea de H<sub>2</sub>-blocatori și punerea în repaus a pancreasului prin aspirație nazo-gastrică sistematică, acum acestea nu se mai consideră raționale. Reînceperea alimentației se pare posibilă deja când au dispărut durerile abdominale și hiperamilazemia. Tipul de alimentare cu lichide, solide sau semisolide încă nu este clar stabilit.

**Tratamentul formelor severe** este de preferință în unitățile de reanimare pediatrică. În fiecare caz situațiile trebuie percepute și tratate independent. Colapsul justifică instalarea unui abord venos central pentru controlul și menținerea unei presiuni venoase. Poate fi justificată și utilizarea medicației dopaminice. Hipoxia va necesita ventilație pulmonară asistată cu intubare traheală. Lupta cu durerea este un moment important, dacă se consideră variațiile posibile ale intensității acesteia. Spasmoliticele și procaina pot fi utile, iar administrarea de meperidină este deseori necesară.

Menținerea unui statut nutrițional satisfăcător trebuie să fie o grijă permanentă, iar complicațiile metabolice ca hipercalcemia, hipocalcemia, hipomagneziemia cer corijare preventivă. Se administrează perfuzii endovenoase cu soluții glucozate și hidroelectrolitice în funcție de parametrii ionogramii serice. O atenție deosebită trebuie acordată combaterii șocului, prin administrare de soluții macromoleculare perfuzabile. În cazurile severe, în care se asociază fenomene de coagulare intravasculară diseminată, se administrează heparină, continuu sau în 6 prize zilnice. Antibioterapia are rolul de a preveni procesele supurative. Se recurge la asocieri de antibiotice. Corticoterapia este discutabilă. După ameliorarea tabloului clinic se începe alimentația pe cale orală. Pe toată durata evoluției bolii, trebuie monitorizate funcțiile vitale: de respirație, de circulație, funcția renală și cea neurologică etc.

**Tratamentul chirurgical** în pancreatita acută la copii la moment este mai bine definit, astfel încât el prezintă o intenție curativă de a doua linie și nu este planificat înaintea tratamentului

conservator, dar se poate practica în orice fază a bolii, dacă evoluția cazului o impune. Operația poate fi indicată în litiază biliară asociată pancreatitei acute, în anomalii anatomice, în abcese, pseudochisturi, sau dacă există dubii diagnostice asupra altei intervenții chirurgicale urgente. În funcție de cauză, se recurge la: pancreatctomie parțială (în prezența unor pseudochisturi necrotice), sfincteroplastie (în malformațiile sfincterului Oddi) etc. În ultimii ani indicație mai frecventă pentru tratamentul chirurgical în pancreatitele acute la copii sunt pseudochisturile [6, 12].

**Evoluția pancreatitei acute la copii** în 40% din cazuri este favorabilă, afecțiunea nu necesită tratament, fiind util doar repausul digestiv, iar la 45% din copii repausul digestiv trebuie asociat normalizării echilibrului electrolitic și hidrosalin, ameliorarea fiind posibilă în 3-4 zile cu însănoțoșire către a 7-a zi. Supraveghere continuă a funcțiilor vitale în serviciile specializate de reanimare necesită 14% din copii, iar în 1,0-3,5% din cazuri pancreatita acută finisează prin deces.

**Complicațiile** sunt observate în 30% din cazuri și se pot instala chiar de la debutul bolii, în primele zile ale acesteia, sau la câteva săptămâni. Se disting complicații de ordin general: stare de șoc (4,4%), diabet zaharat tranzitoriu (3,5%), insuficiență renală (1%) și complicații locale: pseudochist pancreatic (20%), sechestrul pancreatic, abces pancreatic, hemoragii pancreatice, peritonită seroasă, fistule pancreatice (2%) [5, 6, 7].

#### Complicații generale

**Dezechilibrile hidroelectrolitice și acidobazice** nu sunt constante, dar sunt posibile în formele ce evoluează cu vomă. Au gravitate diferită și pot fi responsabile uneori de stările de șoc.

**Starea de șoc** însoțește 4,4% din cazuri de pancreatită acută la copil și se dezvoltă, în special, în forme care evoluează cu vomă și deshidratare. În 1% din cazuri, este asociată cu **insuficiența renală acută** de rând cu care se prezintă drept complicații grave responsabile în jumătate din cazurile de deces.

**Ascita** rezultă din iritația peritonului de către proenzimele pancreatice activate. În cazul când se produce ruperea ductului pancreatic central, ascita este rezistentă.

**Diabetul zaharat tranzitoriu** se datorează implicării celulelor endocrine producătoare de insulină. Acest fenomen este reversibil și tranzitoriu, dar puseurile frecvente pot ataca ireversibil glanda.

**Complicațiile locale** sunt prezentate de sechestrul pancreatic, pseudochistul pancreatic, abcesul pancreatic, hemoragiile pancreatice, tromboze și necroză [6].

**Sechestrul pancreatic** apare în a 2-a săptămână de la debutul pancreatitei acute și este îndreptat spre izolarea zonei necrozate de restul glandei. Această complicație poartă caracter evolutiv – crește pe măsura evoluției schimbărilor morfologice, eliberării și activării continue de enzime și substanțe toxice, iar uneori focarul în cauză se poate infecta [6, 7, 8].

**Pseudochistul pancreatic** apare în 12-20% din cazuri după 2-3 săptămâni de la debutul pancreatitei acute și prezintă o colecție de suc pancreatic, țesut necrozat și sânge, care comunică cu canalele excretorii pancreatice și care sediu sediu atât intra- cât și extrapancreatic. Pseudochistul nu are perete tapetat cu epiteliul propriu chistului, el este înconjurat cu țesut de granulație, țesut fibros sau necrozat. La rândul lui, se poate complica prin infectare, ruptură, hemoragie sau poate comprima organele adiacente [6, 7, 8].

**Abcesul pancreatic** apare la 3-6 săptămâni de la debutul pancreatitei acute și reprezintă o colecție purulentă localizată

în interiorul pancreasului sau în jurul acestuia. Apariția sa se datorează infectării unui sechestrului sau unui pseudochist care, în lipsa tratamentului, duce la deces. Abcesul pancreatic poate fi unic sau pot exista abcese multiple care confluează [6, 7, 8].

**Hemoragiile pancreatice** și digestive variază în funcție de gravitatea leziunilor și de cele mai dese ori sunt cauzate erodărilor din jurul zonelor necrozate cu toate că în cazurile grave, în special, cele care evoluează cu stare de șoc și insuficiență renală, intervin mai multe mecanisme: leziuni vasculare prin digestie enzimatică, coagulare intravasculară diseminată, ulceratii digestive, tromboză etc. [6, 8].

**Fistulele pancreatice** reprezintă o canalizare a colecțiilor intrapancreatice sau a focarelor de necroză într-un organ din vecinătate: stomac, colon, jejun, vezicula biliară [6, 7, 8].

**Stenoza canalului Wirsung** este excepțională la copii și se produce când procesul de necroză implică și acest canal, care după stingerea puseului acut se poate cicatriza, dând stenoză, ulterior ea singură fiind responsabilă de o pancreatită cronică obstructivă ascendentă [8].

**Pronostic.** La îndepărtarea factorului etiologic și prevenția posibilelor complicații, pancreatita acută este reversibilă în ceea ce privește tabloul clinic, funcțional și morfologic. Dezvoltarea unei pancreatite cronice "postacută", la copii, este rară, dar totuși, posibilă.

#### Bibliografie

1. Witt H., Luck W., Becker M. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. *JAMA*, 2001, Jun 6; 285 (21): 2716-2717.
2. Witt H., Luck W., Hennies H.C. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal Type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*, 2000, Jun; 25 (2): 213-216.
3. Saurer L., Reber P., Schaffner T. Differential expression of chemokines in normal pancreas and in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 2000, Feb; 118 (2): 356-367.
4. Heider R., Meyer A. A., Galanko J. A. Percutaneous drainage of pancreatic pseudocysts is associated with a higher failure rate than surgical treatment in unselected patients. *Ann Surg*, 1999, Jun; 229 (6): 781-789.
5. Witt H., Luck W., Becker M. A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 1999, Jul; 117 (1): 7-10.
6. Gress F., Schmitt C., Sherman S. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol*, 1999, Apr; 94 (4): 900-905.
7. Traverso L. W., Kozarek R. A. Interventional management of peripancreatic fluid collections. *Surg Clin North Am*, 1999, Aug; 79 (4): 745-757.
8. Vitale G. C., Lawhon J. C., Larson G. M. Endoscopic drainage of the pancreatic pseudocyst. *Surgery*, 1999, Oct; 126 (4): 616-21; discussion 621-623.
9. Keim V., Teich N., Fiedler E. A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas*, 1998, Jan; 16 (1): 45-49.
10. Lee W. C., Yang C. C., Deng J. F. The clinical significance of hyperamylasemia in organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1998; 36 (7): 673-981.
11. Quilez C., Martinez J., Gomez A. Chronic elevation of enzymes of pancreatic origin in asymptomatic patients. *Gastroenterol Hepatol* 1998 May; 21 (5): 209-211.
12. Gullo L. Chronic nonpathological hyperamylasemia of pancreatic origin. *Gastroenterology*, 1996, Jun; 110 (6): 1905-1908.

*Ion Mihu, dr. h., profesor interimar  
Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății  
Mamei și Copilului  
Chișinău, str. Burebista, 93  
Tel.: 559655  
E-mail: mihu\_ion@yahoo.com*

Recepționat 07.11.2005

## Fibrilația atrială: epidemiologie și factori de risc

A. Grosu

Institutul de Cardiologie, Republica Moldova

### Atrial Fibrillation: Epidemiology and Factors of Risk

Atrial fibrillation is the most common cardiac rhythm disturbances and is responsible for substantial morbidity and mortality in the general population. The growing "epidemic" of atrial fibrillation intersects with a number of conditions, including aging, thromboembolism, hemorrhage, hypertension and left ventricular dysfunction. Understanding of the epidemiology and natural history of AF is crucial to the future allocation of resources and the utilization of an expanding range of therapies aimed at reducing the impact of this disease on a changing patient population.

**Key words:** atrial fibrillation,

### Мерцание предсердий: эпидемиология и факторы риска

Мерцание предсердий – одна из наиболее часто встречаемых в клинической практике тахикармий, которая, независимо от других факторов, удваивает смертность и риск развития инсульта. За последние два десятилетия отмечается рост заболеваемости мерцательной аритмией, который пересекается со многими старыми и новыми факторами риска. Знание эпидемиологии мерцания предсердий и ее факторов риска – важное условие при проведении мер первичной и вторичной профилактики этой аритмии.

**Ключевые слова:** мерцание предсердий, тахикармии, профилактика

Fibrilația atrială (FA) este cea mai răspândită tulburare a ritmului cardiac și se întâlnește de 10 ori mai frecvent decât toate variantele de tahicardii supraventriculare. Fiind în raport direct cu vârsta, prevalența crește progresiv de la 0,5%, la populația de 50 - 59 de ani, la 3,8%, la populația cu vârsta de 60 - 69 de ani și peste 8,8%, la grupul cu vârsta cuprinsă între 80 și 89 de ani (1).

Prevalența și incidența FA au fost analizate în cadrul câtorva studii de amploare realizate în mai multe țări: studiile *Framingham* și *Olmsted County*, Minnesota; *Cardiovascular Health Study*; Scoția; Olanda și Australia de Vest (fig. 1). Rezultatele obținute au scos în evidență unele caracteristici deosebit de importante. Din cauze inexplicabile, prevalența FA la populația cu vârsta de peste 65 de ani, analizată în studiul *Framingham*, a fost mai mare la bărbați (9,1%) decât la femeii (4,8%). În studiul *Olmsted County*, Minnesota, 16,1% din bărbați și 12,2% din femei, cu vârsta de peste 75 de ani, au fost diagnosticați cu FA (2). Rezultatele cercetării *Cardiovascular Health Study* (CHS) la o populație de peste 65 de ani, examinată prin înregistrarea ECG timp de 24 de ore (*Holter*) au dezvăluit că prevalența FA documentată a fost semnificativ mai înaltă la bărbați (6,2%) decât la femeii (4,8%) (3).

Incidența anuală rezultată din cercetările de la *Framingham* a fost apreciată la 1% din bărbați și la 0,8% din femei, dar și aici factorul vârstei a fost determinant. În același studiu *Framingham*, după o urmărire de 38 de ani, 21,5% din bărbați și 17,1% din femei au dezvoltat FA (4). Astfel, FA nu este comună populației sub 60 de ani, dar prevalența ei crește progresiv după această vârstă, atingând cea 10% din populația de peste 80 de ani. Actualmente, se consideră că circa o treime din bolnavii cu FA au vârsta de peste 80 de ani. Întrucât segmentul populației de vârstă avansată în societate crește rapid, se estimează căre anul 2050, că majoritatea persoanelor cu FA vor fi în vârstă de ≥ 80 de ani (5, 6).

În studiul CHS, au dezvoltat primul acces de fibrilație atrială 209 (4,3%) de persoane dintr-o populație de 4844 de subiecți cu vârstă de peste 65 de ani, urmăriți pe parcursul a 3,28 ani; astfel incidența FA fiind de 19,2 la 1000 om/ani. La bărbații cu vârsta cuprinsă între 65 - 74 de ani și 75 - 84 de ani, incidența a fost de 17,6 și 42,7, respectiv, iar, la femeii - 10,1 și 21,6 la 1000 om/ani. Mai mult de jumătate din cei cu FA aveau anamnezic de boală cardiovasculară cunoscută inclusiv: infarct miocardic suportat, angina pectorală, AVC, accident vascular cerebral tranzitoriu, insuficiență cardiacă, claudicație intermitentă, revascularizare coronariană sau periferică în antecedente, iar, la aproximativ o treime, au fost depistate boli cardiovasculare subclinice (valvulopatii, disfuncție ventriculară, leziuni aterosclerotice). Circa 10% din populația cu FA cu vârstă de peste 65 de ani nu au avut manifestări de boală cardiovasculară evidentă sau subclinică (7). Autorii studiului au scos în evidență 7 variabile clinice independente, care s-au asociat cu prevalență înaltă a FA inclusiv: vârsta avansată, insuficiența cardiacă, valvulopatiile, stenoza mitrală, creșterea dimensiunilor atriilor, regurgitația aortală, hipertensiunea arterială. O corelație mai puternică a fost stabilită între stenoza mitrală și FA. Întrucât valvulopatiile sunt în scădere, iar hipertensiunea arterială și boala coronariană - în creștere, ultimele devin o cauză tot mai frecventă a fibrilației atriale (7). Același studiu a constatat că anamnezic de valvulopatie, lărgirea atriilor, utilizarea diureticelor, istoric de cardiopatie ischemică, tensiune arterială sistolică ridicată (10 mm Hg), glicemia serică (mmol/l), avansarea în vârstă (la interval de 7 ani), înălțimea (cm) sunt factori de risc predictivi independenți pentru o rată înaltă de dezvoltare a FA la populația în vârstă. Trebuie de subliniat că vârsta avansată rămâne factorul de risc, independent de apariție a FA, chiar și atunci când alți factori de risc sunt controlați.

Mai modest au influențat riscul dezvoltării FA consumul de alcool, nivelul înalt al colesterolului total, volumul expirator forțat înalt în 1 secundă, utilizarea beta-blocanților, rasa neagră (8).

**Modificarea incidenței și prevalenței.** Actualmente, se recunoaște că indicii privind prevalența și incidența FA s-au schimbat în timp, în relație cu modificările factorilor etiologici, vârsta, caracteristicile populației examinate. Totuși, date mai recente din studiul *Framingham* și *Rochester*, MN, SUA sugerează că posibil și alți factori, deocamdată mai puțin cunoscuți, au un rol important în creșterea marcată a acestei tahiaritmii (9,10). În studiul *Framingham*, în lotul persoanelor cu vârsta între 65 – 84 de ani, prevalența FA, ajustată vârstei, a crescut la bărbați - de la 3,2%, în perioada 1968-1970 până la 9,1%, în anii 1987-1989. La femei, creșterea a fost mai puțin evidentă - de la 2,8% la 4,7%, respectiv. Date similare au fost înregistrate și la urmărirea locuitorilor din Rochester, MN, SUA la care prevalența FA ajustată vârstei a crescut de 2-3 ori, în perioada anilor 1980 – 1989, comparativ cu datele din 1960-1969 (10). Prevalența FA a crescut nu numai la persoanele care au suportat un accident cerebral, dar și la populația de control, fără diferențe semnificative între bărbați și femei.

Aceste cifre sugerează că suntem în pragul unei creșteri marcante a prevalenței acestei aritmii care ar putea fi ușor atribuite doar vârstei. Deși analiza multipilor factori concurenți, care favorizează dezvoltarea și apariția FA, este un proces complex și extrem de dificil, actualmente, se depun eforturi pentru o înțelegere mai clară a cauzelor creșterii rapide a numărului pacienților cu FA. Se presupune că sunt câteva cauze importante subestimate, care ar influența creșterea indicelor de prevalență a fibrilației atriale.

**FA clinic nedagnosticată.** Multe episoade de FA rămân nedagnosticate din motivul lipsei simptomelor. De exemplu, FA a fost diagnosticată întâmplător prin examen ECG la 30% din persoane în cadrul studiului *Cardiovascular Health Study* (11), și la 45% din pacienții încadrați în studiul *Stroke Prevention AF Trials* (12). Analizând tabloul clinic la 4618 bolnavi cu primul episod de FA, în perioada 1980–2000, în cadrul studiului prospectiv *Olmsted County*, Minnesota, s-a constatat că doar 18% din pacienți au prezentat simptome tipice, 29% din ei au avut FA „nemanifestată clinic”, 38% au prezentat simptome atipice, iar restul au avut manifestări clinice neclasificate (13). O examinare a bolnavilor cu FA paroxistică a stabilit că raportul dintre episoadele asimptomatice și cele simptomatice a fost de 12:1 (14). Într-un alt studiu mai recent s-au arătat a fi asimptomatici doar 38% din pacienții care au suportat un episod de FA, cu o durată > 48 ore, documentat de cardiostimuloare implantate permanente cu capacitate de detectare și stocare a electrocardiogramei (15).

**Factori care contribuie dezvoltarea FA.** O explicație relativ simplă a creșterii numărului pacienților cu FA ar fi gradul înalt de identificare prin înregistrarea crescândă a electrocardiogramei în comunitate. Deși în cazul populației din Rochester, înregistrarea ECG pe parcursul a peste 30 de ani a crescut cu doar 9-12%, comparativ cu majorarea prevalenței FA de 2-3 ori (16). O altă explicație ar fi că persoanele de vârstă a treia sunt o „populație bolnavă”, care au o prevalență înaltă a stărilor comorbide inclusiv hipertensiune, diabet zaharat, insuficiență cardiacă, afecțiuni coronariene și valvulare, precum și intervenții chirurgicale în antecedente. În toate timpurile, cei care atingeau vârste avansate demonstau principiul lui Darwin „supraviețuiește cel mai puternic”. Progresele medicinei secolului XX, măsurile de profilaxie primară și secundară, sporirea nivelului socio-economic

al populației au contribuit la creșterea semnificativă a numărului de persoane cu vârstă avansată. Această tendință actuală, susținută de noi progrese în tratamentul afecțiunilor cardiovasculare acute și cronice modifică mult profilul populației longevive, în comparație cu cei care ajungeau la vârste similare, cu 50 de ani în urmă.

În acest context, studiul *Rochester*, care s-a desfășurat 30 de ani, a demonstrat o creștere statistic semnificativă, deși relativ modestă a prevalenței cardiopatiei ischemice, valvulopatiilor, infarctului miocardic suportat și mai puțin relevantă a insuficienței cardiace, diabetului zaharat, intervențiilor chirurgicale în antecedente. În același timp, nivelul sporit al comorbidităților, cunoscute în raport cu tendințele creșterii prevalenței FA, oferă doar explicații parțiale.

În ultimii ani se discută rolul unor factori de risc noi, care se asociază cu dezvoltarea fibrilației atriale.

Studiul recent al stabilit existența unei relații dintre fibrilația atrială și proteina C-reactivă, marker sensibil al inflamației și predictor puternic al evenimentelor cardiace (17). Sunt oare indicii de inflamație “factori de risc” direcți ai FA, cauzate de o stare inflamatoare în atriul sau aceștia sunt un surrogat al altor condiții cardiovasculare care predispun la FA? – este o întrebare deocamdată fără răspuns. Nivelul majorat al proteinei C-reactive poate fi un indice al leziunii vasculare aterosclerotice și hipertensiunii arteriale, care conduc la FA prin reducerea complianței vasculare, hipertrofia ventriculului stâng, disfuncția diastolică și creșterea desensibilizării atriilor. Este cert demonstrat că volumul atriului stâng este un predictor puternic al dezvoltării FA, precum și un marker pentru evenimentele cardiovasculare ulterioare, inclusiv infarctul miocardic, accidentul cerebral și revascularizarea coronariană (18).

Se recunoaște faptul că obezitatea, diabetul zaharat și sindromul metabolic ating proporții alarmante, în special, în țările dezvoltate. Rolul obezității ca factor de risc independent al FA rămâne contradictoriu. Relațiile despre conjugarea FA de un “mediu” inflamator, și efectele pro-inflamatorii observate în sindromul metabolic nu exclud intervenirea acestuia ca factor de risc al fibrilației atriale (19, 20).

În studiul *Mayo Clinic*, desfășurat în Minnesota, pe un lot de 1849 de pacienți, cu vârsta de peste 65 de ani, selecția aleatorie, 12% au dezvoltat primul acces de FA după o perioadă de supraveghere de 4,0 ± 2,7 ani. Analiza multivariată ajustată la vârstă a evidențiat indicii masei corporale drept un predictor al FA cu riscul relativ de 1,39/10 kg/m<sup>2</sup>. Obezitatea este un factor independent al disfuncției diastolice care contribuie în mod indirect la dezvoltarea FA (21, 22).

În apariția FA prezintă interes și influența posibilă a tulburărilor de respirație în somn (sindromul de apnee în somn) frecvent asociate cu obezitatea. În studiul *Mayo Clinic*, Minnesota, s-a analizat durata menținerii ritmului sinuzal după cardioversie, pe un lot de bolnavi cu FA asociată cu sindromul de apnee în somn. Recurențele au fost mult mai frecvente la bolnavii cu apnee obstructivă în somn netratați, comparativ cu pacienții tratați cu presiune pozitivă continuă în căile respiratorii (23). Se presupune că hipoxemia, hipercapnia, creșterea tonusului simpatic și reducerea celui vagal, creșterea post-sarcinii și stresului peretelui ventricular induse de tulburările respirației în somn au un rol substanțial în declanșarea crizei tahicardice

(24). În plus, hipoxia induce vasoconstricție pulmonară arterială și majorează presiunea din compartimentele drepte ale cordului, stimulând eliberarea peptidei natriuretice atriale, nivelurile căreia sunt ridicate în FA.

Disfuncția diastolică caracteristică vârstei avansate frecvent se asociază cu hipertensiunea arterială, obezitatea și cardiopatia ischemică. Această anomalie a funcției de umplere în absența afectării funcției sistolice este semnalată la cca. 50% din pacienții cu o vârstă de peste 70 de ani, spitalizați cu insuficiență cardiacă (cu funcția sistolică relativ normală - fracția de ejeție a VS peste 40%). Procentajul crește în același timp cu vârsta și, după 80 de ani, îl depășește pe cel al insuficienței cardiace prin disfuncție sistolică (25).

În studiul *Olmsted County*, Minesota, au fost urmăriți 840 de bolnavi cu vârsta de peste 65 de ani, care erau inițial în ritm sinuzal. Dintre cei 9,8%, care au dezvoltat în perioada de aproape 5 ani fibrilație atrială, doar 1% erau fără disfuncție diastolică, comparativ cu restul care aveau insuficiență cardiacă diastolică, cu un diferit grad de manifestare (26). Evaluarea funcției diastolice a furnizat informație predictivă mult mai importantă și timpurie decât cea obținută din analiza factorilor de risc clinici. Astfel, creșterea volumului atrului stâng, fiind în raport direct cu gradul deteriorării funcției diastolice, oferă informație prognostică adăugătoare în aspectul dezvoltării FA și accidentului vascular cerebral. Întrucât devine clar că întinderea și dilatarea atrială sporește vulnerabilitatea atriolelor pentru FA, rămâne o problemă încercarea de a înțelege interrelația complianței arteriale, funcției diastolice, volumului atrial și cel al inflamației. Sub acest aspect se pare că volumul atrului stâng se prezintă ca un surrogat sau un marker al multiplelor procese care conduc la dezvoltarea FA, inclusiv ateroscleroza și hipertensiunea arterială (fig. 2). În plus, volumul atrului stâng s-a dovedit a fi un factor de pronostic al altor evenimente cardiovasculare, inclusiv infarctul miocardic, accidentul cerebral și revascularizarea coronariană (27).

Date recente sugerează că inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei II (Ag II) și blocații receptorilor de angiotensină II pot reduce rata recurenței FA după cardioversie și pot avea un efect protector în dezvoltarea FA, la pacienții cu

disfuncție ventriculară stângă (28). Un studiu experimental recent a demonstrat că candesartanul reduce acumularea în atri și colagenului produs în timpul episoadelor de FA. Prin acest mecanism s-ar putea explica efectul benefic al blocaților Ag II în prevenirea recurențelor de FA. Probabil că mecanismele sunt multiple și pot fi explicate prin efectele preiotrope ale acestor remedii, complementar efectelor lor la nivel atrial. Este clar că modificările hemodinamice, care reduc întinderea atrială și stresul parietal sunt importante, dar se admit și alte explicații cum ar fi efectele benefice asupra funcției diastolice, fibrozei, remodelări atriale și, posibil, anihilarea efectelor pro-inflamatorii și simpatice ale angiotensinei II (29).

*Epidemiologia accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială.* În cadrul studiului *Framingham* s-a analizat impactul FA asupra incidenței accidentelor vasculare cerebrale (AVC) la 5070 de persoane urmărite pe parcursul a 34 de ani. Rezultatele cercetării au arătat că proporția AVC-urilor, atribuite FA, crește dramatic în raport cu vârsta. S-a ajuns la concluzia că FA este o cauză majoră a complicațiilor tromboembolice cerebrale, în special printre cei longevivi. Se consideră că cca 45% din accidentele cerebroembolice sunt cauzate de FA. Riscul AVC la bolnavii cu FA nonvalvulară constituie aproximativ 4,5% pe an (30). O meta-analiză din 5 studii randomizate a identificat la bolnavii cu FA 5 factori de risc pentru AVC: 1. accidentul cerebral în antecedente sau atacul ischemic tranzitoriu; 2. hipertensiunea arterială; 3. vârsta avansată; 4. insuficiență cardiacă congestivă; 5. diabetul zaharat (31). Este important că toți factorii de risc enumărați intră în corelație directă cu vârsta. Incidența AVC crește cel puțin de 5 ori la pacienții cu unul sau mai mulți factori de risc, în raport cu riscul de < 1% pe an printre bolnavii cu vârsta de sub 60 de ani și fără factori de risc. Prin urmare, terapia anticoagulantă trebuie considerată ca o componentă de rutină a tratamentului acestor bolnavi. Deoarece printre populația cu FA, vârstnicii prezintă nu numai un risc major de accident cerebral, dar și un risc sporit de hemoragii în cazul tratamentului anticoagulant, aceste caracteristici epidemiologice evidențiază necesitatea dezvoltării noilor strategii de prevenire a FA, inclusiv ameliorarea tratamentului anticoagulant.

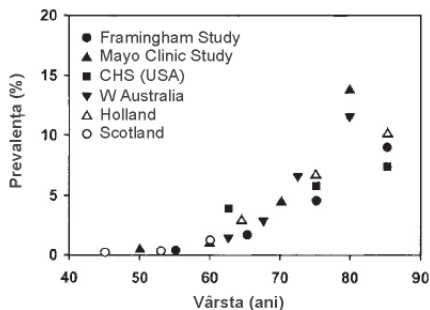


Fig.1. Prevalența FA în șase studii epidemiologice. CHS-Cardiovascular Health Study; W Austria, Westen Austria (citat după Feinberg et al. Arch Intern Med 1995; 155:469-473).

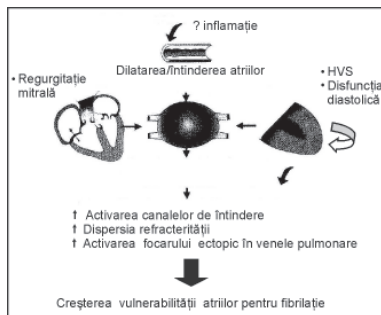


Fig.2. Prezentare schematică a patogenezei FA. Dilatarea și întinderea atriolelor stâng - factorul central al creșterii vulnerabilității pentru FA. (citat după Gersh B.J et al. Eur Heart J 2005; Suppl 7, C5- C11).



Anamnesticul de hipertensiune arterială apare virtual, practic în fiecare studiu ca fiind un factor de risc independent pentru AVC. O conjugare strânsă dintre FA, hipertensiune și AVC poate fi explicată prin reducerea complianței aortei, dezvoltarea hipertrofiei ventriculului stâng, disfuncției diastolice și creșterii dimensiunilor atrului stâng, care favorizează staza și formarea trombilor intraatriali. Pe de altă parte, FA ar putea fi un „marker” al leziunilor vasculare, care și pot fi cauza AVC (32).

Epidemiologia genetică a FA este un subiect de interes major în ultimii ani. Deși incidența familială a FA este cunoscută demult, se consideră, în general, că este un caz rar. Au fost identificate defecte primare cu mutații care interesează câteva locusuri cromozomiale, separate după localizare. Aproape toți pacienții din aceste familii au fost comparativ tineri, puțini dintre ei depășeau vârsta de 65 de ani. Nu este clar dacă genele presupuse, care cauzează FA la pacienții tineri, sunt implicate și la persoanele vârstnice. Interacțiunea dintre substratul genetic prezent la pacienții tineri și factorii ambianți, inclusiv ateroscleroza tardivă, disfuncția diastolică și fibroza atrială, este deocamdată neelucidată (33).

Așadar, fibrilația atrială, aritmie „simplă” caracterizată prin „contracții cardiace neregulate”, este recunoscută actualmente ca o problemă majoră de sănătate, deoarece prevalența ei crește rapid. Pentru un specialist în aritmologie este important de a avea la dispoziție echipamentul modern pentru aplicarea celor două modalități de tratament farmacologic și nefarmacologic care rămân complementare. În același timp, aprofundarea cunoașterii electrofiziologiei și a morfologiei, înțelegerea mecanismelor prin care se produce fibrilația atrială, stabilirea rolului unor măsuri de profilaxie cum ar fi implicarea inhibitorilor enzimici de conversie și antagoniștilor aldosteronei, accentuează necesitatea abordării multidisciplinare a acestei tahiaritmii.

### Bibliografie

1. Kannel WB, Abbott R D, Savage D D. et al. Epidemiology features of chronic atrial fibrillation the Framingham Study. *N. Eng. J. Med.*, 1982; 306: 1018-1022.
2. Feinberg W M, Blackshear J L, Laupacis A. et al. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995;155:469-473.
3. Furberg C D, Manolio T A, Psaty B M, Bild D E, Borhani N O, Newman A. et al. For the CHS Collaborative Research Group. Major electrocardiographic abnormalities in persons aged 65 years and older (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.*, 1992; 69: 1329-1335.
4. Benjamin E J, Lev D, Vaziri Sm. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Herat Study. *JAMA.* 1994; 271: 840-844.
5. Braunwald E. Shattuck lecture cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N. Engl J Med.*, 1997; 337: 1360-1369.
6. Go A S, Hylek E M, Phillips K A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001; 285: 2370-2375.
7. Furberg C D, Psaty B M, Manolio T A, Gardin J M, Smith V E, Rautaharju P M. For the CHS Collaborative Research Group. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.*, 1994; 74: 236-241.
8. Psaty B M, Manolio T A, Kuller L H, Kronmal R A, Cushman M, Fried L P. et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997; 96: 2455-2461.
9. Wolf P A, Benjamin E J, Belanger A J. et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J.*, 1996; 131: 790-795.
10. Tsang T S, Petty G W, Barnes M E. et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol.*, 2003; 42: 93-100.

11. Furberg C., Psaty B. M., Manolio T. A. et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.*, 1994; 74: 236-241.
12. Blackshear J. L., Kopecky S. L., Litin S. C. et al. Management of atrial fibrillation in adults: prevention of thromboembolism and symptomatic treatment. *Mayo Clin Proc.*, 1996;71: 150-160.
13. Tsang T, Gersh B. J. Atrial fibrillation: an old disease, a new epidemic. *Am J Cardiol.*, 2002; 113(5):432-435.
14. Page R L, Wilkinson W E, Clair W K. et al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation.* 1994; 89: 224-227.
15. Israel C W, Gronfeld G, Ehrlich J R. et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol.*, 2004; 43: 47-52.
16. Tsang T S, Petty G W, Barnes M E. et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol.*, 2003; 42: 93-100.
17. Chung M K, Martin D O, Sprecher D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001; 104: 2886-2891.
18. Tsang T S, Barnes M E, Gersh B J. et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiogram. *J Am Coll Cardiol.*, 2003; 42:1199-1205.
19. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T. et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord.*, 2003; 27: 443-449.
20. Frohlich M, Imhof A., Berg G. et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care.* 2000;23: 1833-1839.
21. Barnes M E, Miyasaka Y., Resales A. G. et al. Obesity as an independent predictor of first atrial fibrillation in adults aged greater than or equal to 65 years. (Abstract 885). *J Am Coll Cardiol.*, 2004; 43:240.
22. Ujino K., Miyasaka Y., Barnes M E. et al. Obesity: an independent predictor of diastolic dysfunction in men and women aged 65 years and older. *J Am Soc Echocardiogr.*, 2003; 16:560.
23. Kanagala R., Murali N. S., Friedman P A. et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003; 107: 2589-2594.
24. Garni A S, Pressman G., Caples S. M. et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.*, 2004;110: 364-367.
25. Redfield M M., Jacobsen S. J., Burnett J. C. Jr. et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.*, 2003; 289: 194-202.
26. Tsang T S., Gersh B. J., Appleton C P. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.*, 2002; 40:1636-1644.
27. Tsang T S., Barnes M E., Gersh B. J. et al. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol.*, 2002; 90:1284-1289.
28. Madrid A H., Esehobar C., Rebollo J M. et al. Angiotensin receptor blocker as adjunctive therapy for rhythm control in atrial fibrillation: results of the ibersartan-amiodarone trial. *Card Electrophysiol Rev.* 2003; 7:243-246.
29. Vermees E, Tardif J. C., Bourassa M G. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials. *Circulation.* 2003; 107:2926-2931.
30. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized, controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
31. Chugh S S., Blackshear J L., Shen W K. et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol.*, 2001; 37: 371-378.
32. SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *JAMA.*, 1998; 279: 1273-1277.
33. Darbar D., Herron K. J., Ballew J. D. et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol.*, 2003; 41: 2185-2192.

**Aurel Grosu, dr.h., profesor**  
 Vicedirector științific, Institutul de Cardiologie  
 Chișinău, str. N. Testemițanu, 29/1  
 Tel.: 733620

Recepționat 30.08.2005



### Din viața studentească a anilor '50

Deamid G. Gherman, dr.h., profesor, academician  
Absolvent al USMF "Nicolae Testemițanu", promoția 1951  
Șef catedră Neurologie în anii 1970-1998



După absolvirea scolii medii nr.1 din Bălți (astăzi liceul M. Eminescu), în 1946, nu prea știam unde mai departe să-mi iau tâlpășița. De mic copil m-am deprins cu agricultura. Venind acasă în vacanță, trebuia să-mi ajut părinții și tata așa și-mi spunea: „Până acum te-ai odihnit, acum ia sapa și hai la prăsit!” și, desigur, am comparat munca învățând și munca prășind sau cosind. Când

am terminat școala, intenționam să mă fac agronom, însă când am văzut că 11 colegi de-ai mei au ales Institutul de Medicină, m-am gândit că n-ar fi rău să încerc să devin medic, cu atât mai mult că părinții mei erau de aceeași părere. Ne-am urcat într-un marfar la stația Pământeni din Bălți și seara am fost la Chișinău. Am depus actele, unii se mai gândeau să mai încerce în altă parte, însă nu știu de unde a apărut „панаша Сорочан” – rectorul institutului și, după o scurtă discuție, ne-a convins că specialitatea mai bună nu-i și că la examenul la limba rusă în loc de compunere vom scrie o dictare, așa a și fost. Dictarea noastră, desigur, conținea multe greșeli, fiindcă în rusă cunoșteam vreo 100 de cuvinte. Dar sârmanul profesor S. Smirnov, care preda latina și rusa, a făcut în așa fel ca să ne poată da măcar o notă de trecere. Cu chiu cu vai am devenit studenți și, deoarece institutul nu avea cămine, ne-am pomenit într-o clădire fără uși și ferestre de pe strada Bulgară colț cu strada Kiev, iar mai târziu ne-au mutat în niște chilii ale Mitropoliei, bombardată în timpul războiului (astăzi pe acest loc se află casa Guvernului).

Cel mai greu ne era să studiem biologia, erau multe cuvinte necunoscute. Îmi amintesc cum colegul nostru Gurie Coșciug, astăzi profesor oncolog, citea la biologie și tocmai la a treia pagină a înțeles că era vorba de șopârle. Mult mai ușoară era pentru noi anatomia, pentru că învățam toate denumirile anatomice în limba latină care se aseamănă cu limba română. Mai greu era de însușit istoria partidului (firește, comunist), trebuia să înveți pe de rost ca să poți să răspunzi pe un „trei”.

Însă treptat, deja după primul an puteam vorbi rusește ceva mai bine și susțineam examenele în limba rusă. Ne predau savanți ruși cu renume, fiindcă institutul nostru în timpul războiului a fost transferat, adică evacuat din Leningrad în Kislovodsk, însă reîntoarcerea a fost interzisă, deoarece se considera că corpul profesoral ar fi tratat soldați germani, adică fasciști. Aflând de această situație, Ipatic Sorococan, pe atunci viceministru al

Sănătății, a fost delegat la Moscova pentru a convinge conducerea Uniunii să transfere Institutul de Medicină din Kislovodsk în Chișinău, care, de fapt, se afla în exil la Chișinău. O săptămână a așteptat audiență în Moscova, când într-o noapte a fost chemat de Molotov și i s-a spus că se acceptă transferul Institutului din Leningrad în Chișinău cu condiția să fie transferați și aranjați nu numai profesorii, dar și studenții. Așa și a fost. Așadar, corpul profesoral era din Leningrad. Aș menționa așa profesori ca S. M. Rubașov – chirurg, A. Lavrentiev – anatomist, A. Zubkov – fiziolog, A. Troițkii – anatomie topografică, F. Ageicenko – morfopatolog, V. Cekurin – otorinolaringolog, I. Kurlov – oculist, A. Kocerghinski – genicolog, F. Golub – chirurg, C. Kramer – biochimist, N. Kuznetov – histolog, A. Lvov – chirurg, A. Kornetov – terapeut, A. Furmanov – terapeut, mai pe urmă s-a alăturat B. Șarapov – neurolog, A. Molohov – psihiatru, N. Starostenko – terapeut și alții. Acești profesori au avut o cultură și o inteligență



**Profesorii (de la stânga la dreapta): F. Golub, B. Șarapov, M. Borzov, V. Cekurin, N. Harauzov (rector), A. Kocerghinski, A. Lvov, A. Kornetov împreună cu o grupă de studenți, după examenul de stat, anul 1950.**

deosebită, deoarece majoritatea din ei proveneau din familii inteligente: de preoți, învățători, boieri; ei și-au făcut studiile în țări străine (vezi foto).

Viața studentească era interesantă, veselă, însă și săracă. Îmi amintesc de foamea din 1947. Eram student la anul II. Luam pe cartelă câte 600 grame de pâine neagră pe zi care se lipea de degete, și mai primeam câte un terci de miei la cantina institutului. Însă ca să cumperi aceste „bunătați” trebuiau copeici. Ne duceam la piață și vindeam 300 grame de pâine, ca să avem cu ce cumpăra și alte produse. Câtă muncă depuneam ca să cumpărăm o pâine. Trebuia să te trezești la ora 4 dimineața ca

să ocupi rând, dar când se deschidea magazinul, la ora 8, toate rândurile se destrămau și începea o învălmășală și cine avea coate puternice numai acela căpăta o pâine.

Despre foamea din anul 1947 s-a scris mult, mâncau pisici, câini, ba chiar, dacă unul din familie murea îl mâncau ceilalți și numai oasele le îngropau. Îmi amintesc cum pe o stradă cu clădiri ruinate de bombardamente două fetițe de 15 – 17 ani, cu fețele umflate de foame, cu ochii închiși, rezemate de pereții ruinați cântau; cântau atât de jalnic încât nu rezistai să le privești prea mult timp. Toți treceau, se uitau, dar nimeni nu le dădea nimic.

Viața studențească era interesantă. Desigur, nu erau cazuri de absență de la lecțiile practice sau de la prelegeri fără motive serioase. La multe prelegeri era o mare concurență pentru locurile avantajoase, ca să putem să conșpectăm. O dată cu V. Berghiner, acum profesor în Izrael, care era cu un an mai mic, ne-am luat de piept. Ei ieșiau din auditoriu, dar noi cu asalt intram. Dânsul nu elibera locul, îl ținea ocupat pentru o prietenă din anul nostru. Spectacolul lecției era cea mai importantă sursă de pregătire, fiindcă manuale erau puține și numai în limba rusă.

Principala distracție erau dansurile care se petreceau în clubul institutului. Dar clubul era biserica (în prezent Sf. Nicolae), unde se petreceau diferite festivități, consacrate sărbătorilor sovietice. Iar sâmbăta și duminica tot acolo, se organizau dansuri. Mulți și până acum se duc la această biserică, pun lumânări și își cer iertare de la Dumnezeu, că au săvârșit un asemenea păcat.

Eram activist și participam în corul institutului condus de Avram M. Derji, asistent la catedra Chimie. El a organizat o formație corală care a fost menționată la olimpiadă. Participam și la cercul de dans împreună cu colegii de școală: Alexandru Nacu (ulterior, profesor universitar, psihiatru), Vasile Negrescu (conferențiar), Anatol Secrieru (conferențiar), Nadea Pavliuc, Ludmila Neceaeva (mai târziu, soția lui N. Testemițanu).

Grație succeselor noastre în sfera artistică, institutul ne-a organizat o excursie la Leningrad și Moscova. Am plecat 16 persoane. Mare ne-a fost bucuria să vedem în anii studențești așa orașe mari, noi, care până atunci, mai departe de Bălți și Chișinău nu călătorisem. Impresiile și emoțiile ne-au fost de neuitat, cu atât mai mult că am avut posibilitatea să prezentăm la spectacole la Teatrul de Operă din Sankt-Petersburg (Mariinskii) și la Teatrul



De la stânga la dreapta: V. Anestiade, D. Gherman, V. Negrescu, A. Nacu, A. Secrieru.

Mare din Moscova. A fost foarte vesel și interesant; anecdotele și cântecele nu se terminau. Cel mai hazliu și năzbătios era președintele comitetului sindical studențesc, Nicolae Testemițanu. Însă când ne-am urcat în tren de la Moscova spre Chișinău, ne-a trecut veselia în scârbă. Conducătorul ne-a spus confidențial că, la 6 iulie 1949 în republică s-au efectuat deportări. Toți s-au înfrînat și se gândeau dacă vor găsi părinții acasă? Desigur, 5 din 16 nu și-au mai găsit părinții, ei au fost deportați în Siberia. Am avut și eu emoții. Știam că tatăl meu, dascăl bisericesc, diacon, nu era bine văzut de organele KGB-iste. Mereu îl chemau și-l obligau să agite sătenii ca să „intre” în colhoz, avea autoritate în sat și putea convinge publicul. El a „intrat” printre primii în colhoz, însă sătenii l-au înțeles corect de ce el printre primii a scris cerere. Am ajuns la Chișinău și îmi făceam fel de fel de gânduri cum să aflu dacă părinții nu-s deportați și cum să procedez și am hotărât să telefonez acasă, la Bocea, la poștă. Acolo lucra o doamnă din Rusia care, cred că se ascundea și ea de anumite organe. Am sunat și am întrebat-o, dacă nu cumva tata este undeva prin apropiere, ca să-l cheme la telefon. Dumneai mi-a spus că tocmai a trecut pe lângă poștă la vale, adică spre casă. Mi s-a oprit inima în loc de bucurie. Cred că mai mare bucurie în viața mea nu am avut. Dar bițtii noștri colegi nu și-au găsit părinții: Veronica Țăgan, Mila Lukian, Gheorghe Popușoi, Jorj Burlacu și mulți alții. S-au dus acasă, dar casa era deja confiscată, au trecut cu traiul la rude, la prieteni, dar important este că au fost lăsați în libertate și au putut să-și continue studiile. Însă câtă durere în suflet au avut acești colegi, când mulți din studenții și-au schimbat atitudinea față de ei. Îi tratau ca pe: „дети врагов народа”.

În anul cinci de studii a fost dat în exploatare un bloc nou, pe strada Kievului, 137. Tocmai acela unde astăzi s-a organizat Clinica universitară de asistență primară, reconstruit cu ajutorul americanilor. Și noi, bălțenii, am hotărât să locuim într-o cameră: eu, Șura Nacu, Vasea Negrescu și Tolea Secrieru, s-a alăturat nouă și Vasile Anestiade. Am amenajat camera noastră foarte frumos, cu covorașe și tablouri, ba și un aparat de radio am cumpărat. Și uneori pe ascuns noaptea ascultam BBC. Lui Vasea Anestiade, având „în venele lui sânge grecesc”, îi plăcea să asculte muzica grecească și mereu includea postul Soloniches.



Cercul de dans din anul 1949. Lângă acordionist din stânga Ludmila Neceaeva–Testemițanu. În rândul al 2-lea: A. Nacu, V. Ahimovici, A. Secrieru, I. Coval, V. Negrescu, G. Bătcă, D. Gherman.

Ne-a făcut și pe noi să îndrăgim muzica grecească. Într-o bună zi am hotărât să ne fotografiem și ne-am dus la un fotoatelier și ne-am fotografiat. Mai gândeam noi pe atunci că 3 din acești studenți vor deveni academicieni, iar doi conferențieri și vor conduce catedre și cursuri, vor organiza școli științifice. Nici

prin vis nu ne-a trecut. Numai munca creativă zi de zi permite ca să atingi asemenea culmi.

**Recepționat 21.10.2005**

## К поколению 2005 года

**Лариса Н. Якунина**, д. м. н., профессор, з.д.н.

Выпускница ГУМФ им. Н. А. Тестемичану 1952 г.

Сотрудник кафедры хирургии, травматологии и ортопедии с 1952 г.



Отмечая 60 лет нашей *Alma mater* – Кишиневского госуниверситета медицины и фармации им. Н. А. Тестемичану, невольно задаешься вопросом: много это или мало? Для нас, выпускников 40-50-х годов – много. Все мы с радостью отмечаем этот юбилей. Получив великолепную теоретическую и клиническую подготовку, мы стали врачами, которые

через годы пронесли свою любовь к тем, кто воспитал из нас не только прекрасных теоретиков, клиницистов, но и привил нам культуру и интеллигентность. Часть из нас ушла в мир иной, а те которые остались, уже давно на пенсии или еще работают, отдавая свои знания, приобретенные клинические навыки молодым, как когда-то нас научили наши любимые профессора. Прошло много лет, а мы все вспоминаем и нам кажется, что где-то стучится к нам не старость, а молодость. Все также звучат молодые студенческие голоса в аудиториях, в учебных комнатах, лабораториях. Они не замечают 60 лет. За эти годы в университете, кроме лечебного факультета, были открыты педиатрический, стоматологический, сан-гигиенический и фармацевтический факультеты. Университет не стареет, он растет, пополняясь талантливой молодежью, решившей посвятить себя борьбе с недугами. Были пережиты очень тяжелые годы - голод, холод, разруха, бомбежки, многие теряли близких и родных. Моим поколением сотни тысяч больных излечены, возвращены к активной жизни. С нашими пациентами мы умирали и воскрешали, отдавали им часть своей жизни и оптимизма.

После окончания десятилетки (1947 г.), я поступила в медицинский институт. В выборе профессии посоветовала мама, которая работала фельдшером и операционной мед. сестрой. Она разрешала приходить к ней в больницу, поликлинику, где я видела радостные

лица людей, которым она помогала справиться с их недугами. Поступая в институт, я решила, что обязательно буду хирургом. К нам, десятиклассникам, приходила профессор Л. А. Розень, очаровавшая нас своими рассказами о профессии врача. Она была не только талантливым врачом, но и прекрасным лектором. В результате мы, 5 одноклассниц, поступили в институт.

Первые послевоенные годы заниматься было трудно: еще существовала карточная система, не было света, воды, город был разрушен. Очень трудно было с жильем. Однако энтузиазм студенческой поры был велик, трудно было с учебой, особенно боялись анатомии, латыни. Учебников было очень мало - по 1-2 на группу. Слушали и воспринимали с восторгом лекции проф. А. П. Лаврентьева, Н. Н. Кузнецова, доцента В. С. Леонова, А. К. Крамер. Тепло встречали нас и старались помочь работники библиотеки - подбирали по темам для семинаров различные атласы, статьи. Особенно благоволила к нам зав. библиотекой Н. Н. Крамер. Большое внимание в то тяжелое время проявлял к нам директор института И. Х. Сорочан. Выдавались дополнительные талоны на питание, одежду. Увидев курящего студента в вестибюле или на лестнице, укорял и говорил: «Вы что, пришли сюда курить сигарки или учиться, осваивать медицинскую науку?». Это имело определенное воздействие, многие оставляли курение. Встречаясь со студентами, он довольно часто интересовался их бытом, учебой, рассказывал о военных буднях. Помню, когда мы сдавали первый коллоквиум по анатомии, проф. А. П. Лаврентьев заявил: «Кто из вас не сдал коллоквиум, можете сразу собирать свои котомки и уезжать домой». Это было сказано с воспитательной целью, чтобы мы с большей энергией занимались и успешно сдавали все зачеты и экзамены по анатомии. Особенно нам запомнились доц. А. А. Шейнфайн, который, читая лекцию, расхаживал по аудитории (от первого до последнего ряда) импозантно размахивая палочкой. Там же на кафедре работали такие замечательные ассистенты. Н. М. Дейнека вела у нас группу. Мы её очень уважали и любили. В последние годы она работала доцентом на кафедре судебной

медицины и опять, уже на 5-м курсе, вела у нас группу. Спустя несколько лет после окончания института, работая хирургом, она доверила мне оперировать ее сына с острым флегмонозным аппендицитом. Видимо, верила в то, что она вложила в нас.

Несмотря на тяжелые послевоенные годы, мы находили время и для субботников по восстановлению г. Кишинева. После лекций участвовали в строительстве Комсомольского озера, бассейна «Локомотив», участвовали в художественной самодеятельности, спортивных соревнованиях, посещали музеи, художественные выставки. Самым трудным был 3-й курс – патанатомия, патофизиология, фармакология, топографическая анатомия, и в тоже время мы сокосприкоснулись с клиникой. Незабываемые, прекрасные лекции профессоров А. Зубкова, А. Молохова, Л. Курлова, Ф. Аггейченко, Б. Шарапова, Н. Старостенко, В. Стыриковича, многим из нас помогли избрать ту или иную врачебную специальность. Замечательные профессора хирургии А. Львов, П. Рыжов терапевты М. Полюхов, Н. Русков, А. Коровин уделяли много внимания воспитанию настоящих клиницистов. Мы очень любили доцентов О. Комарик, Б. Курцер и многих других. Несмотря на их строгость, мы относились к ним с большим уважением и старались делать все так, чтобы мы стали лучшими и, несомненно, завоевывали их доверие. В последующем мне также пришлось помогать им советом и лечить те недуги, которые пришли к ним с годами, так что те знания, которые они мне дали, сыграли свою роль. Моим сокурсникам после окончания института пришлось работать терапевтами, педиатрами, фармакологами, эпидемиологами, главными врачами районных больниц, заведовать райздравоотделами. Активно мы включились в ликвидацию трахомы, эпидермофитии, сифилиса, туберкулеза, дифтерии. Работа в холерных бараках, в отделениях гепатита закрепляла на практике те знания, которые мы приобрели в институте.

После окончания института я была зачислена в клиническую ординатуру на кафедру общей хирургии, где имела таких прекрасных учителей, как зав. кафедрой, доцент Л. П. Шулях, асс. З. Е. Горбушина, доцент А. И. Осна. Все они были участниками ВОВ. Под их руководством я осваивала азы хирургической науки. Все свои знания они старались отдать молодым специалистам, обучая их профессиональным тонкостям оперативных вмешательств – от самых простых до самых сложных. Ярko запечатлелись в памяти дежурства в срочные дни, вылеты по сан. авиации. Вместе со мной был зачислен в клиническую ординатуру Е. А. Альхимович. На этой же кафедре 2-ой год обучения в клинической ординатуре проходил Н. А. Тестемичану. К нему мы обращались за советами по диагностике и лечению хирургических больных. Мы все время хотели

оперировать, ассистировать, но только не давать наркоз. В то время анестезиологической службы не было. Пользовались эфирно-масочным наркозом или местной инфильтрационной анестезией. Мы устанавливали очередь для операций, ассистенций, дачи наркоза. Все это пошло нам на пользу, никто не был обижен и конфликтов между нами не возникало. В срочные дни приходилось для дачи наркоза приглашать опытную операционную санитарку. И только в 1957 г. врач И. А. Капицкая была направлена в Ленинград, в клинику академика Куприянова для освоения интубационного наркоза, которому затем обучала всех работающих тогда молодых врачей. После окончания клинической ординатуры (1955 г.) я была назначена главным врачом Рышканской райбольницы и одновременно зав. хирургическим отделением. В то время Н. А. Тестемичану был главным врачом РКБ, и когда ему удавалось поехать навестить родителей в Окю Алб, всегда проезжал через Рышканы, интересовался работой хирургического отделения и райбольницы. Давал советы, помогал работать.

В 1962 г. я защитила кандидатскую диссертацию, в 1982 г. – докторскую, в 1984 г. была утверждена профессором кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии. Опубликовала монографию: «Трансплантация костной ткани при дефектах трубчатых костей». Помимо научной и врачебной деятельности, была проведена большая работа по организации травмпунктов и травматологических отделений в городах и районах республики (Кишинев, Тирасполь, Рыбница, Оргеев, Бельцы, Кагул, Бендеры). В Сахарне было выделено 100 ортопедических коек для детей с врожденными заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Принимала участие в проведении I, II, III конференции по травматологии и I Съезда травматологов Молдовы, являлась первым секретарем научного общества ортопедо-травматологов. Были в работе и трудности, и радости. Факт – это то, что я стала первой женщиной ортопедо-травматологом республики С 1997 г. и по настоящее время продолжаю работать профессором-консультантом на родной кафедре. Каждый раз, приходя в клинику, встречаясь с молодыми коллегами, моими учениками, стремлюсь дать им все то лучшее, чему меня научили мои преподаватели. Учю их не забывать своих наставников, которые передают все свои знания и учат быть верными и преданными избранной специальности и своему народу.

В год 60-летнего юбилея нашей любимой *Alma mater* хочу пожелать моим коллегам крепкого здоровья и много радости от своих учеников.

**Recepționat 15.07.2005**

## Воспоминания к юбилею университета

**Василий Н. Андреев**, д.м.н., профессор, з.д.н.

Выпускник Львовского медицинского института 1953 г.  
зав. кафедрой терапии ГУМФ им. Н. А. Тестемичану с 1978 по 1988 гг.



Пройдя по конкурсу на должность заведующего вновь организованной кафедры субординатуры для обучения студентов 6 курса лечебного факультета Кишиневского медицинского института, я получил приглашение на работу к первому сентября. Однако приехать смог только 10 ноября. На прежней работе предложили подготовить отчет за пятилетие по кардиологической службе, как председателю соответствующей проблемной комиссии.

Ректор института, академик В. Х. Анестиади, поместил меня на месяц в санаторий-профилакторий. Позже он выделил мне жилье в общежитии, где я прожил один год. Я был тронут таким человеческим вниманием ко мне со стороны ректора. Через год поменял квартиру.

Базой кафедры стали 4-я городская клиническая больница с двумя терапевтическими отделениями (100 коек) и больница санитарной части "Строитель" с терапевтическим и гастроэнтерологическим отделениями (100 коек). Было выделено несколько учебных комнат и помещение для организации лаборатории.

В течение первого учебного года кафедра была укомплектована преподавательским составом (доценты, ассистенты и др.), были разработаны и изданы типографским способом методические пособия по внутренним болезням для студентов-субординаторов (кафедра осуществляла методическое руководство студентами-субординаторами, проходящими обучение на других терапевтических кафедрах).

Методические пособия разрабатывались, совершенствовались, переиздавались и в последующие годы. За несколько лет работы на кафедре стали опытными клиницистами и преподавателями доценты Филипп Амброс, Григорий Бивол, Иван Цыбырнэ, которые впоследствии были выдвинуты администрацией института на руководство другими терапевтическими кафедрами. Профессор И. В. Цыбырнэ, доцент Г. К. Бивол и в настоящее время продолжают руководить кафедрами. В течение 10 лет был штатным главным гериатром Министерства здравоохранения Республики Молдова. Во всех поликлиниках г. Кишинева, в Больцах были организованы гериатрические кабинеты, в которых врачами-гериатрами оказывалась консультативно-

методическая помощь пожилым и старым пациентам. Было проведено несколько республиканских конференций по гериатрической тематике с участием врачей-гериатров, заведующих терапевтическими отделениями районных больниц республики. В журналах "Здравоохранение", "Curierul medical" были опубликованы статьи по возрастным изменениям, по особенностям течения и лечения наиболее распространенных заболеваний у больных пожилого и старческого возраста.

В 1986 г. кафедра была переведена с лечебного факультета на санитарно-гигиенический и стоматологический факультеты и стала называться кафедрой внутренних болезней.

В научном направлении кафедра занималась изучением влияния одной диеты или в комплексе с некоторыми витаминами на жировой обмен и течение стенокардии у больных ИБС в пожилом и старческом возрасте в поликлинических условиях, а также профилактикой обострения хронических внутренних заболеваний среди рабочих промышленных предприятий г. Кишинева.

За 10 лет заведования кафедрой, совместно с сотрудниками, было опубликовано много научных статей, рефератов, тезисов, методических пособий, монография и т.д. по различным проблемам внутренних болезней, были защищены три кандидатских и одна докторская диссертации. Мною лично подготовлены и позднее изданы две монографии и записки военного фельдшера времен Великой Отечественной войны 1941-1945 годов.

К сожалению, в течение нескольких лет у меня был перерыв в работе. Ректор университета, глубокоуважаемый академик И. И. Абабий, зачислил работоспособных профессорско-педагогических работников, в том числе и меня, на должность консультантов кафедр.

Мне посчастливилось работать в дружном, трудолюбивом коллективе в составе доцентов Ф. П. Амброс, И. В. Цыбырнэ, Г. К. Бивол, В. П. Ротарь, ассистентов С. В. Горанской, В. К. Мустьяцэ, Л. Н. Кобан, В. Н. Старостенко, М. Ф. Фегию, Г. Безу и др.

В настоящее время кафедру внутренних болезней №3 возглавляет опытный клиницист-интернист с большим педагогическим и клиническим стажем работы, доктор хабилитат медицинских наук, профессор И. В. Цыбырнэ.

Коллектив кафедры продолжает совершенствовать методику преподавания внутренних болезней студентам 5 курса лечебного факультета и работать над актуальными проблемами внутренних болезней.

Receptionat 27.06.2005

## SABAL-prostata

### Описание препарата. Код АТС – G04CX

Комплексный гомеопатический препарат в форме капель 25 ml. Препарат изготовлен по классической гомеопатической технологии.

### В состав препарата входят:

Sabal serrulatum C6, Selenium C6, Hepar sulphuris C6, Acidum phosphoricum C6, Atropa belladonna C6, Echinacea C6. Содержит алкоголя 35%.

### Показания

Препарат применяется в терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы 1-2 стадии; неспецифического простатита; доброкачественной гиперплазии 1-2 стадии предстательной железы в сочетании с неспецифическим простатитом.

### Противопоказания

Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

### Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Возможно одновременное применение других лекарственных средств.

### Способ применения и дозы

8 капель развести в 100 мл воды на один прием. Выпивать медленными глотками, удерживая препарат во рту, непродолжительное время. Принимать 3 раза в день за 30 минут до или через 1 час после еды. Продолжительность курса лечения 8 недель.

### Фармакологическое действие

Свойства комплексного гомеопатического препарата Сабаль-простата определяются свойствами монокомпонентных гомеопатических препаратов, входящих в его состав, причем все монокомпонентные препараты традиционно используют в гомеопатии, в терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы, неспецифического простатита и их сочетания.

## Активные вещества

### **Echinacea angustifolia C6** (*Эхинацея узколистная*)

*Химический состав* - Полисахариды (эхинацин, арабиногалактаны, инулин и др.), гликозиды (эхинакозид и др.) и др.

*Фармакологическое действие* - Является сильным антисептиком. Оказывает стимулирующее действие на функцию костномозгового кроветворения. Одновременно наблюдается повышение фагоцитарной активности, как лейкоцитов, так и ретикулоэндотелиальных клеток печени. **Инулин** активирует иммунную систему, усиливая движение белых кровяных клеток к областям инфекции, увеличивая растворимость иммунных комплексов и, разрушая бактерии, вирусы и другие микроорганизмы. **Полисахариды** вызывают усиленную пролиферацию фагоцитов в селезенке и костном мозге, а также миграцию гранулоцитов к периферийной крови *in vivo*. *In vitro* микрофаги стимулируются к выработке интерлейкина-1, интерлейкина-6 и противоопухолевого фактора альфа, что повышает количество реактивных кислородных посредников и угнетает рост *Candida albicans*. **Эхиназиды** проявляют защитный эффект против свободных радикалов, образующихся при разрушении коллагена типа III, допуская возвращение коллагена к его естественному состоянию. **Алкиламиды** имеют умеренные анестезирующие свойства.

### **Atropa belladonna C6** (*Белладонна-красавка*)

*Химический состав* - Алкалоиды.

*Фармакологическое действие* - Оказывает воздействия на процессы выделения, особенно выделения мочи, выделение желчи, которые увеличиваются под влиянием *Belladonna*. Применяется, главным образом, как болеутоляющее и спазмолитическое средство при заболеваниях пищеварительного тракта, холецистите и желчекаменной болезни.



## **Sabal serrulatum C6** (*Сагоносная пальма*)

*Химический состав* – Алкалоиды, жирные масла, кислоты.

*Фармакологическое действие* - Оказывает антиандрогенное, противовоспалительное и противоотечное действие на ткани предстательной железы. Механизм действия обусловлен ингибированием активности 5-альфа-редуктазы ( вследствие чего нарушается трансформация Тестостерона в дигидротестостерон). Препятствует образованию дигидротестостерон-рецептор-комплекса, проникновению его в ядро клетки и последующему индуцированию синтеза белка. В результате данного действия тормозится процесс пролиферативных изменений в тканях предстательной железы. Противовоспалительное и противоотечное действие обусловлены ингибированием фермента циклооксигеназы и 5-липооксигеназы. Уменьшает отек и воспаление предстательной железы, устраняя компрессию на шейку мочевого пузыря и уретру, улучшает динамику мочевыводящих путей. Sabal serrulatum уменьшает капиллярную проницаемость и сосудистый стаз, уменьшает отек и воспаление предстательной железы, устраняя таким образом компрессию на шейку мочевого пузыря и уретру, улучшает динамику мочевыводящих путей.

## **Hepar sulphuris C6** (*Серная кальциевая печень*)

*Химический состав* – Состоит из сульфидов кальция и солей кальция различных степеней валентности серы (полисульфиды CaS, CaS<sub>2</sub>, CaS<sub>3</sub>, тиосульфаты и т.д.).

*Фармакологическое действие* - Оказывает действия на нагноительные процессы. Высокие потенции C6 заставляют нагноение рассасываться. Поддерживает и улучшает клеточное дыхание и окислительно-восстановительные процессы.

## **Selenium C6** (*Селен*)

*Фармакологическое действие* - Является существенной частью ферментной системы глутатионпероксидазы, влияет на активность фермента. Замедляет процессы старения, обладает цитопротекторными свойствами, участвует в регуляции эластичности тканей, способствует повышению активности факторов неспецифической защиты организма. Обладает онкопротекторным действием. Участвует в сперматогенезе.

## **Acidum phosphoricum C6** (*фосфорная кислота*)

*Химический состав* – Используется разбавленная фосфорная кислота, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.

*Фармакологическое действие* - Оказывает цитостатическое, противоопухолевое, иммунодепрессивное действие.

Благодаря своему уникальному составу и технологии изготовления препарат Sabal-prostata оказывает комплексное биотерапевтическое действие на организм:

- Снимает воспаление
- Оказывает противоотечное действие
- Оказывает болеутоляющее и спазмолитическое действие
- Устраняет расстройство мочеиспускания
- Нормализует размеры и функции предстательной железы
- Восстанавливает работу мочеполовых органов

Безопасность препарата обусловлена сверхмалыми дозами действующих веществ компонентов растительного и минерального происхождения, которые не метаболизируются печенью и почками, и поэтому не оказывают токсической нагрузки на организм. Не вызывает аллергических реакций и побочных действий, присущих обычным медикаментам (зуд, крапивница, отек лица, тошнота, головокружение). Не снижает потенцию и не оказывает влияние на уровень простатического специфического антигена в плазме крови. Не имеет возрастных ограничений и практически не имеет противопоказаний. Хорошо сочетается с другими методами лечения и медикаментами.

**Homeofarm, SRL**

**Для закупки оптом, телефон - 222411**

**Для приобретения в розницу, телефон - 241776**

JUBILEE



Se spune că înțelepciunea poartă pleată albă, culoare în care se contopesc celelalte culori: verdele - filosofia unei vieți; roșu - sufletul unui destin; albastru – rațiunea, dar și inspirația spiritului de creație; galbenul – cumpătul meditativ; violetul – profunzimea contemplării și de înțelegere a sensului existențial.

Însăși această perindare de culori ale curcubeului formează un evantai de frumoase realizări ale dnei profesor universitar Larisa Lupu la cei 65 de ani impliniți în această splendidă toamnă. Cu acest tándru jubileu – **Vivas, profesore!**

Înțelepciunea română abundă în afirmația *Omul nu are un cuvânt mai nobil pentru a arăta cine este, decât numele său*. Numele vorbește de la sine: șef catedră, doctor în filologie, profesor universitar, Om Emerit.

Larisa Lupu (Ababii) se naște la 15 septembrie 1940, în satul Petrușeni, raionul Râșcani. Aici, la țară, unde suflarea pământului emană omenie, cutezanță, inocență, puritate, D-ei face primul efort de a cunoaște viața, căci fiecare destin uman este „o întrebare pusă din nou spiritului Universului” (M. Eminescu).

Studiile medii, apoi studiile superioare la Universitatea Pedagogică „Al. Russo” din Bălți (pe atunci Institutul Pedagogic), facultatea Limbi Străine, specialitatea Limba Franceză și Limba și Literatura Română definitivează visul dnei Larisa Lupu de „a munci în miezul limbii”, vorba poetului Gr. Vieru.

După absolvirea cu mențiune a facultății, este recomandată în funcție de lector la aceeași facultate. Aici face primele investigații lingvistice demonstrând și cultivând deprinderi de veritabil cercetător. În 1972, este numită în funcție de inspector (Limba Franceză), Ministerul Învățământului din Republica Moldova, funcție în care activează timp de 2 ani.

Din 1973, profesează la catedra Limbi Moderne. Aici își manifestă din plin talentul, iscusința, tactul în accepția unei

adevărata măiestrie pedagogice. Dna Larisa Lupu rămâne, însă, fidelă activității științifice. În 1981, susține cu succes teza de doctor în filologie. Este autor a mai multor articole, monografii care tratează diverse probleme lingvistice de limba franceză, dar și de metodologie a predării limbilor moderne în USMF „Nicolae Testemițanu”. Dna profesor universitar Larisa Lupu este coautorul manualelor de Limba Franceză, destinate școlilor autohtone (clasele X – XI).

În 1993, suplinește funcția de conferențiar universitar. În 1997, devine șef catedră Limbi Moderne, funcție care-i permite de-a demonstra și calități de iscusit conducător și organizator. Prin asiduitate, perseverență, calități de cercetător, în 2000, devine profesor universitar. În același an, prin comasarea a două catedre, este șef catedră Limbi Moderne și Latină, post pe care-l deține până în prezent.

Întrega experiența acumulată în decursul profesării la această catedră este oglindită în cele două manuale de Limba Franceză (anii I – II), destinate mediciniștilor de la USMF „Nicolae Testemițanu”; coautorul și redactorul cărora este Domnia Sa.

Aceste manuale documentează întreg cursul *Limba Franceză și Terminologie Medicală* propus studenților și care, prin originalitatea lui, este unic în Republica Moldova.

În 1986, dnei Larisa Lupu i se decernează medalia Veteran al Muncii, conform Decretului Prezidiului Suprem din Republica Moldova, iar din septembrie 2005, Domnia Sa devine deținătoarea titlului onorific de Om Emerit.

Înțelepciunea umană este un har dat de unul Dumnezeu. Dna Larisa Lupu, *Încântecul* este rugăciunea strămoșilor noștri daci care, însoțită de sincere urări de bine și sănătate, o rostim la acest frumos jubileu, dorindu - Vă ca Îngerul Păzitor să Vă fie mereu în preajmă:

*Univers, apleacă-ți urechea la rugăciunea mea curată  
 Pământ, deschide-te, ca masa apelor să se deschidă!  
 Flori, nu unduiți! Trestii, nu tremurați! Copaci, nu vă clătinați!  
 Doresc să-l aud pe Dumnezeul Creației.  
 Totul și Unul!  
 Să se deschidă cerurile, să se domolească și vântul!  
 Fie ca darurile mele să vestească Totul și Unul!*

**Eugenia Mincu, șef secție Limba Română  
 Liuba Cimbir, șef studii, secția Limba Engleză  
 Catedra Limbi Moderne și Latină  
 USMF “ Nicolae Testemițanu”**





**Василий  
Николаевич  
Янов**

*Об искусном умельце будут  
помнить всегда, искусный  
уйдет, не оставив следа.*

28 ноября 2004 г., после тяжелой болезни, скончался известный молдавский хирург, член-корреспондент Российской академии естественных наук, доктор медицинских наук, профессор Янов Василий Николаевич.

В. Н. Янов родился в семье крестьянина 2 сентября 1918 г. в селе Холмское Арцызского района Измаильской области, по национальности болгарин. В 1934 г. окончил 4 класса гимназии в городе Акермане (нынешний Белгород-Днестровский) и до 1940 г. занимался сельским хозяйством в родном селе. С 1940 по 1941 г. обучался в зооветеринарном техникуме в селе Криково Кишиневского уезда, а с 1943 по 1944 г. – в горном техникуме в г. Брад (Румыния), где с 1944 по 1945 г. работал переводчиком в союзной контрольной комиссии. В 1945-46 г. продолжил учебу на рабфаке при Кишиневском сельскохозяйственном институте.

Будучи уже взрослым человеком, в 28 лет, он решает связать свою дальнейшую судьбу с медициной, и с 1946 по 1951 г. учился в Кишиневском государственном медицинском институте, по окончании которого, по распределению, работал заведующим райздравотделом Конгаского района МССР. В 1952 г. уходит с административной работы, став заведующим хирургическим отделением районной больницы в Чадыр-Лунге, МССР, где проработал до 1956 г. С 1956 по 1994 г. Василий Николаевич Янов работал в железнодорожной больнице станции Кишинев вначале хирургом, затем заведующим хирургическим отделением и, наконец, главным хирургом врачебно-санитарной службы Молдавской железной дороги.

Высокая трудоспособность, крестьянское трудолюбие, которое он унаследовал от своих родителей, постоянное стремление к знаниям и поиску новых методов лечения сложных хирургических больных позволили В. Н. Янову стать высококвалифицированным хирургом, известным далеко за пределами СССР. За это время им были разработаны и внедрены в хирургическую

практику ряд принципиально новых методов оперативного лечения больных с грыжами передней брюшной стенки различной локализации. Железнодорожная больница г. Кишинева стала центром, куда приезжали для оперативного лечения больные со всего Советского Союза. Огромный собственный материал и опыт лечения был обобщен и оформлен в виде кандидатской диссертации на тему: *Реконструкция пахового канала с помощью аутодермального имплантата при трудных формах паховых грыж*, которую он защитил в 1971 г. в институте им. Н. В. Склифосовского в г. Москве, а в 1978 г. он защищает докторскую диссертацию на тему: *Аутодермальная пластика больших и гигантских послеоперационных и пулочных грыж в вышеназванном институте.*

О прекрасных пластических и биологических свойствах кожи знали еще со времен Гиппократов. Ее трансплантацией в глубоко расположенные ткани человека стали заниматься в начале 20 столетия, когда Loewe (1914 г.) впервые применил аутокожу при пластике паховой грыжи. Инициатива, однако, не была поддержана другими хирургами, ибо кожа вживлялась плохо. Камнем преткновения была проблема деэпителизации кожи. Предлагались различные методики, но все они не находили широкого применения. В таких случаях говорят, что истина находится где-то на поверхности, надо просто ее найти. Заслуга В. Н. Янова в том, что он в 1975 г. предложил простой, общедоступный экспресс-метод термической обработки кожи, после чего она превращается в адаптированный аутодермальный трансплантат.

Немаловажным фактом является то, что В. Н. Янов не только виртуозно оперировал. Ему был присущ и другой божий дар: умело рисовать, т.е. отражать на бумаге то, что он делал на операционном столе.

За свою долгую трудовую и творческую жизнь Василий Николаевич опубликовал более 90 научных работ. Он является автором 18 изобретений. Под его руководством выполнено и защищено 3 кандидатских диссертации: А. В. Четверикова (1976 г.), Э. В. Просьянный (1980 г.), А. А. Ботезату (2004 г.).

За плодотворный труд в 1968 г. ему было присвоено звание «Отличник здравоохранения СССР», а в 1972 г. - «Заслуженного врача МССР». Был награжден орденами «Знак почета», «Трудовой славы», медалями и грамотами.

Светлая память о Василии Николаевиче Янове, прекрасном хирурге, отзывчивом и добром наставнике всегда сохранится в наших сердцах.

**Александр Антонович Ботезату, к.м.н., доцент**  
Зав. хирургическим отделением, Тирасполь  
Тел.: 23704

## GHID PENTRU AUTORI

\* **Lucrările vor fi tipărite** pe formatul A4, Times New Roman 14 în Microsoft Word la 1,5 intervale și cu marginile 2,0 cm pe toate laturile.

Articolele vor fi structurate după schema:

\* **Lucrările vor fi prezentate** în 3 exemplare cu toate elementele corespunzătoare.

\* **Pe dischete** se va indica numele autorului.

\* **Scrisoarea de însoțire.** Articolele vor fi însoțite de o scrisoare din numele autorului, responsabil pentru corespondență. Scrisoarea va conține afirmația, că toți autorii sunt de acord cu conținutul și că materialele date nu s-au publicat anterior.

\* **Prezentarea.** Articolele vor fi depuse pe numele redactorului-șef Boris Topor, dr.hab.șt.med., prof., catedra Chirurgie Operatorie și Anatomie Topografică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".

**1. Foaia de titlu** va conține prenumele și numele autorilor, titlul/gradul științific, instituția și, de asemenea, prenumele, numele, adresa, numărul de telefon, adresa electronică a autorului cu care se va corespunde.

**2. Rezumatul:** în limba română și engleză (și rusă, de autori din Republica Moldova) până la 150-200 de cuvinte pe foi aparte, finite cu cuvinte-cheie, de la 3 până la 6.

**3. Textul articolelor** clinice, experimentale (până la 15 pagini) și al publicațiilor scurte va cuprinde: introducere, materiale și metode, rezultate obținute, discuții și concluzii. Altă structură se va accepta, dacă aceasta va corespunde conținutului materialului. Publicațiile referative și farmaceutice nu vor depăși 20 de pagini și nu vor conține mai mult de 30 de referințe.

**4. Bibliografia** - pe foaie aparte, la 1,5 intervale, în ordinea referinței în text, arătate cu superscript, ce va corespunde cerințelor International Committee of Medical Journal Editors pentru publicațiile medico-biologice.

**5. Tabelele** - pe foi aparte, enumerate cu cifre romane. Legenda va fi dată la baza tabelului.

**6. Desenele** - pe verso foto se pune numărul de ordine, denumirea articolului, numele primului autor, marginea superioară va fi indicată cu săgeată. Foto color se vor publica din sursele autorului.

**7. Legendele** desenelor - pe foaie aparte, în funcție de numărul fotografiilor.

Bd. Ștefan cel Mare, 192  
MD-2004, Chișinău, Republica Moldova  
Telefon: (+37322) 222715  
Fax: (+37322) 295384  
www.usmf.md

## РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ

\* **Статьи** печатают на бумаге формата А4, через 1,5 интервала, с полями в 2,0 см, шрифтом 14 Times New Roman, в Microsoft Word.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

\* **Статьи** подают в 3-х экземплярах. Копии иллюстраций должны быть приложены ко всем экземплярам.

\* **Предоставляют дискету** с указанием фамилии автора.

\* **Сопроводительное письмо.** Статью сопровождают письмом от имени автора, ответственного за переписку. Письмо должно также содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием и представленными материалами прежде не публиковались.

\* **Подача.** Статьи подают на имя главного редактора, Бориса Михайловича Топор, д.м.н., проф., кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии Государственного медицинского и фармацевтического Университета им. Н.Тестемитану.

**1. Титульный лист** включает имя и фамилию всех авторов, их степени и звания, название учреждения, из которого работа выходит, а также имя, отчество и фамилию, адрес, номер телефона и электронный адрес автора, с которым будет вестись переписка.

**2. Рефераты** печатают на отдельных листах, на русском и английском языках (и на румынском – авторами из Республики Молдова), 150-200 слов. В конце рефератов приводят ключевые слова, от 3 до 6.

**3. Текст статей** клинического и экспериментального плана (до 15 страниц) должен состоять из: введения, материала и методов, результатов, обсуждения и выводов.

Иное изложение допустимо, если оно соответствует содержанию. Обзорные и фармакологические статьи не должны превышать 20 страниц и включать более 30 библиографических источников.

**4. Список литературы** печатают на отдельном листе, через 1,5 интервала, в порядке появления в тексте ссылок, указанных суперскриптом, и в соответствии с пунктуацией и общими требованиями, предъявляемыми к медико-биологическим статьям Международным комитетом издателей медицинских журналов.

**5. Таблицы** представляют на отдельных листах, нумеруя римскими цифрами и с пояснениями снизу.

**6. Рисунки.** На оборотной стороне каждой фотографии указывают ее номер, название статьи, фамилию первого автора и верхний край - стрелкой. Цветные фото печатаются из средств авторов.

**7. Подписные подписи** приводят на отдельном листе, в соответствии с номером фотографий.

Пр. Стефана Великого, 192, MD-2004  
Кишинев, Республика Молдова  
Телефон: (+37322) 222715  
Факс: (+37322) 295384  
www.usmf.md

## GUIDE FOR AUTHORS

\* **Manuscripts should be typed** on one side only of A4, 1.5-spaced throughout, with 2.0 margins, printing-type 14 Times New Roman, in Microsoft Word.

All papers have to be executed in the following manner:

**1. The title page** includes the first and last names of all authors, highest academic degrees, the name of the department and institution from which the work originated, and the name and address of the author to whom reprint requests should be addressed. A telephone number and E-mail for the corresponding author must be listed.

**2. The abstract.** Manuscript contains a 150-200-word abstracts on separate pages in the original language and in English. The abstract ends with key words, 3 to 6.

**3. The text of articles** for clinical, experimental (till 15 pages) and brief reports should consist of: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions. Others descriptive heading and subheading may be used if appropriate. Review articles and pharmacology articles must not exceed 20 pages or contain more than 30 references.

**4. References** are listed on separate pages in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in superscript at the proper places. References should be typed 1.5-spaced and must follow the general arrangement and punctuation outlined in: International Committee of Medical Journal Editors requirements for manuscripts submitted to biomedical articles.

**5. Tables** type each on separate sheets, numbering consecutively with Roman numerals. Explanatory matter belongs in footnotes, not in the title.

**6. Figures.** The back of each photograph should have a label showing the number, the title of the article, the name of the first Author and an arrow indicating the top edge. Color illustration will be reproduced at the Author's expense.

**7. The figures' corresponding legends** should be typed on a separate page.

\* **Submit an original and three copies of all elements.** Photocopies of the figures must be attached to each copy of the manuscript.

\* **Submit a floppy disk** labeled with the Author's name.

\* **Cover letter:** Manuscript must be accompanied by a cover letter from the author who is responsible for correspondence regarding the manuscript. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

\* **Submission:** Manuscripts and books for possible review should be sent to Editor-in-Chief Boris Topor, M.D., Ph.D., Department of Operative Surgery and Topographical Anatomy, State Medical and Pharmaceutical University.

192 Bd. Ștefan cel Mare  
Chișinău, MD-2004, Republic of Moldova  
Telephone: (+37322) 222715  
Fax: (+37322) 295384  
www.usmf.md

*Autorii sunt responsabili de conținutul articolelor publicate  
Авторы несут ответственность за содержание статей*