

Editorial Board

Editor-in-Chief

Boris Topor, dr. h., profesor

Members

- Vladimir Hotineanu** Ministru al Sănătății, dr. h., profesor
Octavian Grama Viceministru, Ministerul Sănătății
Ion Ababii Rector al USMF "Nicolae Testemițanu"
Dr. h., profesor, academician, AȘM
Gheorghe Ghidirim Președinte al Ligii Medicilor din Republica Moldova
Dr. h., profesor, academician, AȘM
Anatol Calistru Secretar responsabil, dr., conferențiar

Editorial Council

- Zinaida Anestiadi**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Iurie Ahtemiuciu, dr. h., profesor (Cernauți, Ucraina)
Ion Bahnarel, dr. h., conferențiar universitar (Chișinău, RM)
Eugen Bendelic, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Valeriu Burlacu, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Victor Cernat, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Olga Cernețchi, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Gheorghe Ciobanu, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Mihai Ciocanu, dr., conferențiar (Chișinău, RM)
Valeriu Chicu, dr., conferențiar (Chișinău, RM)
Eugen Diug, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Vlada-Tatiana Dumbrava, dr. h., profesor, (Chișinău, RM)
Constantin Ețco, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Susan Galandiuk, dr. h., profesor (Louisville, KY, SUA)
Filip Gornea, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Aurel Grosu, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Eva Gudumac, dr. h., profesor, academician, AȘM (Chișinău, RM)
Eugen Guțu, dr. h., conferențiar (Chișinău, RM)
Raymund E. Horch, dr. h., profesor (Munchen, Germania)
Irinel Popescu, dr., profesor (București, România)
Iwata Hisashi, dr. h., profesor emerit (Nagoya, Japonia)
Constantin Iavorschi, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Ion Ilciuc, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Anatol Nacu, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Gheorghe Nicolau, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Anatol V. Nikolaev, dr. h., profesor (Moscova, Rusia)
Ion Marin, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Ion Moldovanu, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Veaceslav Moșin, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Nicolae Opopol, dr. h., profesor, membru corespondent, AȘM (Chișinău, RM)
Leonid Lisii, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Hiram Polk, dr. h., profesor emerit (Louisville, KY, SUA)
Mihai Popovici, dr. h., profesor, academician, AȘM (Chișinău, RM)
Viorel Prisacari, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
William Rhoten, dr. h., profesor (Huntington, WV, SUA)
Alexandru Sandul, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Sergio Serano, dr. h., profesor (Milan, Italia)
Mihai Ștefanuț, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Eugen Tărcoveanu, dr., profesor (Iași, România)
Gheorghe Țibîrnă, dr. h., profesor, academician, AȘM (Chișinău, RM)
Vladimir Valica, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Ieremia Zota, dr. h., profesor, membru corespondent, AȘM (Chișinău, RM)
Valeriu N. Zaporojan, dr. h., profesor, academician, AȘU (Odesa, Ucraina)

Editorial Staff

- Valentina Bureatinscaia** Redactor coordonator. Tel.: 222715
Ludmila Covalschi Redactor literar
Steve Worful English consultant, Louisville, KY, USA
Joshua Boissevain English copy editor, Boulder, CO, USA



The Journal *Medical Courier*

It is a peer-reviewed and attested by National Council for Accreditation and Attestation (certificate of State registration N 1020394 from 12.03.1993), 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.

Revista *Curierul medical*

Este o revistă științifico-practică acreditată de Consiliul Național de Acreditare și Atestare (certificat de înregistrare de Stat nr. 1020394 din 12.03.1993), destinată specialiștilor din toate domeniile medicinei și farmaceuticii. Revista a fost fondată de către Ministerul Sănătății al Republicii Moldova în anul 1958. Din 2005, asociat al revistei devine Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Revista publică comunicări oficiale și, totodată, sunt editate diverse publicații, inclusiv independente: articole științifice, editoriale, cercetări și prezentări de cazuri clinice, prelegeri, îndrumări metodice, articole de sinteză, relatări scurte, corespondențe și recenzii la monografii, manuale, compendii.

Журнал *Медицинский курьер*

Это аккредитованное Национальным Советом по аккредитации и аттестации (свидетельство о гос. регистрации № 1020394 от 12.03.1993) научно-практическое издание для специалистов всех медицинских профилей и фармацевтов. Журнал был основан Министерством здравоохранения Республики Молдова в 1958 году. С 2005 года соучредителем журнала становится Государственный Университет Медицины и Фармации им. Н. А. Тестемитану. В журнале печатаются официальные материалы, а также научные статьи (в том числе от независимых авторов), наблюдения из клинической практики, обобщающие статьи, краткие сообщения, методические указания, рецензии на новые монографии, учебники, корреспонденция и др.

Address of Editorial Office

192, Blvd. Stefan cel Mare, 192
Chisinau, MD-2004, Republic of Moldova
Phone: (+37322) 222715, 205209 Phone/fax: (+37322) 295384
www.usmf.md e-mail: curiermed@usmf.md
Index for postal subscription - 32130



ISSN 1875-0666

Continuation of the Journal
Ocotirea Sanatatii (ISSN 0130-1535).
Issued bimonthly since 1958

CONTENTS • CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ

CLINICAL RESEARCH STUDIES • STUDII CLINICO-ȘTIINȚIFICE • НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

M. Todiras	3
Neamon-Hepa on Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity: Antioxidant Properties Антиоксидантные возможности фармацевтического препарата Неамон-Хепа при токсическом гепатите, индуцированным тетрахлоридом углерода	
D. Harstea	6
The Spectrum of Mesenchymal Tumors of the Skin Спектр мезенхимальных опухолей кожи	
C. Ceban	11
Results of Corneal Defect Coverage with Amniotic Membrane Результаты покрытия язвенного дефекта роговицы амниотической оболочкой	
I. Pogonea	16
Phagocytosis and the Effect of Imupurin Фагоцитоз и его изменения под влиянием имупурина	
L. A. Zhanteliya, B. A. Kubeseitov	19
Evaluation of Kidney Functioning among Patients with Vesicoureteral Reflux by Ultrasound Doppler Sonography Оценка функции почек у больных пузырно-мочеточниковым рефлюксом ультразвуковой доплерографией	
S. S. Corotash, T. D. Kuznetsova, G. E. Palii, L. I. Eremenco, I. V. Stancul	23
Cytologic Aspects of Thyroid Gland Neoplasm Цитологические аспекты новообразований щитовидной железы	
I. A. Agaev	26
Tongue - the Indicator in General Somatic Pathology of the Organism Язык – показатель общесоматической патологии организма	
C. A. Mahmoud	29
Correction of the Structural and Functional Changes of Myocardium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Коррекция структурно-функциональных изменений миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких	
E. Camis, N. Sorici, V. Mosin	34
Non-specific Resistance Factors in Peritoneal Liquid and their Features in Women with Tubo-Peritoneal Infertility Factorii defensivi nespecifici în lichidul peritoneal și particularitățile lor la femeile cu infertilitate tuboperitoneală	
S. D. Ahmadova	38
Cytokine Status Indicators in Dynamics of Psoriasis Therapy with Glutoxim Drug in Children Показатели цитокинового статуса в динамике терапии псориаза препаратом глутоксим у детей	
N. A. Faradjeva	41
Alternative Way of Treating Chronic Obstructive Bronchitis Альтернативный подход к лечению хронического обструктивного бронхита	
S. S. Sultanova	45
Abnormalities in Carbohydrate Metabolism in Women of Able-Bodied Age in Baku and Sumgait Cities Нарушение углеводного обмена у женщин трудоспособного возраста в городах Баку и Сумгаит	

REVIEW ARTICLES • ARTICOLE DE SINTEZĂ • ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

E. Tofan	48
The Influence of the Losartan and Enalapril, and their Combination on the Functioning of the Heart Влияние лозартана, эналаприла и их комбинации на функцию сердца	
V. Mazuru	52
Pivotal Role of Macrophages in Tumoral Progression Rolul pivotal al macrofagelor în progresia tumorală	
J. A. Jarrakhova	61
Intrauterine Infection of Newborn by Hepatitis B and C Viruses Внутриутробное инфицирование новорожденного вирусным гепатитом В и С	
M. Aldiabat, I. Peltec	64
Iron Deficiency Prophylaxis During Pregnancy Profilaxia deficitului de fier în timpul sarcinii	

ANNIVERSARIES • JUBILEE • ЮБИЛЕИ

Galina Rusu la 70 de ani	68
Petru Bujor la 60 de ani	69

IN MEMORIAM

Ion Motânga	71
--------------------------	----

GUIDE FOR AUTHORS • GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ	72
--	----

Neamon-Hepa on Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity: Antioxidant Properties

M. Todiras², V. Rudic², S. Parii¹, V. Gudumac¹, L. Rusnac¹, P. Golovin¹, T. Chiriac², V. Valica¹

¹Scientific Center for Drug Evaluation of the Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

²Institut of Microbiology and Biotechnology of the Academy of Science of Moldova

Acknowledgement

*The research study for this specific work was based on the suggestions proposed by the late, lamented professor **Boris Parii***

Abstract

The present study was undertaken to investigate whether Neamon-Hepa treatment provides antioxidant protection from chronic liver injury induced in mice by a long-term CCl_4 administration. The Neamon-Hepa capsule, a combination indigene drug, contains L-arginine, Spironolactone and biopreparation from the *Spirulina platensis* - BioR. Carbon tetrachloride chronic treatment for three weeks significantly decreased the hepatic antioxidant enzyme activities - almost twofold superoxide dismutase enzyme activity, catalase activity, glutathione peroxidase activity in liver tissue and induced a marked elevation almost twofold of thiobarbituric acid reactive substances levels in the plasma and liver tissue. Treatment with the Neamon-Hepa following experimental liver damage, in a dose-dependent way, resulted in a marked augmentation of antioxidant enzyme activities and reduction of lipid peroxidation levels.

Key words: Neamon-Hepa, induced hepatotoxicity, antioxidant properties

Антиоксидантные возможности фармацевтического препарата Неамон-Хепа при токсическом гепатите, индуцированном тетрахлоридом углерода

Целью данной работы является исследование антиоксидантного воздействия лекарственного препарата Неамон-Хепа у мышей с токсическим гепатитом, индуцированным тетрахлоридом углерода. В состав комбинированного медикамента Неамон-Хепа входит аргинина аспарат, БиоР и спиронолактон. Хроническая интоксикация в течении 3 недель с CCl_4 снизила в два раза активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы в печеночной ткани и повысила вдвое степень тиобарбитуровой кислоты в печеночной ткани и в сыворотке крови. Применение препарата Неамон-Хепа значительно уменьшило степень процессов липидного перекисидирования и увеличило активность антиоксидативных энзимов.

Ключевые слова: Неамон-Хепа, токсический гепатит, антиоксидантный эффект

Introduction

The liver has versatile functions and plays several important roles in metabolism, including biosynthesis of plasma proteins, gluconeogenesis and detoxification. Although the liver has strong regenerative ability, when cellular loss exceeds a certain threshold, the insufficient functions cause hepatic failure, leading to liver disease.

Oxidative and nitrosative stress are common pathogenetic mechanisms contributing to the initiation and progression of hepatic damage in a variety of liver disorders. Highly reactive transient chemical species, i.e., superoxide anion (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl radical ($\cdot\text{OH}$), singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) and nitric oxide ($\cdot\text{NO}$), have been implicated in the aetiology of degenerative diseases, including some hepatopathies [1]. These molecules, which are the byproducts of normal aerobic metabolism, are highly reactive and thus lead to the denaturation of biomolecules such as proteins, lipids and nucleic acids, resulting in injury to cells, tissues and organs. Cell damage occurs when there is an excess of reactive species or a defect of antioxidant molecules. Experimental research on the delicately regulated molecular strategies whe-

reby cells control the balance between oxidant and antioxidant molecules has progressed in recent years [2, 3]. On the basis of this evidence, antioxidants represent a logical therapeutic strategy for the treatment of chronic liver disease.

Carbon tetrachloride (CCl_4) is a well established and widely used hepatotoxin and the principle cause of CCl_4 -induced liver injury is proposed to be lipid peroxidation by free radical derivatives of CCl_4 . In the liver, CCl_4 is rapidly metabolized by mixed function cytochrome P450 oxygenases of the endoplasmic reticulum resulting in the generation of the trichloromethyl radical ($\text{CCl}_3\cdot$). This radical can also react with oxygen to form its highly reactive derivative trichloromethyl peroxy radical ($\text{CCl}_3\text{OO}\cdot$). Both radicals initiate a chain reaction leading to lipid peroxidation, changes in membrane permeability, and loss of calcium homeostasis. In addition, tissue lipid levels increase. The initial cellular injury subsequently takes the form of inflammation, and the chronic effects of CCl_4 exposure include fatty degeneration and fibrosis that may ultimately culminate in extensive cell damage and death [4].

Neamon-Hepa is a multicomponent pharmaceutical product thought to have hepatoprotective properties and

can prevent the progression of chronic liver diseases. The Neamon Hepa capsule contains L-arginine, Spironolactone and biopreparation from the *Spirulina platensis* - BioR. In a previous study we have shown that treatment of mice with the Neamon Hepa concomitant with the CCl₄ produced an alleviation of the hepatic injury to a considerable extent which was reflected by the ability of the compound to lower the elevated liver/body weight index and the raised serum enzyme activities resulting from the administration of CCl₄ alone [5].

The present study was undertaken to investigate whether Neamon Hepa treatment provides antioxidant protection from chronic liver injury induced by a long-term CCl₄ administration.

Material and Methods

Male C57/Bl6 mice, aged 12 weeks and weighing 27-30 g, were used in the present study. The animals were housed according to our institution's animal-care guidelines. The cages were placed in ventilated closed rack at constant temperature and humidity with a 12-hour light/dark cycle. They were fed using commercially standard mouse diet and sterilized water ad libitum.

Mice were divided into the following five study groups:

Control (n = 6);

CCl₄ (n = 6);

CCl₄ received Neamon-Hepa 10 mg/kg (n = 6);

CCl₄ received Neamon-Hepa 50 mg/kg (n = 6);

CCl₄ received Neamon-Hepa 100 mg/kg (n = 6);

Animals received an subcutaneous 1 ml/kg injection of CCl₄ (Sigma) in sesame oil (1:1 ratio) twice weekly (Monday and Thursday) for three weeks. Control animals were injected with an equivalent amount of sesame oil. Neamon-Hepa (Eurofarmaco SA) capsules (834 mg) were dissolved initially in 4.2 ml ethanol and then removed from it (ex. 168 µl for group V) was added in to 100 ml of drinking water.

Subsequently, on the fifth day after last CCl₄ injection, the mice of each group were sacrificed by exsanguination, the blood was collected and plasma was separated from it and frozen for laboratory tests. Livers were quickly excised under ice-cold conditions. A portion of the liver was thoroughly washed three times with saline to remove maximal possible residual blood. The samples were frozen and stored at -70°C until analysis.

Lipid peroxidation was estimated by measurement of thio-barbituric acid reactive substances (TBARS) in the liver tissue by the method of Uchiyama and Mihara [6]. Plasma TBARS level were measured according to the method of Buege and Aust [7]. It is expressed as micromoles per liter for plasma and as micromoles per gram weight liver tissue.

Superoxide dismutase (SOD) enzyme activity was analyzed according to the method of Beauchamp and Fridovich [8]. Catalase (CAT) activity was estimated by the procedure of Thomson et al. [9]. Glutathione peroxidase (GPx) activity was measured by the method of Paglia and Valentine [10]. SOD, CAT and GPx activities were expressed as international units per milligram protein.

Results are presented as means ± standard error of the mean (SEM). Comparisons between groups were carried out using t-test. Differences with P < 0.05 were regarded as statistically significant.

Results

Carbon tetrachloride chronic treatment significantly decreased the hepatic antioxidant enzyme activities. The SOD, CAT, and GPx activities in CCl₄-treated mice were 52.1%, 57.4% and 66.6% respectively, compared to the control mice. At the same time, CCl₄ chronic treatment induces a marked elevation of TBARS levels, which were assessed as an indicator of lipid peroxidation. The level of TBARS were more than twofold greater in the plasma and liver tissue from CCl₄-treated group.

Treatment with the Neamon-Hepa following experimental liver damage resulted in a marked augmentation of antioxidant enzyme activities and reduction of lipid peroxidation levels. As is shown in the table, the most consistent evidence for beneficial effects came from a maximal daily dosage of Neamon-Hepa. All doses of Neamon-Hepa increased the decreased antioxidant enzyme activities in CCl₄-treated mouse liver. This effect was dose dependent, with the highest level of antioxidant enzymes activities occurring in the group that received Neamon-Hepa 100 mg/kg. For example, in this group SOD, CAT and GPx activities increased more than 65%, 55% and 30% respectively, compared to the CCl₄-treated group. On the other hand, dose-dependent treatment with Neamon-Hepa significantly decreased the increased level of TBARS in both the plasma and liver tissue. As a result, treatment

Table 1

Effects of Neamon-Hepa on antioxidant enzymes (SOD, CAT, GPx) activities in the liver and TBARS in the liver and plasma of CCl₄-treated and control mice

Group	SOD (U/mg protein)	CAT (U/mg protein)	GPx (U/mg protein)	TBARS	
				Liver (µM/g tissue)	Plasma (µM/L)
I	25.7 ± 0.96	18.8 ± 0.80	11.1 ± 0.52	0.48 ± 0.05	0.24 ± 0.02
II	13.3 ± 1.55 [#]	10.8 ± 0.72 [#]	7.4 ± 0.52 [#]	1.27 ± 0.08 [#]	0.62 ± 0.09 [#]
III	16.8 ± 0.90 [*]	14.2 ± 0.87 [*]	7.9 ± 0.25	1.03 ± 0.06 [*]	0.40 ± 0.08 [*]
IV	19.4 ± 0.85 ^{**}	15.8 ± 0.83 ^{**}	8.9 ± 0.35 [*]	0.84 ± 0.05 ^{**}	0.36 ± 0.08 [*]
V	22.3 ± 1.18 ^{**}	17.0 ± 0.55 ^{**}	9.7 ± .37 ^{**}	0.67 ± 0.06 ^{**}	0.32 ± 0.07 ^{**}

The values are mean ± S.D.

[#] p < 0.01, as compared to the control group;

^{*} p < 0.05, ^{**} p < 0.01, as compared to the second group.

with 100 mg/kg of Neamon-Hepa decreased TBARS levels from 90% to 70% in the liver tissue and plasma respectively compared to CCl₄-treated mice. Although, CCl₄-induced lipid peroxidation effects were significantly attenuated by Neamon-Hepa treatment, values were still higher than those found in the control group.

Discussion

The antioxidant activity of Neamon-Hepa was measured by its protection against CCl₄-induced liver damage in mice. Liver damage induced by carbon tetrachloride is the best characterized system of xenobiotic-induced hepatotoxicity and is a commonly used model for the screening of *in vivo* antioxidant and hepatoprotective activity of drugs. Several mechanisms underlying this toxicity have been suggested. The hepatotoxic effects of CCl₄ are largely due to its active metabolite, trichloromethyl radical. These activated radicals bind covalently to the macromolecules and induce peroxidative degradation of membrane lipids of endoplasmic reticulum rich in polyunsaturated fatty acids. This leads to the formation of lipid peroxides. This lipid peroxidative degradation of biomembranes is one of the principle causes of hepatotoxicity of CCl₄ [4, 11].

Previously, we have shown that Neamon-Hepa treatment decreased CCl₄-induced liver damage in mice. The activity of serum alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and level of total bilirubin decreased more than twofold in the group of animals that received 100 mg/kg of Neamon-Hepa daily. At the same time, we found a marked lowering of cholesterol level, lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase activities [5].

In the present investigation, exposure to chronic doses of CCl₄ caused decreases in the hepatic SOD, CAT and GPx activities. The glutathione-dependent enzymes SOD, CAT, and GPx represent co-ordinately regulated major cellular defense systems against oxidative stress. Glutathione content in the liver contributed to the maintenance of cell homeostasis by scavenging free radicals resulting from physical or chemical injuries. It has been suggested that the lipid peroxides generated after CCl₄ intoxication are eliminated by GPx in the presence of glutathione, thus curbing the propagation of lipid peroxidation [12]. In our experiments, the significant decrease in hepatic GPx activity following CCl₄ exposure was partially restored by Neamon-Hepa therapy.

SOD has been reported as one of the most important enzymes in the enzymatic antioxidant defense system. Decrease in enzyme activity of SOD is a sensitive index in hepatocellular damage and is the most sensitive enzymatic index in liver injury [13]. SOD acts as a cellular defence element against potentially harmful effects of superoxide ions by catalyzing the dismutation of these ions. Superoxide radical is one of the main causes of oxygen cytotoxicity, for it is the first oxygen radical produced *in vivo*, and lasts for longer time than other radicals. Simultaneously, Neamon-Hepa treatment causes a significant increase in hepatic SOD activity; more than 65% in the group that received a higher dose.

Catalase is a haemoprotein and it protects cells from the accumulation of hydrogen peroxide by dismutating it to from N₂O and O₂ or by using it as an oxidant in which it works as a peroxidase [14]. A large reduction in the CAT activity in our CCl₄-treated mice may result in a number of deleterious effects due to the assimilation of superoxide radical and hydrogen peroxide. In contrast, administration of Neamon-Hepa show a significant dose-dependent increasing in CAT activity. Liver TBARS level is considered to be a valuable indicator of toxicant induced hepatic damage from production of free radicals [14]. Elevated level of TBARS observed in our CCl₄-treated mice indicates excessive formation of free radicals and activation of lipid peroxidation system resulting in hepatic damage. The significant decline in the concentrations of these constituents in the liver and plasma of Neamon-Hepa-treated mice unveils its antioxidant efficacy. We suppose that all three essential components L-arginine, Spironolactone and BioR (biopreparation from the *Spirulina platensis*) inserted in the Neamon-Hepa together are able to increase antioxidant activity and to lower TBARS levels.

It has been reported that the use of Spironolactone in the combined therapy effectively attenuates oxidative stress in patients with chronic kidney disease [15] and prevents oxidative stress in uremic rats [16]. Also, it was shown that intervention with antioxidants and L-arginine reduced the activation of redox-transcription factors and increased eNOS expression in cells and *in vivo* [17, 18].

The antioxidant property of various *Spirulina platensis* extracts under CCl₄-induced hepatic damage had been reported [19, 20]. Recently, new experimental data were presented on the influence of the complexes of Fe(III), Mn(II), Zn(II), Co(II) on the synthesis of antioxidants in the biomass of spirulina and dunaliella. Simultaneously, they define a new procedure for obtaining antioxidant preparations on the basis of spirulina's and dunaliella's biomass [18]. Further studies find a significant decline in malondialdehyde, lipid hydroperoxides and conjugated dienes with rise in SOD, catalase, GPx, glutathione, vitamin-E and vitamin-C levels in the hepatic and renal tissues when rats were given therapy with purified cyanobacterial phycoerythrin together with CCl₄ intoxication for 4 weeks [19]. A more detailed scientific report confirms the fact that Phycocyanin, a biliprotein from *Spirulina platensis* is a potential therapeutic agent in oxidative stress-induced diseases. Furthermore, it was able to scavenge alkoxy, hydroxyl and peroxy radicals and to react with peroxinitrite and hypochlorous acid. It also inhibits microsomal lipid peroxidation induced by Fe⁺²-ascorbic acid or the free radical initiator 2,2' azobis (2-amidinopropane) hydrochloride *in vitro* and reduces CCl₄-induced lipid peroxidation *in vivo* [20].

In conclusion, the results in this study indicate that Neamon-Hepa treatment can ameliorate CCl₄ stress-induced oxidative liver injury. Nevertheless, further research must be carried out to elucidate the mechanisms of the hepatoprotective antioxidant effect by Neamon-Hepa at the molecular level.

References

- Rudic V. Bio R: studii biomedicale și clinice. Chisinau, 2007;375.
- Ahmed N, Thornalley PJ, Lüthen R, et al. Processing of protein glycation, oxidation and nitrosation adducts in the liver and the effect of cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;41(6):913-9.
- Urtasun R, Conde de la Rosa L, Nieto N. Oxidative and nitrosative stress and fibrogenic response. *Clin Liver Dis.* 2008;12(4):769-90.
- Weber LW, Boll M, Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit Rev Toxicol.* 2003;33(2):105-36.
- Parii, B. Todiraș, M, Parii S, et al. Efectele protectoare ale remediului autohton Neamon-Hepa în hepatita indusă cu tetraclorură de carbon. *Curierul medical.* 2010;2:31-35.
- Uchiyama M, Mihara M. Determination of Malonaldehyde Precursor in Tissues by Thiobarbituric Acid Test. *Anal. Biochem.* 1978;86:271-8.
- Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1978;52:302-10.
- Beauchamp C, Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Anal Biochem.* 1971;44(1):276-87.
- Thomson JF, Nance SL, Tollaksen SL. Spectrophotometric assay of catalase with perborate as substrate. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1978;157(1):33-5.
- Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.* 1967;70(1):158-69.
- Recknagel RO, Glende EA Jr, Dolak JA, et al. Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity. *Pharmacol Ther.* 1989;43(1):139-54.
- Nishida K, Ohta Y, Ishiguro I. Gamma-glutamylcysteinylethyl ester attenuates progression of carbon tetrachloride induced acute liver injury in mice. *Toxicology.* 1998;126:55-63.
- Curtis SJ, Moritz M, Snodgrass PJ. Serum enzymes derived from liver cell fractions. I. The response to carbon tetrachloride intoxication in rats. *Gastroenterology.* 1972;62(1):84-92.
- Cabré M, Camps J, Paternáin JL, et al. Time-course of changes in hepatic lipid peroxidation and glutathione metabolism in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000;27(9):694-9.
- Renke M, Tylicki L, Knap N, et al. Spironolactone attenuates oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Hypertension.* 2008;52:e132-e133.
- Michea L, Villagrán A, Urzúa A, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and prevents oxidative stress in uremic rats. *Hypertension.* 2008;52(2):295-300.
- de Nigris F, Lerman LO, Ignarro SW, et al. Beneficial effects of antioxidants and L-arginine on oxidation-sensitive gene expression and endothelial NO synthase activity at sites of disturbed shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(3):1420-5.
- Wallner S, Hermetter A, Mayer B, et al. The alpha-amino group of L-arginine mediates its antioxidant effect. *Eur J Clin Invest.* 2001;31(2):98-102.
- Soni B, Visavadiya NP, Madamwar D. Ameliorative action of cyanobacterial phycoerythrin on CCl₄-induced toxicity in rats. *Toxicology.* 2008;248(1):59-65.
- Romay Ch, González R, Ledón N, et al. C-phycoerythrin: a biliprotein with antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective effects. *Curr Protein Pept Sci.* 2003;4(3):207-16.

Corresponding author

Sergiu Parii, M.D., Ph.D., Associate Professor
 Scientific Center for Drug Evaluation
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 165, Stefan cel Mare Blvd
 Chisinau, Republic of Moldova
 Telephone: 37322 205238
 Fax: 37322 205239
 E-mail: parii_sergiu@mail.ru

Manuscript received April 03, 2010; revised manuscript June 15, 2010

The Spectrum of Mesenchymal Tumors of the Skin

D. Harstea

Department of General Oncology, Institute of Oncology, Republic of Moldova

The Spectrum of Mesenchymal Tumors of the Skin

Cutaneous tumours of mesenchymal origin are relatively uncommon tumors, originating from non-epithelial skin structures and characterized by clinico-pathological heterogeneity. Being classified histologically according to the mature tissue they resemble, these heterogeneous mesenchymal neoplasms show a broad range of differentiation and form the largest group of skin tumors. The aim of the study was to analyze the incidence patterns and clinical peculiarities of cutaneous mesenchymal tumours according to the histologic type. Research trials were conducted in the Institute of Oncology of the Republic of Moldova and included 1121 patients with cutaneous tumors of mesenchymal origin, surgically treated in the period 2004-2008, including 1036 (92.4%) benign tumors and 85 (7.6%) malignant tumors. The most frequent benign tumors were hemangioma (52.4%) and dermatofibroma (33.7%). Kaposi sarcoma was the most common form of cutaneous malignant mesenchymal tumors, accounting for 43.53% of cases. 41.18% of skin tumors of mesenchymal origin were represented by dermatofibrosarcoma protuberans, which is a locally aggressive tumor with a high recurrence rate and little metastatic potential. This study demonstrated variation by age, sex and anatomic location in patients with cutaneous sarcomas according to the histologic type.

Key words: cutaneous mesenchymal tumors, Kaposi sarcoma, dermatofibrosarcoma protuberans.

Спектр мезенхимальных опухолей кожи

Мезенхимальные опухоли кожи встречаются редко и возникают из неэпителиальных, мягкотканых компонентов кожи, характеризующиеся клинико-морфологической гетерогенностью. Они составляют разнообразную группу опухолей кожи, согласно морфологической структуре. Данное исследование имело цель определить эпидемиологические и клинико-морфологические особенности опухолей кожи в зависимости от гистологического типа. В работу было включено 1121 пациент с мезенхимальными опухолями кожи, оперированных в Онкологическом Институте в течение 2004–2008 гг. Из них, 1036 (92,4%) с доброкачественными, 85 (7,6%) с злокачественными опухолями. Согласно исследованию, наиболее частыми доброкачественными опухолями являются дерматофиброма (33,7%) и гемангиома (52,4%). Злокачественные мезенхимальные опухоли представлены саркомой Капоши (43,53%). Выбухающая дерматофибросаркома, которая имеет медленный рост, локально агрессивное течение и склонность к рецидивам, встречается в 41,18% случаев кожных злокачественных мезенхимальных опухолей. По данным исследования существуют вариации по возрасту, полу и анатомической локализации у больных с саркомой кожи в зависимости от гистологического типа опухоли.

Ключевые слова: мезенхимальные опухоли кожи, саркома Капоши, выбухающая дерматофибросаркома.

Introduction

Cutaneous tumours of mesenchymal origin are a heterogeneous group of uncommon tumors, originating from non-epithelial skin structures. Malignant mesenchymal tumors, called sarcomas, are far outnumbered by carcinomas, melanoma and benign mesenchymal neoplasms of skin and subcutis. These heterogeneous mesenchymal neoplasms show a broad range of differentiation and are classified histologically according to the mature tissue they resemble, such as smooth muscle (leiomyosarcoma), endothelium (angiosarcoma), or fibroblast (eg. dermatofibrosarcoma protuberans) [3]. Benign mesenchymal tumors show an incidence of 3.000/1 million people and therefore are about a hundred times more frequent than malignant mesenchymal tumors (incidence of 30/1 million). Cutaneous soft tissue sarcomas represent < 1% of malignant tumors, and little is known regarding their etiology or incidence patterns. Their behaviour varies from indolent to very aggressive, with consequent variation in survival, according to histological type, grade, and sometimes genetic constitution, but the overall 5 year survival is about 65-75%.

Although most tumors arise spontaneously, some risk factors have been identified. Recent reports have linked specific genetic, immunodeficiency, irradiation, and environmental factors as well as viral infection with the development of mesenchymal cutaneous and noncutaneous tumors. The most recent World Health Organization (WHO) classification of soft tissue sarcomas takes into account type-specific cytogenetic and molecular findings in the classification [3]. Some tumors also arise in scars. It is known that the human herpes virus 8 plays a role in the development of Kaposi sarcoma [1,5]. Other risk factors include chronic lymphedema, which increases the incidence of soft tissue sarcomas. Angiosarcoma complicating longstanding lymphoedema especially after radical mastectomy might also be due to local immunosuppression [10]. An association between exposure to herbicides, including dioxin, and sarcomagenesis is controversial and remains unproven. Sarcomas can arise in the field of prior therapeutic irradiation. Following irradiation for carcinoma of the breast, low-grade cutaneous angiosarcomas were noticed after an interval as

short as 18 months [8]. Benign and malignant tumours present as usually painless masses, with varying growth rate. Cutaneous lesions form a plaque or elevated nodule that can ulcerate when malignant.

In general, sarcomas in skin or subcutis can be considered part of the group of soft tissue sarcomas and have a more favourable outcome than those located beneath deep fascia. The recent WHO classification of Tumours of Soft Tissue [3] recognizes three behavioural categories:

1. Benign tumours. These rarely recur locally, and those that recur do so in a non-destructive fashion and are usually cured by local excision. Exceptionally rarely, an otherwise (and histologically typical) benign tumour, such as cutaneous fibrous histiocytoma, can metastasize.

2. Intermediate tumours are those that are locally aggressive and/or very occasionally metastasizing, such as dermatofibrosarcoma protuberans. Rarely-metastasizing tumours are generally dermal or subcutaneous tumours which have a low (1-2%) but definite risk of metastasis, most often to regional lymph nodes but occasionally to lung. Examples are recorded for plexiform fibrohistiocytic tumour and angiomatoid fibrous histiocytoma.

3. Malignant tumours infiltrate and recur locally and have an appreciable risk of metastasis (exceeding 20%).

Histologically, malignant soft tissue neoplasms are characterized by nuclear pleomorphism, mitotic activity including abnormal forms, necrosis and vascular invasion. Some benign tumours, however, can show one or more of these features. Examples include nuclear atypia in cutaneous pleomorphic fibroma and atypical benign fibrous histiocytoma (which can also display necrosis), and frequent mitoses in nodular fasciitis.

Grading of tumors is an attempt to predict clinical behaviour based on histological variables. It should be done on material from a primary untreated neoplasm, though change (increase) of grade can be noted in recurrent or metastatic tumor. Of the grading systems that have been developed, those of the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group and the National Cancer Institute (both of which are 3-grade systems) are now the

most commonly used [2,3]. Briefly, tumors are given a score of 1, 2 or 3 depending on the degree of differentiation; 1, 2 or 3 for number of mitoses per 10 hpf (< 10, 11 - 20, or > 20); and 0-2 for amount of necrosis (0, < 50%, > 50%). A total score count of 2 or 3 is classified as grade 1, a score count of 4 or 5 as 2, and a score of 6, 7 or 8 as grade 3.

The staging of sarcomas is based on tumor grade, size, and location. A widely used staging system for soft tissue sarcomas is that of the International Union against Cancer (UICC) (TNM system) and American Joint Commission on Cancer (AJCC). Unlike many other tumours, staging of sarcomas includes histological grading as well as tumour size and depth from surface, regional lymph node involvement and distant metastasis. Cutaneous sarcomas have a lower risk of metastasis than those located deeper; indeed histologically malignant leiomyosarcomas confined to skin are essentially non-metastasizing tumours.

Although some studies have reported the overall epidemiology of soft tissue sarcomas, to our knowledge, no previous study has focused on the population-based epidemiology of cutaneous sarcomas in the Republic of Moldova.

The aim of the study

To conduct a comprehensive analysis of cutaneous tumours of mesenchymal origin, including incidence rates and diagnostical peculiarities according to patient demographic characteristics and histologic type using the most recent criteria of the WHO classification.

Material and methods

Research trials were conducted in the Institute of Oncology of the Republic of Moldova and included 1121 surgically treated patients with cutaneous benign and malignant tumors of mesenchymal origin in the period 2004-2008. The diagnosis was confirmed by histologic examination of slides in all of the cases (100%).

The main part of the cases was represented by benign tumors (92.4%) and only 7.6% - by malignant tumors. The most frequent benign tumors were hemangioma (52.4%) and dermatofibroma (33.7%) (tab. 1). The other cutaneous benign tumors constituted 13.9%.

In the current study, we investigated the epidemiology of soft tissue sarcomas that originated in the skin above the fascia

Table 1

Cutaneous benign tumours of mesenchymal origin diagnosed during 2004 to 2008 by histologic type (number of cases)

Histologic type	2004	2005	2006	2007	2008	Total
Dermatofibroma	70	51	73	84	71	349
Fibroma	8	6	3	4	15	36
Angiofibroma	1	2		5	1	9
Lipoma	1	3	1	2	5	12
Fibrolipoma		5	8	2	4	19
Leiomyoma			1	1	1	3
Angioleiomyoma		1		2	1	4
Capillary hemangioma	39	36	57	58	91	281
Cavernous hemangioma	35	43	34	31	38	181
Capillary-cavernous hemangioma	12	17	13	20	19	81
Neurofibroma	4	11	10	3	10	38
Neurilemmoma					3	3
Neurinoma (shwannoma)	1	1	1	5	4	12
Limfocytoma				1	1	2
Xantoma					3	3
Fibroxtantoma			1			1
Juvenile xanthogranuloma					1	1
Abrikosov's tumor					1	1
Total	171	176	202	218	269	1036

Table 2

Cutaneous malignant tumours of mesenchymal origin diagnosed during 2004 to 2008 by histologic type and sex

Histologic type	ICDO-3 Code(s)	Men		Women		All	
		No. of cases	%	No. of cases	%	No. of cases	%
Kaposi sarcoma	9140	24	28.24	13	15.29	37	43.53
Dermatofibrosarcoma protuberans	8832,8833	25	29.41	10	11.76	35	41.18
Leiomyosarcoma	8890-8896	1	1.18	1	1.18	2	2.35
Angiosarcoma	9120,9130,9170	2	2.35	3	3.53	5	5.88
Malignant fibrous histiocytoma	8830	3	3.53	1	1.18	4	4.71
Malignant hemangioendothelioma	9130	1	1.18	1	1.18	2	2.35
Total cutaneous sarcomas		56	65.88	29	34.12	85	100

Table 3

Cutaneous malignant tumours of mesenchymal origin diagnosed during 2004 to 2008 by histologic type and anatomic location

Histologic type	Total no. of cases	Head and neck		Trunk		Upper extremity		Lower extremity		Multisite	
		No. of cases	%	No. of cases	%	No. of cases	%	No. of cases	%	No. of cases	%
Kaposi sarcoma	37	1	2.70	0	0	4	10.81	18	48.65	14	37.84
Dermatofibrosarcoma protuberans	35	10	28.57	14	40.0	6	17.14	5	14.29	0	0
Others	13	2	15.38	3	23.08	2	15.38	6	46.15	0	0

rather than soft tissue sarcomas that arose from the subcutaneous or deeper connective tissue or from specific organs. The incidence data were evaluated for cutaneous soft tissue sarcomas diagnosed from 2004 through 2008 among residents of the Republic of Moldova. Primary site and histologic type for each malignancy were coded according to the third edition of the International Classification of Diseases for Oncology (ICDO-3) [4]. We categorized individual 4-digit histology codes into major histologic groups according to the criteria specified in the latest 2002 WHO classification of soft tissue tumors [3]. The specific morphology codes that were used are shown in tab. 2.

Results and discussion

In total, 85 cases of cutaneous malignant tumours of mesenchymal origin were diagnosed from 2004 through 2008. The number of cases and percent distribution of these tumors according to histologic type are shown in tab. 2.

Kaposi sarcoma (KS) was the most common form of cutaneous soft tissue sarcomas, accounting for 43.53% of cases. The number of KS cases worldwide in 2002 was estimated at approximately 65,000 [9]. There are 4 main types of KS: classic KS, which typically occurs among elderly Mediterranean men or Ashkenazi Jews; human immunodeficiency virus (HIV)-associated KS; endemic KS, which presents in individuals of Central African countries; and transplantation-related KS [6]. Although classic KS had been reported for over a century before the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) epidemic, it was rare, and its etiology was unknown [1, 6]. With the increase in KS cases, all 4 types of KS have been associated with human herpes virus 8 (HHV-8) [1, 6]. Regardless of the type of KS, the most common site is the skin.

Other major cutaneous soft tissue sarcoma constituted dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) (41.18%). The annual incidence of DFSP is reported as 3 cases per million, popula-

tion from a population-based cancer registry from 1982-2002 in France [7]. DFSP is a very slowly growing tumor. It may start as a small asymptomatic papule, which is likely ignored. The tumor may gradually enlarge into a lumpy nodule, or it may evolve into an atrophic or sclerotic plaque. Because of the slow progression, the diagnosis is often delayed. DFSP is characterized by its aggressive local invasion. The tumor invades local tissue by extending tentaclelike projections underneath healthy skin rendering complete removal of the tumor very difficult. Incomplete removal of these neoplastic cells results in a high local recurrence rate. Despite the local invasiveness, DFSP rarely metastasizes. The risk for development of metastatic disease is only 5%, including 1% with regional lymph node metastasis and 4% with distant metastasis. Regional lymph node involvement represents a sign of poor prognosis; most patients die within 2 years. The lungs are the most common site of distant metastasis that occurs via hematogenous spread. Usually, metastatic disease is preceded by multiple local recurrences.

Together, these 2 histologic types (KS and DFSP) represented 84.71% of all cases. Excluding Kaposi sarcoma and dermatofibrosarcoma protuberans, the percentage distribution of the remaining cases of cutaneous sarcomas was: angiosarcoma – 5.88%, malignant fibrous histiocytoma – 4.71%, leiomyosarcoma – 2.35% and malignant hemangioendothelioma – 2.35%. Kaposi sarcoma, as well as dermatofibrosarcoma protuberans, was most common among men. The rate ratio of men to women was 1.85 for KS and 2.50 for DFSP.

Cutaneous soft tissue sarcomas differed in terms of anatomic distribution (tab. 3). Head and neck was the most common site for dermatofibrosarcoma protuberans (28.57%) than for other malignant tumors, although DFSP occurred predominantly on the trunk (40.0%) and only 17.14% arose on upper extremity and 14.29% - on lower extremity. Almost half (48.65%) of Kaposi sarcoma lesions arose on the lower

Table 4

Age and sex distribution of patients with cutaneous malignant tumours of mesenchymal origin by histologic type (number of cases)

Histologic type	less than 30		31-40		41-50		51-60		61-70		71-80		81 and over	
	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W
Kaposi sarcoma			2		4	1	6	4	7	2	3	2	2	4
DFSP	2	1	1	2	6	3	7	2	4	3	4			
Others	3		1	1		1	1	1	1	2	2			

Note: M-men, W-women.

extremities and 37.84% occurred at multiple or overlapping cutaneous sites. Other cutaneous sarcomas, including leiomyosarcoma, angiosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, malignant hemangioendothelioma were relatively proportionate in their anatomic distribution.

We observed that Kaposi sarcoma occurred more frequently among men than among women. Kaposi sarcoma increased with age, peaked in the 60s, and subsequently declined. Age-specific KS rates were bimodal, with rates elevated in middle adulthood and at oldest ages for women.

The current study reported that DFSP occurred most commonly during the fifth and sixth decades of life especially among men, whereas the incidence among women rose more modestly after age of 40. The rates for DFSP were higher among men than women during the middle adult years.

The bimodal distribution also was evident among patients with other types of cutaneous sarcomas. The first peak was highest at early ages for men, then the rates were constant across the middle age groups for both men and women and slightly increased in the 70s (tab. 4).

Conclusions

Benign mesenchymal tumors of the skin are much more frequent than their malignant counterparts. Cutaneous soft tissue sarcomas are relatively rare, but they can occur in almost any anatomic site. Most cutaneous soft tissue sarcomas arise, de novo without an apparent causative factor. Clinical signs are painless nodes of a xanthomatous aspect and rapid growth. Early diagnosis is crucial for the prognosis. The etiology of most malignant mesenchymal tumors of the skin is unknown. Genetic, immunodeficiency and environmental factors, as well as viral infections, have been described as associated risk factors. Gene-gene and gene-environment interactions also may contribute to cutaneous soft tissue sarcomas susceptibility. In this study we analyzed the incidence patterns of cutaneous benign and malignant tumours of mesenchymal origin, and observed distinctive differences among the various histologic types and primary sites. Although we had a good sample size in some instances, it was not large enough to allow for sufficient power to estimate rates by stratification. Other limitations include lack of complete data for some patients and of a centralized pathology review of tumors. The strengths of this study are the unbiased ascertainment and assessment of cases of some rare tumors and the fact that it is the first study focused on the epidemiology of cutaneous sarcomas in the Republic of Moldova.

In conclusion, this study has demonstrated that there is variation in cutaneous soft tissue sarcomas incidence patterns

over time and by age, sex, and histologic type, supporting the notion that these tumors represent distinct clinical entities, likely because of genetic factors and environmental exposures. More than three-quarters of malignant tumours of mesenchymal origin in skin are represented by Kaposi sarcoma (KS) and dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). Both KS and DFSP rates were highest among men and the age-specific patterns varied by type. Because sarcomas are relatively uncommon and yet comprise a wide variety of different entities, evaluation by oncology teams who have expertise in the field is recommended. Further investigations using large populations and molecular tools are warranted to elucidate the etiology of the diverse spectrum of cutaneous tumors of mesenchymal origin.

References

1. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994;266:1865-1869.
2. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:1448-1453.
3. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press. 2002.
4. Fritz A, Percy C, Jack A, et al. International Classification of Diseases for Oncology, 3rd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2000.
5. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases, part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:281-292.
6. Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S. Classic Kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer*. 2000;88: 500-517.
7. Monnier D, Vidal C, Martin L. Dermatofibrosarcoma protuberans: a population-based cancer registry descriptive study of 66 consecutive cases diagnosed between 1982 and 2002. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(10):1237-42.
8. Parham DM, Fisher C. Angiosarcomas of the breast developing post-radiation therapy. *Histopathology*. 1997;31:189-195.
9. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118: 3030-3044.
10. Ruocco V, Schwartz RA, Ruocco E. Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:124-127.

Corresponding author

Diana Harstea, Doctoral Student

Department of General Oncology

Institute of Oncology

30, N. Testemitanu Street

Chisinau, MD-2019

Republic of Moldova

Tel.: +37322 733384

E-mail: diana_harstea@yahoo.com

Manuscript received March 12, 2010; revised manuscript June 18, 2010

Results of Corneal Defect Coverage with Amniotic Membrane

C. Ceban

Department of Ophthalmology

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova

Summary

The study included 53 patients with various pathologies of the cornea with prolonged absence of epithelialization of the surface or ulceration. Among our patients, the majority (52.8%) had deep ulcers, the second largest group had keratouveitis with ulcers (22.6%). Herpetic keratitis (7.5%) and corneal ulcer in systemic diseases (11.3%) had a relatively smaller incidence. The patients were divided into 2 groups depending on the applied surgical intervention: group I (20 patients – 20 eyes) – patients who underwent a single (simple) coverage of the cornea with lyophilised amniotic membrane; group II (33 patients – 33 eyes) – patients, following a double corneal coverage with lyophilised amniotic membrane. Results of treatment in group I: keratouveitis with ulceration (5 patients) – recovery in 2 cases and improvement in 3 cases, keratitis with ulceration (2 patients) – recovery in 1 case and improvement in 1 case, deep corneal ulcer (9 patients) – recovered in 4 cases and in 5 patients the ulcerative defect of the cornea almost epithelized, but maintained a residual infiltration of the stroma and a small swelling of the cornea. The visual acuity increased by 0.3 – 0.4 in comparison with the original data. After 6-7 months after surgery, recurrence of herpetic keratitis in 1 case. Results of treatment in group II: keratouveitis with ulceration (7 patients.) – all cases recovered with complete epithelialization of ulcers: in 5 cases with a transparent and in 2 cases with a “cloudy” opacity, among herpetic keratitis with ulceration (2 patients) were registered 1 recovery and 1 improvement, deep corneal ulcers (17 patients) recovered in 14 cases by full epithelialization of ulcers with the formation of a local opacity and improved in 3 cases. By the time of withdrawal of the biological coverage the visual acuity in this group increased by 0.5 – 0.7 from the original data. So, it was established that the double coverage of the cornea with amniotic membrane accelerated 2 times the corneal epithelialization and the resorption of necrotic masses, caused a faster reduction of the inflammatory process, resulted in a transparent epithelialization of ulcerous defect 4 times better and a period of hospitalization shortened by 2.5 times in comparison with the single coverage.

Key words: corneal pathology, amniotic membrane, keratoamnioplasty.

Результаты покрытия язвенного дефекта роговицы амниотической оболочкой

Под наблюдением находилось 53 пациента с различной патологией роговицы, сопровождающейся длительным отсутствием эпителизации поверхности или изъязвлением. В зависимости от проведенного оперативного вмешательства больные были распределены на 2 группы: I группа (20 больных – 20 глаз) – пациенты, которым было проведено кератопокрывание лиофилизированной амниотической оболочкой; II группа (33 больных – 33 глаза) – пациенты, после проведенного двойного кератоамнионопокрытия. Результаты лечения в I-й группе: кератouveиты с изъязвлением (5 чел.) восстановились в 2 случаях, улучшения наблюдались в 3 случаях, кератиты с изъязвлением (2 чел.) – восстановление в 1 случае и улучшение в 1 случае, глубокие язвы роговицы (9 чел.) восстановились в 4 случаях, у 5 пациентов язвенный дефект роговицы почти эпителизовался, но сохранилась остаточная инфильтрация стромы и малое набухание роговицы. Динамика зрительных функций была на 0,3-0,4 выше, чем исходные данные. Через 6-7 месяцев после операции, рецидив герпетического кератита имел место в 1 случае. Результаты лечения во II-й группе: кератоиридоциклит с изъязвлением (7 чел.) и в 7 случаях была полная эпителизация язвы, в 5 случаях с прозрачной и только в 2 случаях с «облаковидным» помутнением, герпетический кератит с изъязвлением (2 чел.) – восстановление в 1 и улучшение в 1 случае, глубокие язвы роговицы (17 человек) эпителизовались полностью в 14 случаях с образованием местной прозрачности, улучшения отмечались в 3 случаях. Острота зрения в момент снятия биологического покрытия увеличилась на 0,5-0,7 от исходных данных. Таким образом, установлено, что двойное покрытие роговицы амниотической мембраной ускоряло в 2 раза эпителизацию роговицы и резорбцию некротических масс, обусловило быстрое снижение воспалительного процесса. Прозрачная эпителизация язвенного дефекта наблюдалась в 4 раза чаще, а период госпитализации сократился в 2,5 раза по сравнению с одиночным покрытием.

Ключевые слова: патология роговицы, амниотическая мембрана, кератоамнионопластика.

Introduction

The inflammatory diseases of the cornea occupy about 20% of the overall incidence of eye morbidity, of which the most severe are herpes, abscesses, and keratitis that occurs against a background of systemic diseases of the body [1, 4].

Treatment of patients with inflammatory diseases of the cornea, accompanied by violation of the integrity of the epithelium, is one of the most difficult problems in modern ophthalmology. Very often these inflammatory processes have a prolonged or recurrent nature. Various methods of antibacterial, enzymatic, catalytic regeneration therapy do not always have the necessary therapeutic effect [1, 2, 3]. Failure of medical therapy justifies the need to develop new methods of effective surgical treatment of

ulcerative processes of the cornea. Of the existing methods of treatment of diseases of the cornea, we focused on the curative biological coverage with amniotic membrane, which is motivated by the amniotic membrane's unique antibacterial, antiviral, immunosuppressive, protective and antihypoxic properties [5, 6].

Aim of the study – to examine the effectiveness of biological corneal coverage with amniotic membrane in patients with long-lasting keratitis.

Material and methods

The study included 53 patients with various pathologies of the cornea with prolonged absence of epithelialization of the surface or ulceration. Patients' age ranged from 22 to 73 years, the average age was 65.5 ± 3.8 years.

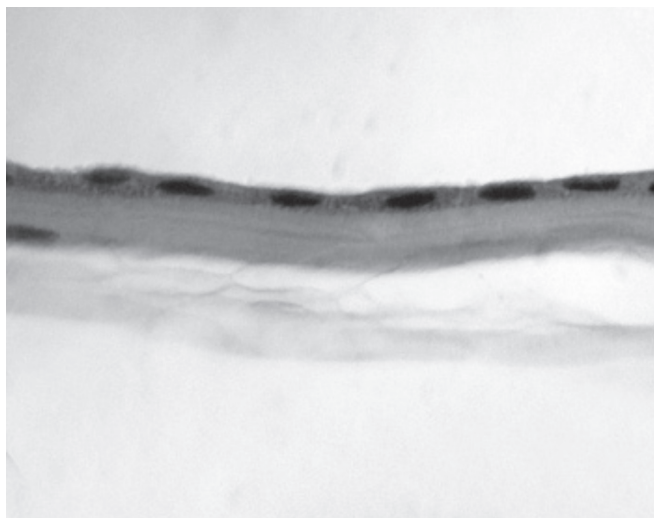


Fig. 1. Lyophilized amniotic membrane. Haemtoxillin-Eosin. x 120.

The bio-microscopic examination of the patients showed the presence of hyperemia and edema of the conjunctiva in 78.5%, pericorneal or mixed injection of the eyeball was observed in 100% of cases. Different shape, color, depth and localized corneal infiltrates were detected in 68.6% cases, edema of the stroma of the iris in 18.6% and hypopion in 18.4% cases. Corneal sensitivity was reduced in 18.6% of cases. The fluorescein probe revealed staining of random degree in 100% of cases. When examining the Schirmer test of tear production in these patients, its decrease was noted in 6 patients (15.7% of cases), in other cases it increased.

Due to the failure of medical therapy the patients underwent the surgical treatment of biologic corneal coverage with amniotic membrane (Fig. 1, 2).

Depending on the surgical intervention the patients were divided into 2 groups:

- Group I (20 patients – 20 eyes) underwent single corneal coverage with lyophilized amniotic membrane;
- Group II (33 patients – 33 eyes) followed double corneal coverage with lyophilized amniotic membrane.

The assignation of the patients by pathology is shown in table 1.

Table 1

The assignation of the patients by pathology

Pathology	Number of patients (number of eyes)		
	Total (n = 53)	Group I (n = 20)	Group II (n = 33)
Kerato-uveitis with corneal ulcer	12	5	7
Herpetic keratitis with ulceration	4	2	2
Trophic keratitis	3	1	2
Deep corneal ulcers	28	9	19
Corneal ulcer in systemic diseases	6	3	3

Among our patients, the majority (52.8%) had deep ulcers, the second largest group had keratouveitis with ulcers (22.6%). Herpetic keratitis (7.5%) and corneal ulcer in systemic diseases (11.3%) had a relatively smaller incidence.

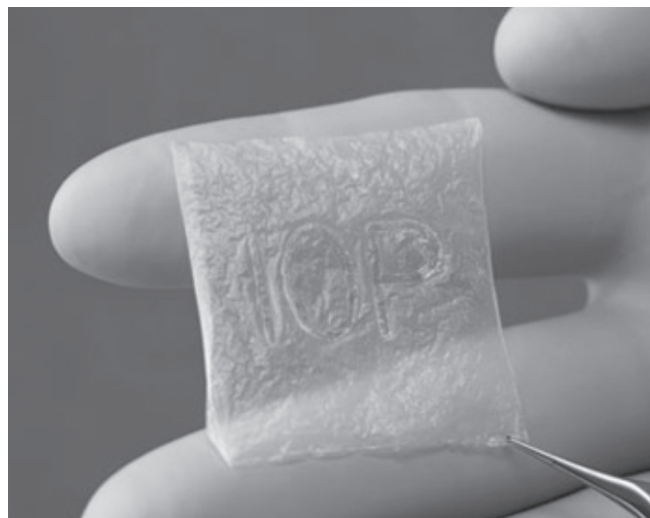


Fig. 2. Lyophilized amniotic membrane (natural size).

The study did not include the patients with severe purulent processes of the cornea, accompanied by perforation of the cornea of varying degree. In these cases it has been recommended the subtotal or total keratoplasty or it was pursued alternatively to autokonjunktivoplasty. Timely execution of penetrating corneal transplantation with the necessary amount of reconstruction of the anterior segment of the eyes in the acute stage of purulent process of the cornea, as at its end, makes it possible to save the eye as an organ and to obtain an intense therapeutic effect even in the terminal stage of the corneal disease.

The assignation of the patients by etiology of the corneal disease is shown in table 2.

Table 2

The assignation of the patients by etiology of the corneal disease

Etiological factor	Number of patients (number of eyes)
Trauma	28
Surgery	3
Herpes infection	4
Contact lenses	3
Diseases of the musculoskeletal apparatus	6
Dry-eye syndrome	4
Unknown etiology	5
Total	53

Accordingly, as set out in table 2, the most frequent of the etiological factors of the inflammatory diseases of the eye were traumatic (52.8%) and herpetic lesions (7.5%). The percentage of inflammatory diseases of the cornea with unknown etiology was large enough (9.4%), which can be explained by the difficulties of differential diagnosis in this group of diseases and polymorphism of clinical manifestations of the same infection.

Results and discussion

The most frequent complaints of the examined patients in both groups were: pain (96%), decreased visual acuity (100%),

photophobia, lacrimation (98.8%), redness of the eyes (100%) edema of the eyelids (87%). The frequency and severity of a complaint depended on the form and severity of the disease.

The diagnosis of keratouveitis (12 cases) was determined by the presence of corneal syndrome, injection of the eyeball, the presence of inflammatory infiltrates in the cornea, hyperemia and edema of the stroma of the iris with the deposition of fibrin on it, opalescence of anterior chamber's moisture, anterior and posterior synechiae.

In 4 cases herpetic keratitis had a recurrent evolution. It was noted the clouding of the deep layers of the cornea with ulcer symptoms and Descemet's membrane folds.

The transition of the purulent infiltrates into corneal ulcers with deep defect was observed in 52.8% of cases. Ulcers of the cornea were characterized by the following clinical picture: pronounced corneal syndrome, mixed injection of the eyeball, corneal neovascularization edema of the endothelium. In patients with deep corneal ulcers most often the ulcerative defect, clinically, was 4 - 6 mm wide with a purulent infiltration on the bottom and edges of the ulcer with necrosis of the epithelium, of different layers of the corneal stroma and marked perifocal edema. Ulcers were located in the middle or paracentral in 94% of cases and paralimbal in 6% of cases.

Evolution of the clinical manifestations of the inflammatory process in corneal ulcer depending on the applied surgery method is presented in table 3.

Table 3

The evolution of clinical manifestations of the inflammatory process in corneal ulcer depending on the applied surgery method

Clinical symptom		Surgery method	
		Simple coverage (group I) (n = 20)	Double coverage (group II) (n = 33)
Epithelization of cornea, days:	beginning	5.6 ± 0.16	3.7 ± 0.15***
	finishing	11.0 ± 0.16	6.2 ± 0.17***
Infiltration resorption, days:	beginning	5.1 ± 0.17	2.9 ± 0.16***
	finishing	8.5 ± 0.16	5.2 ± 0.15***
Resorption of hypopyon, days:	beginning	3.8 ± 0.17	1.9 ± 0.17***
	finishing	5.5 ± 0.16	3.7 ± 0.17***
Disappearance of inflammation, days		14.5 ± 0.16	8.2 ± 0.17***

Note: *** - p < 0.001 - statistical differences between group I and group II.

In all patients, following a biological coverage of the cornea using amniotic membrane, the inflammatory process and the symptoms of corneal syndrome disappeared. In group I, there were 2 cases of recurrent inflammatory process in 7-8 months after treatment. Thus, all cases of recurrence were provoked by herpetic infection. The results of treatment in the group II were stable during the whole period of further observation (from 6 to 36 months) after surgery.

In surface processes, as a result of treatment after the double coverage of the cornea (group II) translucent, delicate corneal opacity was observed in 33.3% of cases (11 people).

Transparent healing corneal defects were noted in 15% of cases in patients of group I, while in the group II – transparent

epithelization was observed in 51.5% of cases.

In both groups, in deeper ulcerative process the outcome of the process had varying degrees of intensity of turbidity, but in patients following the double coverage with amnion membrane the turbidity of the cornea was much less intense, these patients were 2, i.e. 22.2% of the patients in this group (they later held transcorneal keratoplasty), in group I an intense turbidity appeared in 47.4% of cases.

The results of the outcome of treatment by application of the biological coverage with amniotic membrane (tab. 2) varied clearly in the studied groups after the surgery. Thus, in patients who received biological coverage with amniotic membrane improvement was observed in 50% of cases, and the remaining 50% held an obvious improvement with positive dynamics. After double cover with amnion membrane, complete recovery was obtained, in 93.9% of cases clear positive dynamics were observed in the remaining 6.1% of cases.

Double coverage of the corneal ulcer (group II) resulted in more rapid normalization of systemic markers of inflammation. Thus, at the end of the treatment in blood serum sialic acid level decreased from 264.2 ± 1.4 to 161.8 ± 2.0 uc (p < 0.001), the seromuroid - from 0.367 ± 0.5 to 0.214 ± 0.5 uc (p < 0.001), the fibrinogen - from 8.4 ± 0.10 to 6.3 ± 0.14 g/l (p < 0.001). By day 14 of treatment, C-reactive protein concentration decreased from 12.1 ± 0.3 to 8.5 ± 0.4 mcg/ml (p < 0.001), but remained 1.5 times higher than the standard indices (5.9 ± 0.6 mcg/ml).

In patients of group I, the sialic acid decreased from 262.3 ± 1.6 to 199.3 ± 1.7 c.u. (p < 0.001), the seromuroid – from 0.361 ± 0.9 to 0.231 ± 0.6 c.u. (p > 0.1), the fibrinogen – from 9.0 ± 0.20 to 8.8 ± 0.29 g/l (p > 0.1), C-reactive protein concentration decreased from 12.6 ± 0.4 to 11.8 ± 0.4 mcg/ml (p > 0.1).

Inflammatory process in corneal ulcers manifested by increased systemic concentrations of proinflammatory cytokines (IL-1β, TNFα, IL-8) in the blood serum. The dynamics of the concentrations of cytokines is presented in table 4.

Table 4

The dynamics of the concentrations of cytokines in blood (M ± m)

Indices	Groups of patients	
	Simple coverage (Group I) (n = 20)	Double coverage (Group II) (n = 33)
IL-1β, pg/ml	initial	99.4 ± 6.3
	after 7 days	76.3 ± 4.1***
	after 14 days	21.3 ± 5.8***
TNFα, pg/ml	initial	87.1 ± 4.3
	after 7 days	62.9 ± 5.4***
	after 14 days	18.4 ± 5.1***
IL-8, pg/ml	initial	112.3 ± 5.3
	after 7 days	81.9 ± 4.9***
	after 14 days	45.7 ± 6.0***

Note: *** - p < 0.001 - statistical differences between group I and group II.

Thus, it was established (tab. 4) that under the influence of double coverage, the concentration of interleukin-1β (IL-

1 β) in serum decreased from 99.4 ± 6.3 to 76.3 ± 4.1 pg/ml (23.2%, $p < 0.001$) on the 7th day of treatment, and at the 14th day - 4.7 times, reaching the average level of 21.3 ± 5.8 pg/ml ($p < 0.001$) in the whole group. In spite of the veridical decrease of IL-1 β , the concentration of this cytokine remained increased compared to the conditionally healthy individuals (8.6 ± 1.5 pg/ml). Simultaneously with this fact, it was determined that treatment with Bio-R caused the decrease of TNF α concentration from 87.1 ± 4.3 to 62.9 ± 5.4 pg/ml (with 27.8%, $p < 0.001$) on the 7th day and to 18.4 ± 5.1 pg/ml at day 14, being about 2.6 times higher compared to its indexes in healthy individuals conditioning (7.1 ± 1.1 pg/ml). At the end of the treatment with Bio-R the level of interleukin-8 (IL-8) decreased from 112.3 ± 5.3 to 45.7 ± 6.0 pg/ml or 2.5 times ($p < 0.001$) compared with the original data.

In patients of group I, who made the simple coverage of the cornea, the concentrations of all proinflammatory cytokines decreased as well, but were less obvious: IL-1 β decreased from 95.4 ± 5.8 to 82.8 ± 6.1 pg/ml (13.2%, $p < 0.001$) at day 7 of treatment and to 49.4 ± 4.9 pg/ml ($p < 0.001$) on the 14th day, i.e. 1.9 times. Simultaneously, there was a decrease in the concentration of TNF α from 88.5 ± 5.6 to 71.2 ± 4.8 pg/ml (by 19.5%, $p < 0.001$) to the 7th day and to 31.3 ± 5.3 pg/ml at day 14 of treatment, while being increased 4.4 times compared with its level in healthy persons conditioning (7.1 ± 1.1 pg/ml). At the end of the study, patients in group II IL-8 decreased from 112.3 ± 5.3 to 45.7 ± 6.0 pg/ml or 2.5 times ($p < 0.001$) in comparison with the original data.

The results of treatment for each group separately for nosological form of the disease

The criteria for allocation of patients in the group "cured" and the group of "improved". As "cured" we considered the full subsided inflammation, reduction of pain syndrome, complete epithelization of the ulcer, the outcome of which was a clear cornea and a small superficial corneal opacity, and the outcome of deep ulcers - a local turbidity. The category of "improved" - we included the patients with an almost complete subsided inflammatory process, but with preservation of the residual infiltrate.

The results of treatment in group I

The contact of the amniotic membrane with the cornea lasted from 3 to 7 days.

Keratouveitis with ulceration (5 patients) was recovered in 2 cases: we have full subsided the symptoms of iridocyclitis, epithelization of the ulcer with the formation of a gentle "cloudy" opacity.

There was improvement in 3 cases, but there remained moderate "roughness" of the epithelium of the cornea, swelling of iris and isolated posterior synechiae.

In the cases of keratitis with ulceration (2 patients), recovery was observed in 1 case - the corneal and inflammatory syndromes have been cropped, there was also a complete epithelialization of ulcers, with the formation of semitransparent opacity.

Improvement occurred in 1 case, characterized by almost complete epithelization of the ulcer, pronounced eyes injection, subtotal turbidity in the inflammation area.

Deep corneal ulcer (9 patients) recovered in 4 cases, i.e. cropping of the inflammatory process and complete epithelialization of the ulcer was observed.

In 5 patients an ulcerative defect of the cornea almost epithelized, but maintained a residual infiltration of the stroma and a small swelling of the cornea.

Visual acuity of patients in this group before and after biological coverage reflected in table 5.

Table 5

Dynamics of the visual acuity after biological coverage

Visual acuity	Before operation (number of eyes)	After operation (number of eyes)
1/ ∞ p.l.c - 0.01	12 (60%)	1 (5%)
0.02 - 0.04	3 (15%)	2 (10%)
0.05 - 0.07	2 (10%)	1 (5%)
0.08 - 0.1	2 (10%)	10 (50%)
0.2 - 0.4	1 (5%)	4 (20%)
0.5 - 0.7	0	2 (10%)
Total	20 (100%)	20 (100%)

Dynamics of the visual functions amounted to 0.3 - 0.4 higher than the original data. After 6 - 7 months after surgery, recurrence of herpetic keratitis occurred in 1 case. Deep corneal ulcer epithelized with ingrowth of a large number of newly formed vessels. Inhibition of existing vascularization was not fixed in any case. In 7 cases (35%) on the background of the formed intensive corneal opacity it was recommended to execute keratoplasty in terms of 3 to 7 months after the coverage with amnion.

The results of treatment in group II

In group II, after the operation of double keratoplasty, the contact of amnion with the infected cornea had an average of 18 days.

Keratoiritis with ulceration (7 patients): recovery - in 7 cases, i.e. we observed a complete epithelization of ulcers in 5 cases with transparent and only in 2 cases with a "cloudy" opacity, complete relief of the inflammatory process, the disappearance of the corneal and pain syndromes, lack of infiltration of the stroma.

Among herpetic keratitis with ulceration (2 patients) 1 recovery was registered, which marked a complete epithelialization of the cornea with the formation of a tender "cloudy" opacity.

Improvement - 1 (deep herpetic corneal ulcer) - after removing the biological cornea coverage we noted incomplete subsided inflammation, almost complete epithelization of the affected area, and a moderate infiltration of the corneal stroma.

In deep corneal ulcers (17 patients) we noted recovery in 14 cases, which was characterized by full epithelialization of ulcers with the formation of a local opacity, subsiding inflammation, disappearance of winking spasm, lacrimation and pain.

Improvement was noticed in 3 cases, which, when pronounced positive dynamics, were characterized by the presence of residual petechial inflammatory infiltrate.

Visual acuity at the time of removal of the biological coverage increased by $0.5 - 0.7 \pm 0.06$ from the original data.

When viewed after 6 and 12 months, in some patients improvement was noted in visual acuity which was at 0.1 – 0.2.

The dynamics of visual functions of patients following a double coverage of the cornea with amnion membrane are reflected in the table 6.

Table 6

Dynamics of visual functions of patients following a double coverage of the cornea

Visual acuity	Before the surgery (number of eyes)	After the surgery (number of eyes)
1/∞ p 1.c – 0.01	14 (42.4%)	0
0.02 – 0.04	12 (36.3%)	3 (9.1%)
0.05 – 0.07	3 (9.1%)	2 (6.1%)
0.08 – 0.1	2 (6.1%)	16 (48.5%)
0.2 – 0.4	2 (6.1%)	5 (15.1%)
0.5 – 0.7	0	7 (21.2%)
Total	33 (100%)	33 (100%)

Low visual acuity was observed mainly in elderly patients and this was due to the residual corneal opacity, cataract development, changes in the retina and optic nerve, destructive changes in the vitreous body.

It should be noted that the very next day after surgery, we recorded cupping of the cornea syndrome as well as ciliary pain and discomfort, which were continuously present before the treatment.

The inflammatory process was stopped after 5-7 days, which was characterized by the disappearance of eye injection; after the biological coverage a significant decrease was noticed in the diameter of the deep ulcers and complete epithelialization in superficial processes.

There was a positive subjective assessment of the treatment by the patients.

The patients were examined 3, 6, 12, 18, 24 and 36 months after the treatment to confirm the stabilization of the positive dynamics in the absence of the phenomena of inflammation.

After eliminating the double biological coverage in all cases, the inhibition of vascularization of varying degrees was observed. After 1-1.5 months in some patients a continuation of the, "clearage" of the newly formed vessels in the cornea was registered.

In no case of keratoplasty was there a toxic or allergic reaction of the eye to the amnion membrane was registered.

The average period of stay in the hospital of patients with inflammatory diseases of the cornea in group 1 was 16.5 ± 2.4 days, in the II-nd – 7.0 ± 1.5 .

On the basis of these studies indications for the double co-

verage of the cornea with amnion membrane were elaborated.

Indications for the double coverage of the cornea are:

- absence of a positive effect on the ongoing conservative therapy within 3 days of treatment starting in hospital;
- the progression of the pathological process in the cornea, leading to thinning of the cornea;
- long-term non-healing ulcers, which may represent an input "gate" for a secondary infection, which may be the immediate cause of death of the eyes;
- serious somatic diseases (diabetes, asthma, coronary heart disease, hypertension, etc.) are a contraindication for conducting more extensive surgeries;
- lack of donor material for the needed surgery.

Conclusions

The following incidence of etiological factors of the corneal ulcer were registered: 52.8% - ocular trauma, 7.5% - herpes infection, 9.4% - unidentified etiology.

Double coverage of the cornea with amniotic membrane doubled the speed of the corneal epithelization and the resorption of necrotic masses, and it caused a faster reduction of the inflammatory process in comparison with the single coverage.

Transparent epithelization of ulcerous defect occurred in 50% of cases in patients who had double coverage and in 12% cases of patients who made a simple coverage.

The period of hospitalization in patients who have made a double coverage was on average 2.5 times shorter than in patients with simple coverage of the cornea.

Bibliography

1. Аветисов СЭ, Петров СЮ, Бубнова ИА, и др. Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры. М, 2007;240-242.
2. Тарасова ЛН, Кудряшева ЮИ. Новые технологии в лечении язвы роговицы: науч.-практич. конф. Москва, 2005;673-678.
3. Груша ЯО, Каспаров АА, Ксиелева ТН, и др. Комбинированное хирургическое лечение язвы роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2008;124(6):57-59.
4. Лазук ВА, Малшконян ВР, Варнаков СИ, и др. Анализ структуры офтальмологических больных, получавших высокотехнологичные (дорогостоящие) виды медицинской помощи в лечении глазных болезней. РАМН. 2005;61-63.
5. Иванова ОВ, Степанов ВК, Малов ИВ, и др. Результаты применения биопокрытия с помощью амниотической оболочки: сообщение 1. *Вестник офтальмологии*. 2008;124(6):13-15.
6. Степанов ВК, Масауд Ю, Иванова ОВ. Результаты применения биопокрытия с помощью амниотической оболочки: сообщение 2. *Вестник офтальмологии*. 2008;124(6):15-17.

Corresponding author

Cornelia Ceban, Doctoral Student

Department of Ophthalmology

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

29, N. Testemitanu Street, Chisinau

Republic of Moldova

Telephone: +37322 403557

Manuscript received April 02, 2010; revised manuscript May 11, 2010

Phagocytosis and the Effect of Imupurin

I. Pogonea

Pharmacology and Clinical Pharmacology Department
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova

Abstract

The purpose of the study was to investigate a new drug of entomological origin isolated from the pupae of *Lepidoptera*. Experiments were performed on young mice 18-20 g, which were divided into 3 groups: a control group and two groups that received a suspension of the drug in the amount of 0.5 ml of saline at doses of 1000 and 100 micrograms per mouse, respectively. There was a strong stimulation of nonspecific resistance of the organism as a result of the use of Imupurin as demonstrated by increased phagocytosis capacity of peritoneal neutrophils and macrophages (marked increase in phagocytant neutrophils and macrophages, namely reducing the nonphagocytant). The results showed that in doses of 100 and 1000 micrograms Imupirin increased the number of phagocytant neutrophils by 3.16 and 3.49 times and increased the number of phagocytant macrophages by 3.66 and 3.55 times, respectively, compared to the control. The observed effects of the entomological drug did not depend on the dose, which indicates that the effects on phagocytosis depend mainly on the composition of Imupurin (proteins, lipids) and to a lesser extent on the quantity.

Key words: Imupurin, nymph, immunostimulation, nonspecific resistance, phagocytosis, *Lepidoptera*.

Фагоцитоз и его изменения под влиянием имупурина

Цель исследования – изучение действия нового препарата энтомологического происхождения, выделенный из куколок *Lepidoptera*. Опыты были произведены на молодых мышках 18-20 г, которые были подразделены на 3 группы с использованием суспензии препарата в объеме 0,5 мл физиологического раствора в дозах 1000 и 100 микрограмм на мышку. Наблюдается сильная стимуляция неспецифической резистентности организма вследствие употребления имупурина, в результате повышения способности к фагоцитозу нейтрофилов и макрофагов. Результаты опытов показали, что имупурин в дозах 100 и 1000 микрограмм увеличил количество фагоцитирующих нейтрофилов в 3,16 и 3,49 раз и количество фагоцитирующих макрофагов в 3,66 и 3,55 раз, соответственно по сравнению с контролем. Именно в этих пропорциях имупурин уменьшил количество нефагоцитирующих нейтрофилов и макрофагов, не участвующих в фагоцитозе. Для определения фагоцитарного индекса была выделена тенденция к повышению способности фагоцита поглощать большее количество стафилококков. Анализ фагоцитарного индекса позволил констатировать, что последний, при использовании имупурина в соответствующих дозах, вырос по отношению к контролю в 3 раза. Выявленные эффекты энтомологического препарата не зависят от дозы, что указывает на то, что стимулирующее действие на фагоцитоз зависит, в основном, от состава имупурина (протеины, липиды) и, в меньшей степени, от количества.

Ключевые слова: имупурин, куколка, иммуностимуляция, неспецифическая резистентность, фагоцитоз, *Lepidoptera*.

Introduction

The research done so far has shown that insects' tissues contain lipoprotein complex structures with immune modulatory effect, i.e. consumed products in various ways considerably increase the human immune system against unfavorable environmental actions and infections of various pathogenic agents, including viral infections. Thus, we can ascertain a possible method to stimulate the immune system, which surely would increase human life expectancy [2, 3].

The recent increase in researchers' interest in insects is partly due to their immune system. Although their immune system is different from that of humans, studying them might help us overcome many illnesses. For instance, insects are able to destroy microbe cells with the help of some receptor molecules in their body and to synthesize peptide as a protection system against microbes [1, 4].

Material and Methods

To identify the action of the entomologic drug Imupurin upon the process of phagocytosis, the recommendations approved by State Pharmacological Committee of the Russian Ministry of Health (Moscow 2005) have been followed [5]. To identify the action of phagocytosis *in vivo*, 30 mice were

used. The control number contained 10 mice which were given 0.5 ml of intraperitoneal physiological solution. The following two experimental groups (10 mice each) were given drug suspension in an amount of 0.5 ml physiological solution according to the methodical recommendations (1000 and 100 mkg for each mouse) [5].

Activity of phagocytosis of peritoneal neutrophils and macrophage were observed. The mice were given 3-4 ml of 2-3% of intraperitoneal bullion and after 24 hours they were sacrificed with chlorophorm. Subsequently, the intraperitoneal liquid was extracted according to the recommendations mentioned above by injecting the material with *Staphylococcus aureus*.

The results were determined microscopically. The number of peritoneal neutrophils and macrophages were counted from the sample. The index of phagocytosis and the percent of phagocytant cells of each group were counted. We also determined the phagocytosis activity of neutrophils and macrophage by analyzing the phagocytary index (PI), i.e. the percent of phagocytant cells out of their total amount, and the phagocytary number (PN), i.e. the number of phagocyted bacteria by a neutrophils (obtained out of the media of phagocyted bacteria and non phagocytant neutrophils).

Results and discussions

The results of the experiments proved that Imupurin contributes to the increased amount of phagocytant neutrophils, and respectively, the decrease of those non-phagocytant (tab. 1).

Thus, the drug of 100-1000 micrograms per mouse increased the number of phagocytant neutrophils from 3.16 to 3.43.

Respectively, Imupurin reduced the number of non phagocytant neutrophils. Concomitant, an essential increase was established in the number of phagocytated *Staphilococcus* (tab. 1). Thus, neutrophils phagocytated 226.6 ± 11.4 microbes in the control group, this number increased to 820.3 ± 16.8 and 801.6 ± 27.3 *Staphilococcus* or 3.6 and 3.5 times at the doses 100 mkg and 1000 mkg.

Table 1

The action of Imupurin on the neutrophyls activity and number of phagocytated *Staphilococcus*

Groups and doses of Imupurin	Nr. of animals	Phagocytant neutrophils	Non-phagocytant neutrophils	Phagocytated <i>Staphilococcus aureus</i>
Control	10	24.6±1.4	75.4±4.43	226.6±11.4
1000 mkg/ per animal	10	82.5±1.26*	17.5±4.0*	801.6±27.3*
100 mkg / per animal	10	77.7±0.87*	22.3±2.75 *	820.3±16.8*

* - veridical deviation, $p < 0,001$.

For detailed phagocytosis analysis, the activity of neutrophils was determined characterized by the phagocytary index and the phagocytary number.

The phagocytary number increased from 9.5 ± 0.85 in the control group to 10.6 ± 0.18 and 9.7 ± 0.36 in study groups with Imupurin in the doses 100 and 1000 mkg per animal (tab. 2).

The analysis of respective parameters allowed us to find that the phagocytary indexes have increased from 24.6 ± 1.4 (in the control group) to 74.7 ± 0.87 and 82.5 ± 1.27 in groups given Imupurin ($p < 0.001$).

The increasing phagocytary index, though non-veridical, shows the phagocytary capacity of a neutrophil. All this permit us to conclude, that Imupurin increases the number and phagocytary activity of neutrophils (fig. 1).

Table 2

The action of imupurin in the doses of 1000 and 100 mkg/ per animal on the functional neutrophils activity

Parameters	Control	II group Imupurin 1000mkg / per animal	III group Imupurin 100mkg/ per animal
Phagocytary index	24.6±1.4	82.5±1.27*	77.7±0.87*
Phagocytary number	9.5±0.85	9.7±0.36	10.6±0.18

* - Veridical deviation, $p < 0.001$.

The obtained data suggest a hypothesis that Imupurin stimulant action on phagocytosis doesn't depend on the administrated doses therefore it is not a dose dependent action, but it depends on lipoproteic complexes from Imupurin composition, which are inductors of neutrophils activity.

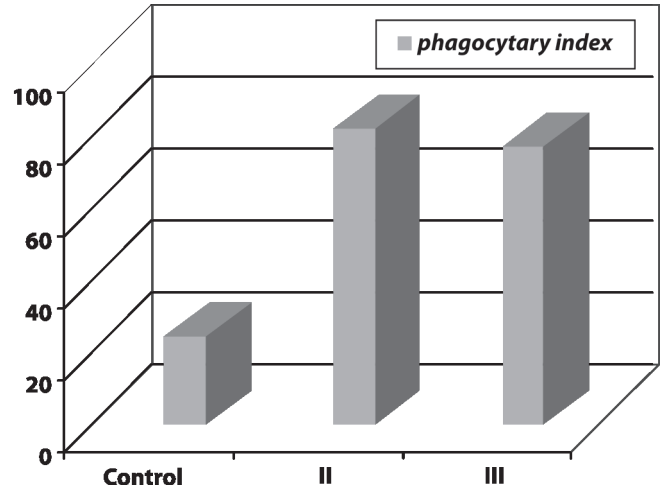


Fig. 1. The action of Imupurin on the functional neutrophils activity

Table 3

The effect of Imupurin on the activity of macrophages and the number of phagocytated *Staphilococcus*

Groups and doses of Imupurin	Nr. of animals	Phagocytant macrophages	Non-phagocytant macrophages	Phagocytated <i>Staphylococcus aureus</i>
Control	10	22.7±1.13	77.3±1.13	217.1±10.5
II group 1000mcg// per animal	10	81.0±1.49*	20.0±0.9*	828.2±22.1*
III group 100mcg // per animal	10	83.1±1.65*	16.9±1.65*	820.3±14.8*

* - Veridical deviation, $p < 0.001$.

Because phagocytes are one of the first defense barriers of the body against infection, the influence of Imupurin on the number and phagocytary activity of macrophages was studied (tab. 3).

The experimental study has demonstrated that Imupurin (100 and 1000 mkg per animal) increases the phagocytant macrophages number (by 3.66 or 3.55 times) in comparison with the control group (tab. 3). Concomitant, the same drug proportion reduced the number of non-phagocytant macrophages (tab.3). Simultaneously, Imupurin increases the number of phagocytated *Staphylococcus aureus* by macrophages. In this way, this parameter constituted 820.3 ± 14.8 and 828.2 ± 22.1 comparative with the control group (217.1 ± 10.5) ($p < 0.001$).

The phagocytary index is in correlation with the reported data, and its increase is similar with the number of phagocytant macrophages (tab. 4). The phagocytary number noted an intensification of one macrophage's activity to phagocyte more *Staphylococcus* (fig. 2). Accordingly, the contrary with a significant increase of phagocytant macrophages it is noted a light activity of the phagocytary number.

The constant effects of entomologic drugs are not dose dependent. Probably, the stimulatory action on phagocytosis depends more on the composition of Imupurin (proteins, lipids) than their quantity.

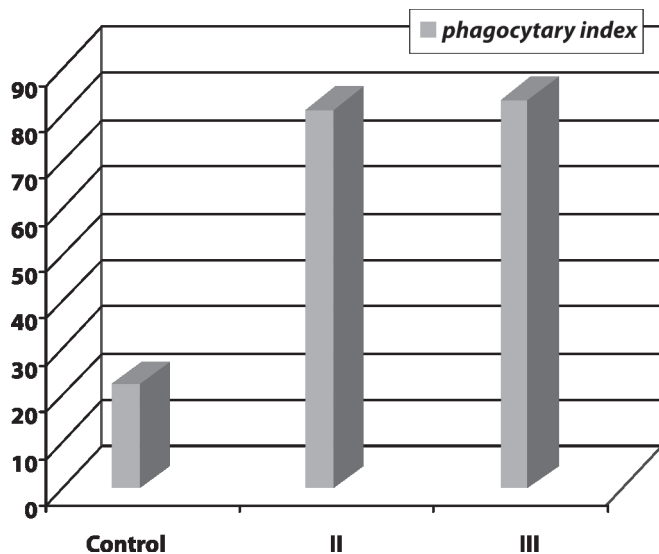


Fig. 2. The action of Imupurin on the functional macrophages activity

Tabel 4

The action of Imupurin in the doses of 1000 and 100 mkg/ per animal on the functional macrophages activity

Parameters	Control	II group Imupurin 1000mkg / per animal	III group Imupurin 100mkg/ per animal
Phagocytary index	22.7±1.13	81.0±1.49*	83.1±1.65*
Phagocytary number	9.73±0.64	10.24±0.29	9.90±0.26

* - veridical deviation, $p < 0.001$.

Conclusions

1. Imupurin is an entomologic drug with certain immunotrop properties.
2. Imupurin has a stimulant action on phagocytosis, a fact manifested through the increasing of the indexes characteristic for phagocytosis.
3. Lipoproteic complexes from Imupurin composition may be considered responsible for the stimulatory action on phagocytary macrophages and neutrophils action and *Staphylococcus* infection eradication.

References

1. Chernysh S. Antiviral and antitumor peptides from insects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;1;99(20):12628-32.
2. Ciuhrii M. Actualități în patologia infecțioasă și parazitară. Conferința a VI-a a Infecționiștilor din Rep. Moldova, 5-6 octombrie 2006.
3. Lamberty M, Ades S, Uttenweiler-Joseph S, et al. Insect immunity. Isolation from the lepidopteran *Heliothis virescens* of a novel insect defensin with potent antifungal activity. *J Biol Chem*. 1999. 2;274(14):9320-6.
4. Ortutay C, Siermala M, Vihinen M., et al. Database of evolutionary relationships of genes and proteins in the human immune system. *Immunome Res*. 2007; 21;3-4.
5. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва, 2005;501.

Corresponding author

Ina Pogonea, Junior Lecturer
 Pharmacology and Clinical Pharmacology Department
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 27, N. Testemitanu Street, Chisinau, MD-2025
 Republic of Moldova
 Telephone: 37322 205413
 E-mail: pogonea_ina@mail.md

Manuscript received March 03, 2009; revised manuscript June 15, 2010

Evaluation of Kidney Functioning among Patients with Vesicoureteral Reflux by Ultrasound Doppler Sonography

L. A. Zhanteliya, B. A. Kubeseitov

Research Center of Urology „B. U. Jarbussynov”
Department of Urology and Operative Nephrology
Kazakh National Medical University „S. D. Asfendiyarov”, Almaty, Kazakhstan

Abstract

The kidney, by virtue of its functional and anatomic peculiarities, serves as a good model for research of haemodynamics, which allows using ultrasound Doppler sonography (USDS) for defining the degree of damage of kidney parenchyma and control in dynamics. The extent of kidney damage among patients with vesicoureteral reflux (VCR) is in direct dependence from the degree of reflux, age of the patient, often recrudescence of pyelonephritis. One of the serious recrudescences of VCR among children is chronic pyelonephritis. That is why cicatrization of the kidney parenchyma, decreasing sizes of organs and decreasing function of kidneys under VCR is proportional to the duration and intensity of bacterial and inflammatory process. In this connection, the functional state of the kidney parenchyma is in the state of direct dependence from the state of urodynamics of the lower genital tracts (LGT), and it is possible that intravesical hypertension directly influences on kidneys' circulatory dynamics. There were 125 children examined with VCR between the ages of 5 to 15. Out of those 5 to 15 years old, there were 77 (61.6%), and there were 48 (38.4%) between the ages of 11 to 15. Ultrasound Doppler sonography of kidney haemodynamics vessels was performed step by step with empty, filled and void urinary bladder, which allowed finding out the influence of functional defects of LGT on the state of the kidney parenchyma among patients with VCR. Wide application of USDS in clinical practice with analysis of qualitative and quantitative parameters of the Doppler spectrum of the kidney haemodynamics among patients with VCR against a background of different hydrodynamic situations of the urinary bladder, indicate a deep damages of the kidney parenchyma and assist in adequate choice of terms for conservative treatment and justify timely application of surgical correction in order to eliminate progress of cicatricial-sclerotic damages of the kidney parenchyma.

Key words: kidney, renal haemodynamics, doppler sonography, vesicoureteral reflux.

Оценка функции почек у больных пузырно-мочеточниковым рефлюксом ультразвуковой доплерографией

Почка, в силу своих функциональных и анатомических особенностей, является прекрасной моделью для исследования гемодинамики, что позволяет использовать ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) для определения степени поражения почечной паренхимы и контроль в динамике. Степень поражения почки у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) находится в прямой зависимости от степени рефлюкса, возраста больного и частоты обострения пиелонефрита. Одним из серьезных осложнений ПМР у детей является хронический пиелонефрит. По изменению параметров УЗДГ можно судить о наличии патологических изменений в области изучаемого сосуда. В этой связи функциональное состояние почечной паренхимы зависит, прежде всего, от состояния уродинамики нижних мочевых путей (НМП) и вполне вероятным является тот факт, что внутрипузырная гипертензия оказывает непосредственное влияние на гемодинамику почки. Обследовано 125 детей с ПМР в возрасте от 5 до 15 лет. Из них в возрасте от 5 до 15 лет – 77 (61,6%), и в возрасте от 11 до 15 лет – 48 (38,4%). Ультразвуковую доплерографию почечной гемодинамики у больных с ПМР проводили поэтапно: при пустом, наполненном и опорожненном мочевом пузыре, что позволило нам выяснить влияние функциональных нарушений НМП на состояние почечной паренхимы. Широкое применение УЗДГ в клинической практике, с анализом качественных и количественных параметров доплеровского спектра гемодинамики почки у больных с ПМР, свидетельствует о глубоких поражениях почечной паренхимы и способствует адекватному выбору сроков консервативного лечения и позволяет обосновать своевременное проведение хирургической коррекции во избежание прогрессирования пузырно-склеротического поражения почечной паренхимы.

Ключевые слова: почки, почечная гемодинамика, доплерография, пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Introduction

The function of the kidney is mostly defined by the effectiveness of blood circulation in its vascular bed [5]. Disturbance of renal haemodynamics is possible as under complication of outflow of blood from organs as well as defects of its inflow [2, 9]. The kidney, by virtue of its functional and anatomic peculiarities, serves as a good model for research of haemodynamics, which allows using ultrasound Doppler sonography (USDS) for defining the degree of damage of kidney parenchyma and control in dynamics [10].

For the first time in 1965, Brouder described the roentgenologic picture of intrarenal reflux, which is developed as a result of intra-pelvis hypertension [9, 10, 11]. The extent of kidney damage among patients with vesicoureteral reflux

(VCR) is directly dependent on the degree of reflux, the age of the patient, and how often recrudescence of pyelonephritis occurred. One of the serious recrudescences of VCR among children is chronic pyelonephritis because cicatrization of the kidney parenchyma, decreasing sizes of organs and decreasing function of kidneys under VCR is proportional to the duration and intensity of the bacterial and inflammatory process [3, 4]. Using parameters of VCR it is possible to judge the presence of pathologic changes in area of the investigated vessels. Screening diagnostics of VCR allowed in 50% - 95% cases to precisely diagnose retrograde reflux of urine under II – IV degrees of reflux with appearance of ultrasound devices of high resolution, which are working in “real time” [1, 2, 5, 6, 7, 8].

In this connection, the functional state of the kidney parenchyma is in the state of direct dependence on the state of

Table 1

Distribution of patients with vesicoureteral reflux by the form of dysfunction of the urinary bladder and extend of damage

Form of urinary bladder dysfunction	Degree of vesicoureteral reflux							
	I (n = 25)		II (n = 37)		III (n = 58)		IV (n = 35)	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Hyper-reflective unadapted	11	44	19	51.4	37	63.8	3	60
Hyper-reflective adapted	9	36	14	37.8	16	27.6	1	20
Hyper-reflective	5	20	4	10.8	5	8.6	1	20

urodynamics of the lower genital tracts (LGT) and it is possible that intravesical hypertension directly influences kidneys circulatory dynamics.

Material and Methods

In order to evaluate functional state of kidney parenchyma of reflux kidney depending on the age of the patient and the extent of VCR, we examined 125 children with VCR between the ages of 5 to 15 years. 77 (61.6%) of them were between the ages of 5 to 15, and 48 (38.4%) between the ages of 11 to 15. Distribution of patients by extent of VCR and the form of the dysfunction of the urinary bladder is presented in table 1.

During the investigation of urodynamics LGT, 56% patients had neurogenic dysfunction of the urinary bladder of the

of urinary bladder. The functional state of a urinary bladder was registered on a graphic curve. USDS of kidney vessels was performed step by step with empty, filled and void urinary bladder, which allowed finding out the influence of functional defects of LGT on the state of the kidney parenchyma among patients with VCR (fig. 1).

The state of the kidney haemodynamics was evaluated using the following criteria: maximum systolic speed of arterial bloodstream - V max, end-diastolic - V min and index of peripheral RI.

Results and discussion

Analysis of USDS data among 20% of patients with VCR of the 1st degree showed that with empty urinal bladder Doppler

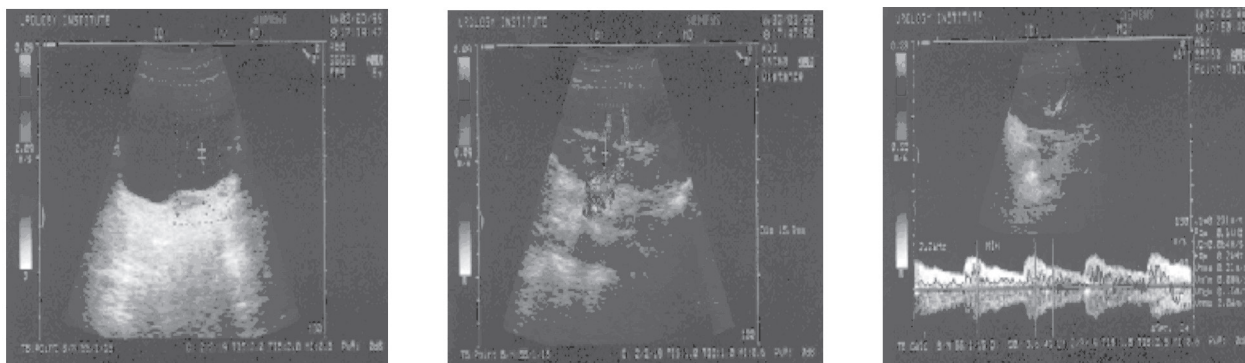


Fig. 1. Ultrasound of urinary bladder, vascular pedicle of the kidney and dopplerography curve.

hyper-reflective type, unadapted form, 32% had hyper-reflective adapted and 12% had hyporeflexive. In order to define influence of urodynamics defects of LGT on circulatory dynamics of kidney, we offered Method with a help of retrograde cystotometry and haemodynamics of kidney on USDS.

Method was completed the following way

Ultrasound Doppler sonography of kidney haemodynamics among patients with VCR was performed on the device SONOLINE "Versa Pro" "Seimans". In our investigations in a group of matching uro- and haemodynamic investigation children older than 5 years old were included. Taking into account constitutional peculiarities of the children organism USDS is possible from anterolateral as well as posterolateral approach. After preliminary urinary bladder emptying, the patient is put on a couch and two-way catheter is set, one of them was connected to a urodynamic device, the other one to a container with liquid for slow filling

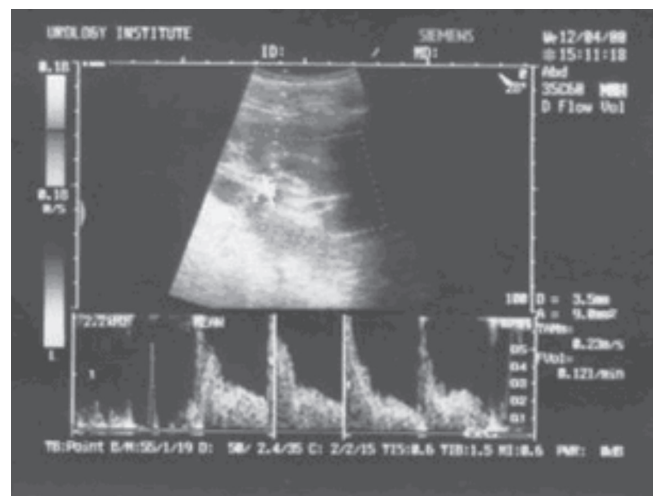


Fig. 2. Doppler curve under vesicoureteral reflux of the 1st degree.

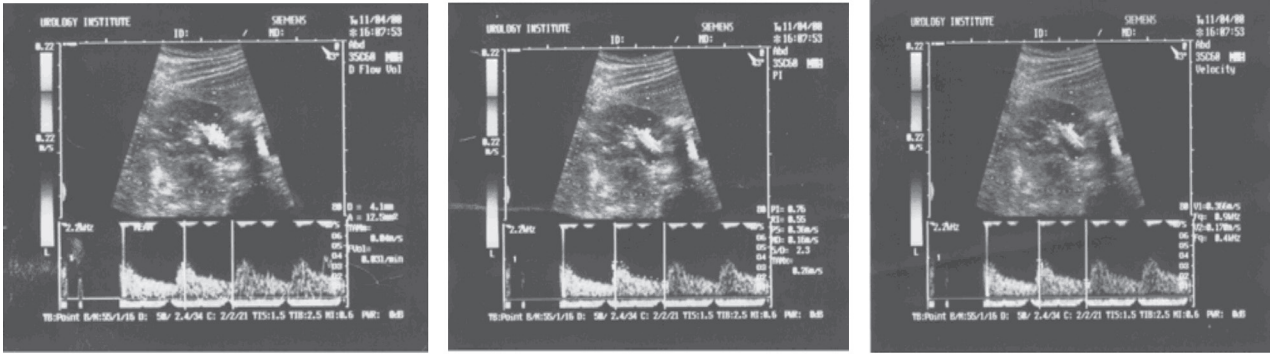


Fig. 3. Dopplerographic curve under vesicoureteral reflux of the 2nd degree.

curve has peaks of systolic and diastolic phase; however there is some flatness of diastolic component (fig. 2).

Doppler investigation performed among patients with VCR of the 1st degree indicates that on the level of unimpeded contraction of detrusor after slow filling of the urinal bladder the form of Doppler curve is rather flattened, though we observed a clear differentiation between systolic and diastolic phase, parameters of Vmax and Vmin are lowered, after urinary bladder emptying, linear parameters did not return to the initial condition. Indicators of RI among patients with 1st degree of VCR in a normal condition.

In this group of patients, during the time of the complex, stage by stage, symptomatic treatment directed on recovery of functional defects of the urinary bladder and chronic pyelonephritis taking into account evaluation of the functional state of the kidney parenchyma of the refluxing kidney, disappearance of the VCR degree among 7 patients was noted, and in 4 cases of observations the degree of reflux did not progress.

The combination of investigation of uro- and haemodynamics among 67 (21.27%) patients with VCR of the 2nd degree performed step by step under empty, filled and void urinary bladder showed, that in all three positions there is flattening of all peaks, and there is also the appearance of implicit additional peaks in phases of systole and diastole.

Acquired data indicates about deeper defects of the functional state of the kidney parenchyma appeared as a result of retrograde reflux of the urine aggravated by intravesical hypertension (fig. 3).

The combined investigation identified 46.4% of patients with VCR of the 3rd degree, that with an empty, filled and

void urinary bladder there are marked changes of forms in a Doppler curve, the systolic peak is sharply flattened, additional peaks appear before the diastolic phase. The diastolic component does not occur. The parameters of the Doppler spectrum, as systolic as well as diastolic component, are lowered, which sharply worsens on the height on the uninhibited involution of detrusor, and after voiding of the urinary bladder it does not return to the initial condition. Indicators of RI among patients in three levels indicate insignificant increase (fig. 4).

Acquired data of the combined investigation performed under different hydrodynamic situations among patients with VCR of the 3rd degree indicate significant damages of the kidney parenchyma due to long existence pyelonephritic process in reflux kidney, as inflammatory process assists in increasing impedance in kidney vessels and decreasing the bloodstream speed. Indicators of peripheral resistance among patients with VCR of the 3rd degree is increased. Acquired data of the Doppler investigation is on the same level with other methods allowed to provide rationale for performing surgical correction, among 8 patients with VCR of the 3rd degree observed during 1.5 years.

Doppler investigation of haemodynamics of the kidney among 4 % of the patients with 5th degree of VCR performed stage by stage in three positions show that the Doppler curve is flattened and compressed, decreased differentiation between systolic and diastolic phases is absent, and parameters V max and V min are sharply decreased. Sharp suppression of indicators arises on the height of unimpeded contraction of detrusor and does not return to the initial position after voiding of the urinary bladder. Acquired data indicates about



Fig. 4. Dopplerography curve under vesicoureteral reflux of the 3rd degree.

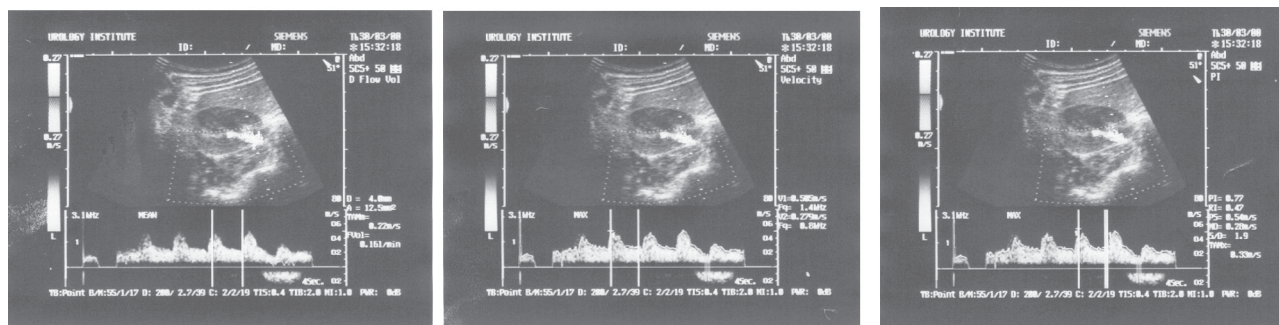


Fig. 5. Dopplerography curve under vesicoureteral reflux of the 4th degree.

deterioration of reserve abilities of the kidney parenchyma as a result of frank cicatricial-sclerotic process. Indicators of peripheral resistance among patients with IV degree of VCR is increased. Acquired data of the combined investigation of haemo- and urodynamics allowed analysis of the evidence for the organ removal operation (fig. 5).

Characteristic of Doppler investigation of the kidney haemodynamics by systolic and diastolic component is present among 125 patients with I – IV degree of VCR is presented in tab. 2 and 3.

Table 2

Characteristics of Doppler spectrum among patients with vesicoureteral reflux

Degree of vesicoureteral reflux		
I (n = 25)	0.505–0.376	0.276–0.177
II (n = 37)	0.459–0.366	0.221–0.170
III (n = 58)	0.376–0.208	0.265–0.170
IV (n = 35)	0.229–0.175	0.078–0.098

Table 3

Indicators of RI with different degrees of vesicoureteral reflux (n = 125)

Localization of kidney vessels	Degree of vesicoureteral reflux			
	I (n = 25)	II (n = 37)	III (n = 58)	IV (n = 35)
Renal artery	0.65	0.70	0.75	0.75
Segmental arteries	0.65	0.75	0.75	0.75
Sub-segmental arteries	0.60	0.70	0.69	0.65

Conclusion

Wide application of USDS in clinical practice with analysis of qualitative and quantitative parameters of the Doppler spectrum of the kidney haemodynamics among patients with VCR against a background of different hydrodynamic situations of the urinary bladder, indicate a deep damages of the kidney parenchyma especially among patients with 2nd – 4th degree of disease and assist in adequate choice of terms for conservative

treatment and justify timely application of surgical correction in order to eliminate progress of cicatricial-sclerotic damages of the kidney parenchyma.

References

1. Bosin VU, Vatolin KV, Nechvolodova OL, et al. Radiologic diagnosis in pediatry. M.: Medicine. 1988;81–84.
2. Vladimirova NN, Yanenko EK, Komarova VA, et al. Central and renal haemodynamics among urological patients. *Urology*. 1999;5:40–44.
3. Dzhavad-Zade MD, Derzhavin VM. Neurogenic dysfunction of the urinary bladder. Moscow: Medicine. 1989;357.
4. Zorkin SN. Vesicoureteral reflux among children. *Medical scientific and educational-methodic magazine*. 2002;3:29–44.
5. Zorkin SN. Risk factors of nephrosclerosis development among children with vesicoureteral reflux. *Medical scientific and educational-methodic magazine*. 2002;7:3–12.
6. Lopatkin NA, Morozov AB, Zhitnikova LN. Stenosis of renal vein. M.: Medicine. 1984.
7. Materials of the 2nd congress of Association of specialists on ultrasonic diagnostics in a medicine, 27 – 30 June, Moscow. 1995;108.
8. Erman MV, Marculevich OI. Ultrasonic investigation of the urinary system among children. SPb.: Piter. 2000;160.
9. Hodson CJ, Mating T, McManmon T. The pathogenesis of reflux nephropathy (Chronic atrophic pyelonephritis). *Brit. J. Radiology*. 1975;48(Suppl 3):13–32.
10. Halpern EJ, Deane CR, Needleman L, et al. Normal renal artery spectral. Doppler waveform: a closer look. *Radiol*. 1995;196(3):667–673.
11. Hibbert J, Howlett DC, Greenwood KL, et al. The ultrasound appearances of neonatal renal vein thrombosis. *Br. J. Radiol*. 1997;70(839):1191–1194.
12. Olbig H, Claesson I, Ebel K, et al. Renal scars and parenchyma thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5 years report of the International Reflux Study in Children (European branch). *J. of Urology*. 1992;148(5):1653–1656.
13. Ransley P, Risdon R. Reflux and renal scarring. *Brit. J. Radiology*. 1978;14(3):11–16.

Corresponding author

Liazat Asanovna Zhantelieva, Ph.D., M.D., Assistant Professor
 Research Center of Urology „B. U. Jarbusynov”
 Department of Urology and Operative Nephrology
 Kazakh National Medical University „S. D. Asfendiyarov”
 88, Tole-Bi Street, Almaty 050012
 Kazakhstan
 Tel.: 2783311
 E-mail: zhantelieva@gmail.com

Manuscript received March 31, 2010; revised manuscript June 05, 2010

Цитологические аспекты новообразований щитовидной железы

С. С. Короташ¹, Т. Д. Кузнецова¹, Г. Е. Палий¹, Л. И. Ерёмченко¹, И. В. Станкул²

¹Республиканский Медицинский Диагностический Центр

²Институт Онкологии

S. S. Corotash, T. D. Kuznetsova, G. E. Palii, L. I. Eremenco, I. V. Stancul Cytological Aspects of Thyroid Gland Neoplasm

Results of cytologic diagnosis of pretumoral and tumoral diseases of the thyroid gland from 213 patients are presented in this study. Using fine needle aspiration, thyroid carcinomas were found cytologically in 12 cases (52.6%), cancer was suspected in 57 cases (26.8%), and follicular adenoma in 44 patients (20.6%). Histologically, the cytological diagnosis of cancer were confirmed 149 of 169 patients with positive cytological diagnosis and in 20 cases with histologically detected adenoma (of which thorough cytological diagnosis we suspected cancer in 12 cases and follicular carcinoma in 8 cases). Hyperdiagnosis of the cytologic method was in 8 (7.1%) of 112 cases. In the investigated group, of the 213 patients, cancer was confirmed by histological method in 177 of the cases. Using the cytologic method, cancer was established in 149 of 177 patients, and in another 28 cases there was an atypical follicular adenoma. Hypodiagnosis of a cytologic method was made in 28 of 177 cases (15.8%). Sensitivity of the cytological method in the diagnosis of thyroid cancer was 84.2% and specificity of the method was 85.7%.

Key words: thyroid gland, cancer, atypical follicular adenoma, cytologic diagnosis, fine needle aspiration.

Реферат

Представлены результаты цитологической диагностики предопухолевых и опухолевых поражений щитовидной железы у 213 пациентов. При использовании аспирационной пункции тонкой иглой цитологически рак щитовидной железы был поставлен 112 больным (52,6%), подозрение на рак - 57 пациентам (26,8%), атипичная фолликулярная аденома - 44 пациентам (20,6%). Гистологическое исследование подтвердило цитологический диагноз рака у 149 пациентов; в 20-ти случаях гистологически установлен диагноз фолликулярная аденома, из них у 12-ти пациентов цитологически заподозрен рак и у 8-ми подтвержден диагноз рака. Гипердиагностика цитологического метода была в 8-ми случаях из 112-ти и составила 7,1%. Гистологически в исследуемой группе из 213-ти больных рак был установлен у 177 пациентов (83,1%), атипичная фолликулярная аденома - у 36 пациентов (16,9%). Цитологически из 177-ми пациентов диагноз рак был установлен у 149 больных, у 28 - атипичная фолликулярная аденома. Гиподиагностика цитологического метода составила 15,8% (28 из 177). Чувствительность метода цитологической диагностики рака ЩЖ составила 84,2%. Специфичность метода составила 85,7%.

Ключевые слова: щитовидная железа, рак, атипичная фолликулярная аденома, цитологическая диагностика, аспирационная пункция тонкой иглой.

Введение

В последние десятилетия число заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) повсеместно прогрессивно увеличивается. Заболеваемость опухолями ЩЖ существенно выросла в последние годы в большинстве стран [1, 3]. Наиболее тяжелой патологией ЩЖ являются злокачественные новообразования, среди которых рак - самая частая злокачественная опухоль (97%). Заболеваемость раком (ЩЖ) достаточно высокая и составляет в России на 100000 населения 3 вновь выявленных случаев в год, причем эта цифра в последние десятилетия возрастает [3]. По Молдове этот показатель выше и в 2009 году составил 7,5 вновь выявленных случаев в год на 100000 населения по данным Института Онкологии Республики Молдова (ИО РМ).

В структуре онкопатологии в РМ рак ЩЖ не занимает ведущих мест (2,5%). Однако, вызывают опасения темпы роста заболеваемости: с 2000 по 2009 год показатель заболеваемости раком ЩЖ вырос более, чем в 3 раза (рис. 1).

Поэтому не вызывает сомнений необходимость широкого применения методов дооперационной диагностики опухолей ЩЖ. Наилучшие результаты в этом плане на сегодняшний день дает цитологическое исследование

пунктатов новообразований ЩЖ, полученных с помощью аспирационной пункции тонкой иглой (АПТИ) под контролем сонографии. Этот метод минимально травмирует больного, поскольку аспирацию клеток из узла проводят через тонкие иглы. Использование сонографии позволяет получать материал из небольших по размеру узлов (до 1 см), т.е. устанавливать диагноз в начале процесса. Упомянутый метод позволяет установить точный диагноз в 73-97% случаев различных типов

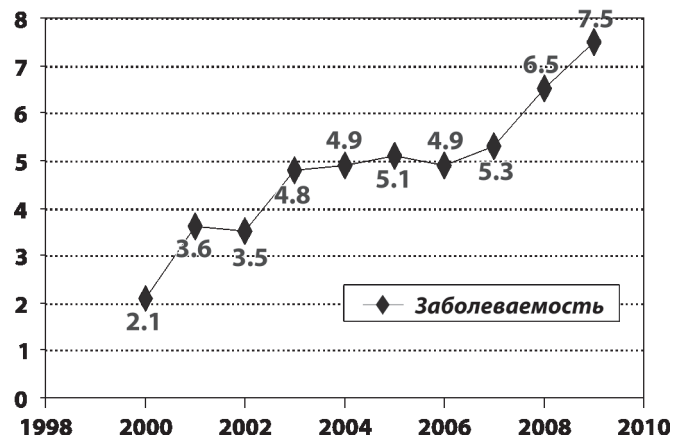


Рис. 1. Темпы роста заболеваемости раком щитовидной железы по Молдове с 2000 по 2009 годы.

новообразований ЩЖ. По данным ряда авторов при пункционной цитологической диагностике патологии ЩЖ чувствительность метода варьирует от 65 до 98%, а специфичность – от 72 до 100% [2]. Использование АПТИ на 50% снижает частоту неоправданных операций на ЩЖ [4]. Цитологическое исследование позволяет верифицировать как раковые, так и предраковые процессы ЩЖ. Особые трудности для цитолога представляет дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных фолликулярных опухолей ЩЖ, т.к. ограничена пределами метода. Известно, что при фолликулярных аденомах может быть выявлена атипия и полиморфизм клеток и структур, и наоборот, при высококодифференцированной форме фолликулярного рака нередко наблюдается «ложноспокойная» цитограмма с минимальной атипией и полиморфизмом клеток и структур [6]. В таких случаях решающее значение имеет обнаруженный диагностический признак прорастания опухоли в капсулу и инвазии в сосуды [5, 7]. Если при гистологическом исследовании указанный основной дискретный признак обычно удается выявить, то в цитологическом препарате, в котором нарушены пространственные взаимоотношения компонентов ткани, это не представляется возможным. Именно поэтому цитологический диагноз доброкачественных и злокачественных фолликулярных опухолей правомерно устанавливать в предположительной форме [8]. Решение проблемы дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных фолликулярных опухолей представляет большие трудности не только для цитолога, но в ряде случаев и для гистолога.

Цель исследования

Анализ возможностей и ограничений цитологического метода диагностики предраковых и раковых процессов ЩЖ.

Материал и методы

Нами проанализированы результаты цитологической и гистологической диагностики предраковых и раковых заболеваний ЩЖ у 213 больных. Врач-эндокринологом Республиканского Медицинского Диагностического Центра (РМДЦ) была проведена АПТИ под контролем ультразвукографии, используя аппарат «АЛОКА – 3500» с применением датчика 7,5 МГц. Цитологическую диагностику осуществляли врачи цитологической лаборатории РМДЦ. Препараты окрашивались по методу May–Grunwald–Gimsa. Больные были прооперированы в ИО, где операционный материал был исследован гистологически и были установлены форма и стадия заболевания.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали наши данные, пик заболеваемости в исследуемой группе больных пришелся на возраст от 40 до 49 лет (29%) (рис. 2). Из всего числа заболевших 62% составил трудоспособный возраст (от 20 до 50 лет). Больные в возрасте до 20 лет составили 4%, среди которых 3

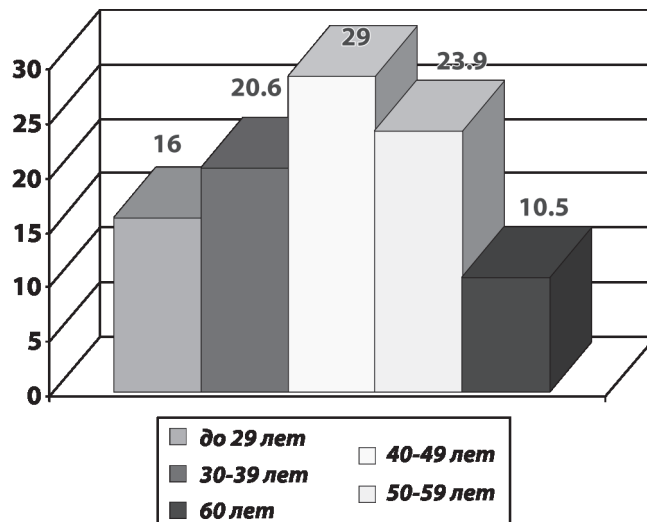


Рис. 2. Распределение больных по возрасту (%).

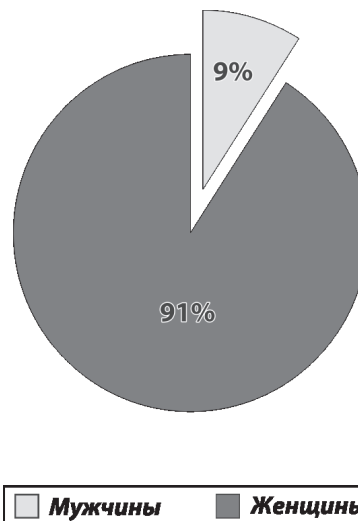


Рис. 3. Распределение больных по полу.

случая – дети. При сравнении с аналогичными данными ИО РМ у нас отмечается более частое выявление опухолевых процессов в молодом возрасте.

Патология ЩЖ у женщин отмечалась в 10 раз чаще, чем у мужчин (рис. 3).

Из общего количества больных (213 человек) цитологический диагноз «рак» был установлен 169-ти пациентам; атипичная фолликулярная аденома (АФА) – 44-м. Гистологически диагноз «рак» дан 177 пациентам, «фолликулярная аденома» (ФА) – 36 (таб. 1).

Таблица 1

Цито-гистологические параллели при раке ЩЖ

Диагноз	Цитологический метод	Гистологический метод
Рак	169	177
АФА	44	36
Итого	213	213

Сравнение результатов цитологического и гистологического исследований выявило, что в 88% случаев цитологический диагноз «рака» был подтвержден гисто-

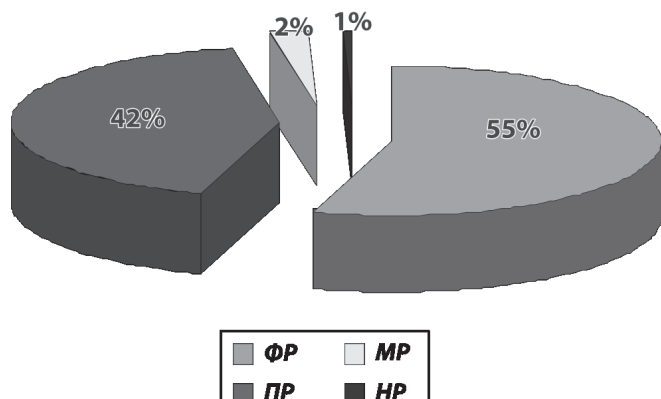


Рис. 4. Гистологические формы рака ЩЖ.

логически (149 из 169); в 12% (20 случаев) гистологически была найдена ФА. Из 20 случаев в 12-ти цитологический диагноз «рак» был установлен в предположительной форме и только в 8-ми случаях - в утвердительной форме. Таким образом, гипердиагностика цитологического метода составила 7,1% (8 случаев из 112) (таб. 2).

Таблица 2

Цито – гистологические параллели при раке ЩЖ

Цитологический диагноз		Гистологический диагноз			
		рак	%	АФА	%
Подозрение на рак	57	45		12	
Рак	112	104		8	
Итого	169	149	88%	20	12%

Одной из причин подобной гипердиагностики может послужить наличие микрокарциномы или «карликового рака» ЩЖ - опухоли, размер которой не превышает 10 мм. При этом цитологически диагноз «рак» устанавливается, а для гистологического исследования материала микроскопической опухоли недостаточно. В единичных случаях гипердиагностика может иметь место при неправильной интерпретации разрозненных полиморфных клеток, наличие которых связано:

- с выраженными дистрофическими изменениями;
- с признаками лечебного патоморфоза;
- с субъективной переоценкой степени атипии клеток в АФА.

В 177 случаях с гистологически установленным диагнозом «рак» цитологически было дано 149 случаев заболеваний раком ЩЖ и 28 АФА. (таб. 3).

Таблица 3

Цито–гистологические параллели при раке ЩЖ

Гистологический диагноз рак	Цитологический диагноз			
	Рак		АФА	
177	149	84,2%	28	15,8%

Гиподиагностика цитологического метода составила 15,8% (28 случаев из 177). Вероятными причинами данной гиподиагностики являются:

- наличие «микрокарциномы» ЩЖ, клетки которой не попали в материал пунктата;

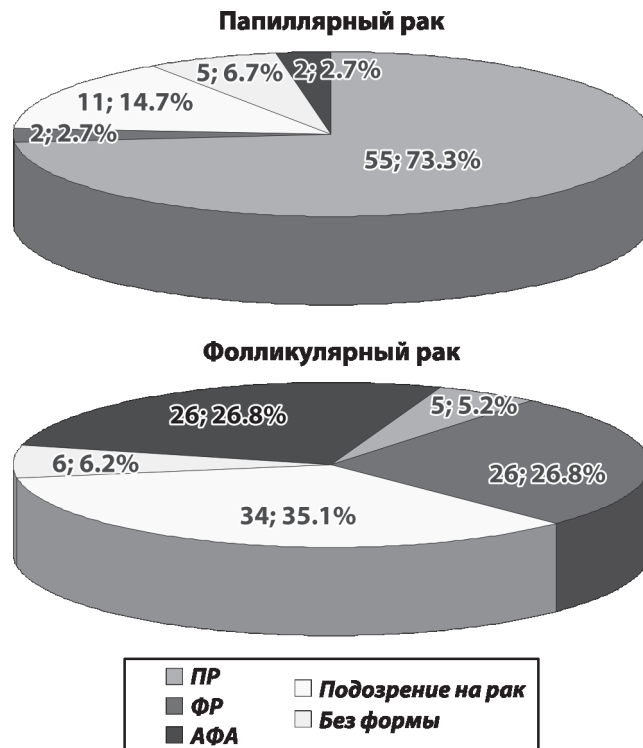


Рис. 5. Варианты цитологического диагноза при гистологическом диагнозе рак ЩЖ.

- «ложноспокойная» цитограмма с минимальной атипией клеток при высокодифференцированном фолликулярном раке;
- малая информативность материала.

Чувствительность цитологического метода составила 84,2% ($149 \times 100 / 177 = 84,2$).

Специфичность цитологического метода составила 85,7% ($36 \times 100 / (36 + 8) = 85,7$).

177-ми больным с гистологически диагностированным диагнозом «рак» ЩЖ были установлены следующие формы рака:

- 55% - фолликулярный рак (ФР);
- 42,5% - папиллярный рак (ПР);
- 2% - медулярный рак (МР);
- 0,5% - недифференцированный рак (НР) (рис. 4).

Анализ гистологических форм рака ЩЖ в исследуемой группе показал, что ПР имеет наиболее типичную цитологическую картину, и в 73,3% случаев его диагностика не вызвала затруднений (рис. 5).

Фолликулярная форма рака оказалась наиболее затруднительной для цитологической диагностики и была верифицирована в 26,8% случаев. Подобная гиподиагностика объясняется пределами цитологического метода и не противоречит данным литературы.

Наши данные распределения заболевания раком ЩЖ по стадиям примерно соответствовали данным ИО Молдовы и показали, что в 54,8% случаев была определена 1-2 стадия заболевания, в 36,1% - 3 стадия и в 3,9% - 4 стадия (рис. 6).

Высокий процент выявления 1-2 стадий заболевания подтверждает важность цитологического исследования

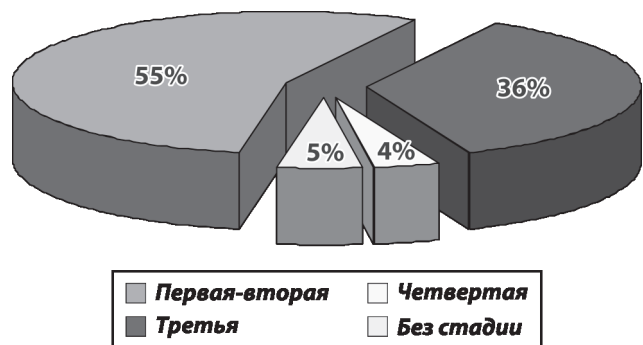


Рис. 6. Распределение гистологически установленных форм рака ЩЖ по стадиям.

ния материала, полученного при АПТИ под контролем ультразвукографии в дооперационном периоде обследования больного.

Выводы

1. Учитывая достаточно высокие показатели коэффициентов чувствительности и специфичности цитологического метода очевидна целесообразность проведения предоперационной цитологической диагностики рака ЩЖ с помощью АПТИ под контролем ультразвукографии.

2. Цитологическая картина папиллярной карциномы была достаточно типична и в большинстве случаев не вызывала затруднений при диагностике.

3. В связи с трудностями морфологической диагностики ФР цитологический диагноз доброкачественных и злокачественных фолликулярных опухолей правомерно устанавливать в предположительной форме. Цитологический диагноз фолликулярной опухоли является показанием к хирургическому вмешательству, т. к. невозможно провести достоверный дифференциальный диагноз фол-

ликулярного рака и фолликулярной аденомы. Установить правильный диагноз можно только при гистологическом исследовании по наличию инвазии в капсулу и сосуды.

4. Высокий процент выявления 1-2 стадий рака ЩЖ подтверждает важность цитологического исследования материала в дооперационном периоде обследования больного.

Литература

1. Kilfou B, Zheng T, Holford T, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973 – 2002. *Cancer Causes Control*. 2009;20(5):525-531.
2. Nguyen G, Lee M, Ginsberg J, et al. Fine – needle aspiration of the thyroid: an overview. *Cytojournal*. 2005;2:12.
3. Шапиро НА, Камнева ТН. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Цветной атлас. М: Репроцентр. 2003.
4. Божок ЮМ. Цитологическая диагностика новообразований щитовидной железы. Краткое иллюстрированное пособие. Киев. 1998;125.
5. Бомаш НЮ. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Медицина: М. 1981;98.
6. Петрова АП. Цитологическая диагностика опухолевых и предопухолевых процессов. М.: Медицина. 1985;178–192.
7. Пальцев МА, Аничков НМ. Атлас патологии опухолей человека. Москва: Медицина. 2005;398–417.
8. Шапиро НА. Принципы цитологической диагностики злокачественных опухолей. Цветной атлас. Москва: Репроцентр. 2008;343.

Corresponding author

Svetlana Serghei Corotash, M. D., Laboratory Doctor
Laboratory of Citomorphology
National Diagnosis Center
13, C. Varnav, Chisinau
Republic of Moldova
Telephone: 888357

Manuscript received, April 13 2010; revised manuscript June 19, 2010

Язык – показатель общесоматической патологии организма

И. А. Агаев

Кафедра стоматологии Азербайджанского Медицинского Университета, Баку

I. A. Agaev

Tongue - The Indicator in General Somatic Pathology of the Body's System

In this study, 89 patients aged 18-55 years were examined. Patients were divided into two groups: the first with system diseases of a connective tissue – 60 patients (including 30 with lupus erythematosus and 30 with systemic sclerosis) and the second with hepatitis C – 29 patients. The diagnosis of general somatic diseases was established by rheumatologists, hepatologists and was confirmed by clinicolaboratory researches in all examined patients. Clinical research of the tongue was performed visually, with the help of magnifiers and by palpation the muscular tissue of the tongue. Results allow us to say that in 100% of cases, tongue is involved in the general pathological process of the body, shown in the form of symptomatic glossitises, with a prevalence of desquamative processes of various intensity.

Key words: clinical presentations of diseases in tongue, system diseases, hepatitis.

Реферат

Было обследовано 89 больных 18-55-летнего возраста. Больные были разделены на группы: 1 группа – с системными заболеваниями соединительной ткани (30 с системной красной волчанкой и 30 с системной склеродермией) и 2 группа – с гепатитом С (29 больных). У всех обследованных больных диагноз общесоматических заболеваний был установлен ревматологами, гепатологами и подтвержден клинико-лабораторными исследованиями. Исследование языка проводилось визуально, с помощью лупы и пальпацией мышечной ткани языка. Результаты полученных данных позволили констатировать 100% поражение языка и его вовлечение в общий патологический процесс организма, проявляющийся в виде симптоматических глосситов, с превалированием десквамативного процесса различной интенсивности.

Ключевые слова: клинические проявления заболеваний на языке, системные заболевания, гепатит.

Введение

В последние годы, ранее принятое мнение о том, что «язык – зеркало желудка», переросло в обоснованное понятие «язык – зеркало организма». В настоящее время этот важный орган рассматривается, как богатейший источник информации о состоянии здоровья человека и как показатель общесоматической патологии организма. [1, 5, 9].

Еще представители древней медицины (500 лет до нашей эры) отмечали значимость языка, как органа, имеющего обильное кровоснабжение и влажность, гибкость. У здоровых людей язык гибкий, его поверхность голая, цвет красноватый, поверхность влажная, имеет тонкий белый налет. Любые отклонения имеют свою трактовку. Кроме того, все плотные органы и часть полых органов, имеют свои проекции на языке. Так кончик языка соответствует проекции сердца, боковые поверхности – проекции печени и т.д. [1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 11].

Одним из основных показателей патологии, выраженной на дорсальной поверхности языка, является десквамативный процесс, проявляющийся в виде поверхностной мигрирующей, фиксированной и эрозивно-язвенной форм десквамации, что является результатом нарушения трофической и регуляторной функции центральной нервной системы [6, 7].

Следует отметить, что интерес исследователей к изучению состояния языка, выполняющего самые разнообразные функции, которые отражаются на жизнедеятельности организма, качестве жизни, связи человека с внешним миром и обществом, значительно возрос. Все вопросы, касающиеся строения, функции и патологии языка, неразрешенность многих сторон, разнообразие местных патологических процессов и симптоматических проявлений поражения языка явились важными аргументами в развитии нового научно-практического направления в медицине – лингвологии [9].

Вместе с тем, патология языка остается наименее изученной и недостаточно разработанной областью организма, как в плане местной, так и симптоматической лингводиagnостики, так и вопросах лечения, что не исключает допущения врачебных ошибок.

Цель исследования – изучение взаимосвязи соматической патологии с проявлениями на языке.

Материал и методы

Было обследовано 89 больных. Больные были разделены на группы: с системными заболеваниями соеди-

нительной ткани – 60 человек (с системной красной волчанкой – 30, системной склеродермией – 30) и гепатитом С – 29 человек. Возраст больных был в пределах 18-55 лет.

У всех обследованных больных диагноз общесоматических заболеваний был установлен ревматологами, гепатологами и подтвержден клинико-лабораторными исследованиями.

Данные стоматологического обследования амбулаторных больных заносились в специально разработанные карты, а стационарных больных – в истории болезни.

Клинические исследования языка проводились визуально, с помощью лупы и при необходимости – пальпацией мышечной ткани языка. При осмотре языка обращалось внимание на цвет слизистой оболочки, состояние сосочков, наличие налета на дорсальной поверхности языка, форму, характер деэпителизированных очагов, а также на субъективные ощущения больных и другие признаки.

Результаты и обсуждение

Результаты полученных данных позволили констатировать 100% поражение языка и его вовлечение в общий патологический процесс организма, проявляющееся в виде симптоматических глосситов, с превалированием десквамативного процесса различной интенсивности. При этом были выявлены особенности течения глосситов, имеющих общие сходные и отличительные черты, присущие клинике фоновых заболеваний организма обследованных больных.

Так, к общим, сходным симптоматическим проявлениям на слизистой оболочке дорсальной поверхности, составляющих основу поражения языка, следует отнести выявленный полиморфный симптомокомплекс: в виде отечности с отпечатками зубов на боковых поверхностях языка, очагов белого налета, болевые парестезии в виде ощущения жжения и др.

При каждом из вышеуказанных заболеваний, были выделены отличительные симптоматические проявления десквамативных глосситов, отражающие в определенной степени сущность этиопатогенеза и степень активности и тяжести общепатологического процесса.

При системной красной волчанке на фоне поражения различных органов и систем симптомокомплекс, охватывающий в целом полость рта, в том числе язык проявился в виде люпус-глоссита, клиническая картина которого имеет важное дифференциально-

диагностическое значение, как в ранней стадии, так и разгаре полисиндромности фонового заболевания. Люпус-глоссит отличался выраженной мигрирующей десквамацией эпителия на огненно-красном фоне языка, с чередующимися фиксированными очагами липкого белого налета, эрозивно-язвенными участками, значительной влажностью, гипертрофией нитевидных сосочков, саливацией и субъективными ощущениями – жжением, особенно в области корня языка, чаще в стадии болезни и при приеме пищи.

При системной склеродермии также выявлялся характерный симптомокомплекс склеродермического языка, отличающегося полиморфизмом проявлений. К доминирующим признакам на фоне ксеростомии, следует отнести атрофию сосочков и гладкую с десквамированным эпителием поверхность сухого языка.

Наиболее частым патологическим проявлением на языке является десквамативный процесс, а именно патологическое слущивание эпителия, факт нацеливающий клиницистов на поиски изучения этиопатогенеза и пускового механизма развития многообразия патологических проявлений на языке, в том числе и множества субъективных ощущений в виде болевых парестезий.

Важно отметить еще одну особенность склеродермического глоссита: ограничение подвижности языка, создающее трудности при приеме пищи и речи вследствие склерозирования подъязычной уздечки.

Что касается состояния языка у обследованных больных с гепатитом С, то в этих случаях глоссит сочетался и с фоном поражения желудочно-кишечного тракта. Проявления на языке заострили внимание многообразием проявлений: фиксированной формой десквамаций эпителия, пластом налета желто-белого цвета, особенно в области спинки и корня языка, эрозивными прожилками на дорсальной поверхности языка, с чередующимися гиперемированными и застойно-синюшного цвета участками глоссита.

Субъективные, не ярко выраженные ощущения в области языка у больных гепатитом С сочетались с горьковатым привкусом во рту, притуплением вкусовых качеств и галитозом.

В процессе изучения состояния языка у больных с общесоматической патологией организма было обращено также внимание и на ряд травмирующих раздражителей – факторов риска, наслаивающихся и усугубляющих течение симптоматических глосситов. Это, прежде всего, острые края разрушенных зубов, коронки из разнородных металлов, не гигиеничное содержание полости рта и др. Необходимо незамедлительное устранение травмирующих раздражителей.

Морфогистологическими исследованиями мазков-отпечатков, взятых с дорсальной поверхности языка у больных с глосситами, выявлен комплекс клеточно-тканевых нарушений микроциркуляторного русла, составляющих основу дезорганизации соединительной ткани.

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы и результаты наших наблюдений, касающиеся вопросов патологии языка, в частности симптоматических десквамативных глосситов, позволяют заключить, что десквамация языка – процесс сложный, не всегда стабильный по очертаниям десквамации, в ряде случаев бессимптомный и главное взаимосвязан с многочисленными факторами, являясь реальным симптоматическим показателем общесоматической патологии организма. Этот факт вполне обосновывает мнение о том, что лингвология – современное (новое) научно-практическое направление не только в стоматологии, но и в медицине должна дополняться результатами поисков, как в вопросах лингводиagnостики, так и терапии, особенно на фоне общесоматической патологии организма.

Библиография

1. Банченко ГВ, Максимовский ЮМ, Гринин ВМ. Язык – зеркало организма. Москва, 2000;79-81.
2. Боровский ЕВ. Терапевтическая стоматология. Москва, 2004;733-785.
3. Боровский ЕВ. Мишкиллейсон АД. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. Москва: Мед. пресс. 2001;205-217.
4. Гусейнова ТГ, Бажанов НН, Насонова ВА. Челюстно-лицевая область и коллагеновые болезни. Баку, 1988;29-117.
5. Ибадов НА. Структурная организация языка и вкусовых анализаторов в сравнительно анатомическом аспекте: Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва, 1989;41.
6. Максимов МА. О лечении глоссалгии. *Стоматология*. 1987;3:23-25.
7. Райская МТ. Тканевые структуры и иннервация языка в филогенезе и онтогенезе человека. Пособие для врачей. Волгоград, 1997;50-58.
8. Шумов ИВ. Основные методы диагностики и лечения, используемые в альтернативной медицине. Методические рекомендации. Омск, 1999;35.
9. Ямашев ИГ. Клиническая лингвология. Москва: ГОЭТАР. 2007;22-76.
10. Adams A. Geografik tongue. *Can.Fam.Phisican*. 2002;48: 697-702.
11. Bohne A. Lingua geografica. *Rev.Brazil.Gir* 1979;48:35-38.

Corresponding author

Imran Aliaga Agaev, Assistant Professor

Department of Stomatology

Azerbaijan Medical University

Baku, 370022, Azerbaijan

23, Bakixanov Street

Tel.: + 994 503123222

E-mail: nauchnaya@rambler.ru

Manuscript received April 28, 2010; revised manuscript June 15, 2010

Коррекция структурно-функциональных изменений миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких

Ч. А. Махмуд

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

C. A. Mahmoud

Correction of the Structural and Functional Changes of Myocardium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The structural and functional changes of the cardio-vascular system were studied in 32 patients with chronic obstructive pulmonary disease. All patients were diagnosed with myocardial ischemia (MIS) by Holter-Monitoring. The patients were randomized in two groups in accordance to the administered therapy. The symptoms (dyspnoe, heart dysrhythmia, retrosternal pain) decreased in 100% of patients who took Diltiazem-retard and in 87.3% of those who took Lisinopril. Also, the indicated drugs corrected the duration of the ischemic pain syndrome, the decrease of the ST-segment, the haemodynamic parameters, the heart rhythm and the arterial pressure, but these changes were registered as more intense under the influence of Lisinopril.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, myocardial ischemia, Diltiazem-retard, Lisinopril.

Реферат

Были изучены структурно-функциональные нарушения сердечнососудистой системы у 32 больных с хронической обструктивной болезнью лёгких. Всем больным был поставлен диагноз ишемическая болезнь сердца при помощи Холтеровского мониторирования. Больные были разделены на 2 группы по методу слепого отбора с последующим изучением после назначения лечения. Отмечены клинические симптомы (одышка, нарушение сердечного ритма, боли в загрудинной области) у 100% больных, которым был назначен Дилтиазем-ретард и 87,3% - Лизиноприл. Также применение назначенных препаратов привело к позитивной динамике стенокардии, нарушения сегмента ST, параметров гемодинамики, сердечного ритма и артериального давления, более интенсивные изменения произошли под влиянием Лизиноприла.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, ишемия миокарда, Дилтиазем-ретард, Лизиноприл.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), наряду с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом, входит в группу ведущих хронических заболеваний; на их долю приходится более 30% среди всех других форм патологии человека [1, 2, 4, 10]. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) относит ХОБЛ к заболеваниям с высоким уровнем социального бремени, она широко распространена как в развитых, так и в развивающихся странах [3, 5]. По прогнозу на период до 2020 г., составленному экспертами ВОЗ, ХОБЛ станет не только одной из самых распространенных болезней человека, но войдет в число лидирующих причин смертельных исходов. Необходимо подчеркнуть, что лечебные и профилактические программы при ХОБЛ в значительной степени зависят от сопутствующих заболеваний, на фоне которых она протекает. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями при ХОБЛ являются: хакексия, гипотрофия и атрофия скелетных мышц, артериальная гипертония, ИБС, сердечная недостаточность, васкулопатии малого круга кровообращения, инфекционные заболевания дыхательных путей и онкологические заболевания [4, 7, 8]. При сочетании ХОБЛ с группой сердечно-сосудистых заболеваний прогноз наиболее неблагоприятен. Больные, страдающие тяжелыми формами ХОБЛ, относятся к группе высокого риска внезапной смерти. Одной из причин, ведущей к развитию внезап-

ной смерти, является нарушение ритма [6, 7, 9]. Суправентрикулярные и ventрикулярные формы нарушения ритма сердца являются достаточно частой клинической проблемой у больных ХОБЛ. Однако, следует отметить вариабельность сведений, представленных в литературе. Значительные колебания данных по аритмиям у больных ХОБЛ объясняются различными популяциями участвующих в исследованиях пациентов, фазами заболевания и степенью выраженности клинических проявлений ХОБЛ, а также методическими условиями регистрации и мониторирования ЭКГ. Несомненно, большую роль в их развитии играют сопутствующая ИБС и наличие левожелудочковой недостаточности. Другой важной причиной возникновения эпизодов аритмии при ХОБЛ является прием определенных лекарственных средств: теofilлина, дигоксина, агонистов β -рецепторов [10]. Следует отметить, что взаимное прогрессирование ИБС и ХОБЛ основывается и на общности некоторых звеньев патогенеза: формирование вторичной легочной артериальной гипертензии увеличивает нагрузку на правые отделы сердца и левое предсердие, ухудшая тем самым состояние коронарного резерва, что усиливает ишемию миокарда обоих желудочков и ведет к прогрессированию коронарной и легочно-сердечной недостаточности. Учитывая ведущее значение легочной гипертензии в развитии хронического легочного сердца (ХЛС), большое внимание уделяется сегодня изучению эффективности применения блокаторов кальциевых каналов в коррек-

ции структурно-функциональных изменений миокарда у больных ХОБЛ.

Цель исследования - изучить сравнительную эффективность антагониста кальциевых каналов дилтиазема-ретард и ингибитора АПФ лизиноприла в коррекции структурно-функциональных изменений миокарда у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

Обследовано 32 больных ХОБЛ II стадии в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст $54,5 \pm 7,54$), поступивших в отделение терапии клинической больницы МЗ РМ. Длительность основного заболевания колебалась от 5 до 40 лет, средняя длительность – $10,3 \pm 5,3$ года. Всем больным ХОБЛ при поступлении в стационар и в динамике проводили тщательное общеклиническое обследование. Исследование ЭКГ проводилось в 12 стандартных отведениях по общепринятой методике, с последующей оценкой стандартных параметров. Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) использовали для контроля частоты желудочковых ответов с обработкой результатов. Для оценки структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики проводилась Эхо-КГ и доплероэхокардиография.

В ходе исследования всем больным ХОБЛ, согласно рекомендациям GOLD (2003г.), была назначена базисная терапия ХОБЛ, включающая М-холинергический ингибитор обратного захвата ацетилхолина ипратропиум бромид в дозе 20 мкг 4 раза в сутки; по требованию больные получали β_2 -агонисты короткого действия. Кроме этого, больные первой группы ($n = 17$, средний возраст $55,2 \pm 8,1$) получали антагонист кальция - дилтиазем-ретард. Подбор суточной дозы проводился индивидуально. Начальная доза составляла 90 мг 1 раз в сутки. При хорошей переносимости доза постепенно увеличивалась, под контролем уровня артериального давления и ЧСС, до 360 мг в сутки. Средняя суточная доза дилтиазема составила $180 \pm 48,1$ мг в сутки. Вторую группу составили 15 больных (средний возраст $53,4 \pm 8,19$ лет), которые получали ингибитор АПФ - лизиноприл. Начальная доза препарата зависела от уровня АД и составляла от 2,5 до 5 мг в сутки, с последующим увеличением дозы до средней

терапевтической (10 мг в сутки). Средняя суточная доза лизиноприла составила $9,5 \pm 5,8$ мг в сутки. Наблюдение за больными, получавшими лизиноприл или дилтиазем-ретард, продолжалось в течение 4 недель. Через 4 недели после начала терапии проводился контроль ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ВЭМ и показателей ЭХО-КГ.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере при помощи статистического пакета программ (Microsoft Excel 2007). Изучаемые количественные признаки, имеющие нормальное распределение, в работе представлены как $M \pm m$, где M-средняя арифметическая величина, m - стандартное отклонение. Доверительный интервал > 95% принимали как статистически значимый. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца, по данным анкетирования, наблюдались в 42,8% случаев. В ходе исследования было выявлено, что данные симптомы имели умеренную корреляционную связь с жалобами со стороны органов дыхания (кашлем с выделением мокроты ($p < 0,05$) и одышкой ($p < 0,05$)). Непродолжительные боли в области сердца по результатам анкетирования выявлены у 30,6% обследованных пациентов ХОБЛ: в 12% случаев боли носили колющий характер, в 18,6% от числа всех пациентов - стенокардитический. По результатам анкетирования у 77,3% обследованных пациентов выявлена одышка различного характера: экспираторная в 24% случаев, инспираторная в 12%, смешанная в 41,3% случаев. При ХОБЛ с увеличением степени обструкции бронхиального дерева работа дыхания возрастает в 5-6 раз, по сравнению с нормой, и нарастает гипервентиляция. Возникающая кратковременность дыхательного цикла приводит к росту функциональной остаточной емкости легких и постепенному ее превалированию над объемом релаксации легких. Наиболее неблагоприятным эффектом этого процесса является влияние на дыхательную мускулатуру через развитие ее утомления, а в ряде случаев - истощения. В итоге падает альвеолярная вентиляция, снижая работу дыхания, что влечет за собой

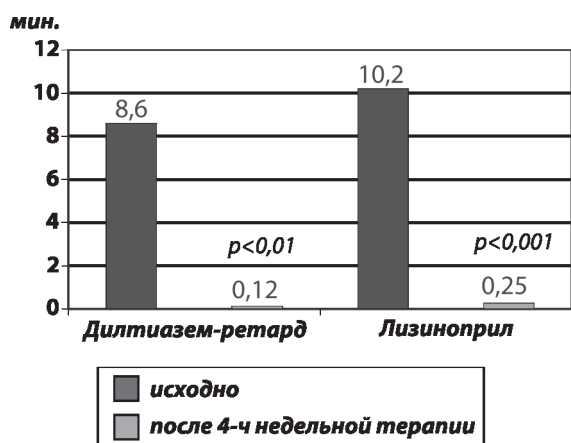


Рис. 1. Влияние дилтиазема-ретард и лизиноприла на продолжительность эпизодов ишемии миокарда.

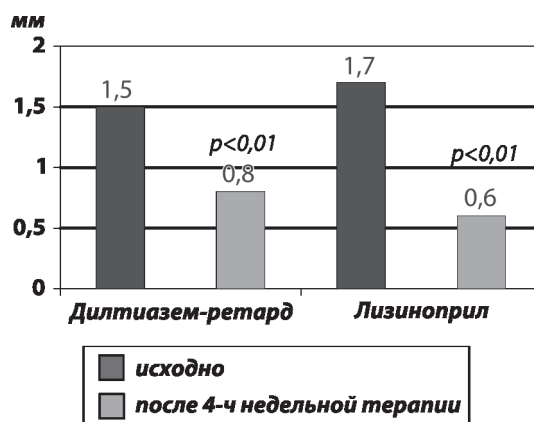


Рис. 2. Влияние дилтиазема-ретард и лизиноприла на динамику амплитуды смещения сегмента ST.

рост артериального рСО₂ и гиперкапнии, являющихся биомаркерами дыхательной недостаточности. Результатами проведенного исследования установлено, что проведенная велоэргометрическая (ВЭМ) проба выявила депрессию сегмента на высоте нагрузки до 2,1 ± 0,5 мм у больных I группы и до 2,5 ± 0,5 мм во II группе (p > 0,05). Время восстановления показателей ЭКГ до исходных, после прекращения нагрузки, составило 3,9 ± 0,6 и 4,9 ± 0,7 мин соответственно (p > 0,05). При анализе ХМ-ЭКГ в I группе продолжительность эпизодов ишемии составила 8,6 ± 0,4 мин., во II группе 10,2 ± 0,5 мин.; средняя амплитуда смещения сегмента ST у больных I группы составила 1,5 ± 0,3 мм и 1,7 ± 0,8 мм во II группе. Статистически значимых различий между продолжительностью ишемии миокарда и амплитудой смещения сегмента ST в сравниваемых группах не выявлено (p > 0,05).

На фоне терапии дилтиаземом-ретард у больных ХОБЛ отмечалась положительная динамика клинических симптомов, что проявлялось уменьшением одышки и ощущения перебоев в работе сердца, исчезновением приступов стенокардии на 3-4 сутки у большинства обследованных больных, вследствие чего был прекращен прием нитроглицерина. При контроле ХМ-ЭКГ продолжительность эпизодов ишемии миокарда (рис. 1) уменьшилась с 8,6 ± 0,4 до 0,12 ± 0,02 (p < 0,001), средняя амплитуда смещения сегмента ST – с 1,5 ± 0,3 мм до 0,8 ± 0,2 мм (p < 0,001) (рис. 2).

У больных ХОБЛ, получавших в составе базисной терапии лизиноприл, отмечено уменьшение количества ангинозных приступов в неделю на 87,3%, снижение количества потребляемого нитроглицерина до 0-1 таб./сутки; субъективное уменьшение одышки и ощущений сердцебиения и перебоев в работе сердца. Данная динамика симптомов регистрировалась уже на 5-6 день терапии и стабильно сохранялась к концу 4-й недели терапии лизиноприлом. Прием лизиноприла (рис. 1) обеспечивал сокращение продолжительности эпизодов ишемии миокарда с 10,2 ± 0,4 до 0,25 ± 0,03 мин (p < 0,001), уменьшение средней амплитуды смещения сегмента ST с 1,7 ± 0,8 мм до 0,6 ± 0,3 мм (p < 0,01) (рис. 2).

Таблица 1

Влияние терапии дилтиаземом-ретард и лизиноприлом на динамику нарушений ритма у больных ХОБЛ

Вид аритмии	Дилтиазем-ретард		Лизиноприл	
	До лечения	После курсового лечения	До лечения	После курсового лечения
НЖЭС	1689,4 ± 54,3	120,4 ± 8,07*	1568,7 ± 43,6	117,7 ± 10,5*
ЖЭС	29,3 ± 6,6	7,3 ± 1,02*	35,5 ± 2,3	8,2 ± 1,9*

Примечание: * - p < 0,001 - достоверность различий между показателями в группе до и после лечения.

На фоне лечения лизиноприлом и дилтиаземом-ретард у больных ХОБЛ, по данным мониторинга ЭКГ по Холтеру, отмечалось достоверное снижение

частоты регистрации желудочковых экстрасистол за сутки (p < 0,01), исчезновение эпизодов наджелудочковой тахикардии (таб. 1). Количество НЖЭС на фоне терапии лизиноприлом уменьшилось на 92,8%, а на фоне терапии дилтиаземом-ретард на 92,4%.

До начала исследования показатели систолического и диастолического АД в группах лечения достоверно не отличались. По результатам лечения в обеих группах была достигнута нормотензия, однако достоверных различий в группах до и после лечения выявлено не было. Вероятно, это связано с тем, что до лечения показатели АД в группах были незначительно выше нормы (таб. 2).

До начала исследования показатели ЭХО-КГ в наблюдаемых группах достоверно не отличались (таб. 3). Под влиянием терапии дилтиаземом-ретард наблюдалась положительная динамика как со стороны геометрических показателей левых отделов сердца: достоверное уменьшение размера ЛП (p = 0,005), ММЛЖ (p = 0,003) и ИММЛЖ (p = 0,01), так и со стороны показателей диастолической функции ЛЖ (Е/А МК – p = 0,006; ВИВРЛЖ – p = 0,01). Данный результат обусловлен вазодилатирующим эффектом дилтиазема-ретард, который позволил уменьшить гемодинамическую перегрузку сердца, как заполнением, так и сопротивлением.

Таблица 2

Влияние дилтиазема-ретард и лизиноприла на динамику АД у больных с ишемией миокарда на фоне ХОБЛ

Показатель	Дилтиазем-ретард		Лизиноприл	
	До лечения	После курсового лечения	До лечения	После курсового лечения
АД сист. мм.рт.ст.	141,2 ± 5,8	126,2 ± 4,8	143,0 ± 6,8	124,3 ± 7,8
АД диаст. мм.рт.ст.	83,7 ± 4,2	77,5 ± 5,0	91,0 ± 4,0	79,3 ± 6,1

Со стороны систолической функции ЛЖ отмечено недостоверное увеличение ФВ (p = 0,33) и снижение УО (p = 0,12). Достоверное снижение показателей МО (p = 0,01) и СИ (p < 0,01) обусловило снижение проявлений у пациентов сердечной недостаточности. Достоверное снижение ЧСС (p < 0,001) связано с отрицательным инотропным и хронотропным эффектом дилтиазема-ретард. Кроме того, на фоне приема дилтиазема-ретард выявлено достоверное снижение СрДЛА, что обусловлено потенцированием высвобождения оксида азота и уменьшением вазоконстрикции легочных сосудов, а также прямым воздействием на гладкую мускулатуру сосудистой стенки.

Под влиянием терапии лизиноприлом отмечено достоверное уменьшение КДРПЖ (p = 0,02) и ТСПЖ (p = 0,004), что обусловило достоверное улучшение диастолической функции ЛЖ - Е/А ТК (p = 0,008). Кроме того, на фоне приема лизиноприла достоверно снизилось СрДЛА (p = 0,045) (таб. 3).

В результате терапии лизиноприлом наблюдалось достоверное снижение размера ЛП (p = 0,03), КДРЛЖ

Таблица 3

Динамика ЭХО-КГ - показателей в результате лечения дилтиаземом-ретард и лизиноприлом у больных с ишемией миокарда на фоне ХОБЛ (M ± s)

Показатели ЭХО-КГ	Дилтиазем-ретард		Лизиноприл	
	До лечения	После курсового лечения	До лечения	После курсового лечения
ЛП, мм	41,79 ± 4,04	41,16 ± 3,82	41,77 ± 5,32	40,96 ± 4,76
КДРЛЖ мм	51,60 ± 6,82	50,25 ± 6,99	50,68 ± 4,35	49,49 ± 4,42
КДРПЖ мм	26,41 ± 4,49	26,26 ± 4,46	27,57 ± 3,10	25,60 ± 1,56
ТСПЖ мм	4,72 ± 0,86	4,80 ± 1,03	5,57 ± 0,92	5,19 ± 0,73
ТМЖП мм	10,53 ± 1,93	10,18 ± 1,61	12,90 ± 2,33	12,04 ± 2,11
ТЗСЛЖ мм	11,01 ± 1,72	10,66 ± 1,81	12,82 ± 1,58	12,28 ± 1,4
КДОЛЖ мл	129,97 ± 41,25	122,52 ± 41,58	123,14 ± 25,37	116,63 ± 25,16
КСОЛЖ мл	53,40 ± 31,96	49,53 ± 29,70	52,33 ± 20,33	49,39 ± 19,32
ФВЛЖ %	60,88 ± 14,00	62,63 ± 14,60	58,22 ± 11,99	60,78 ± 8,65
УО, мл	76,57 ± 19,63	62,99 ± 22,11	70,81 ± 15,13	67,24 ± 5,39
МО, л/мин	5,86 ± 1,56	4,63 ± 1,31*	5,95 ± 2,07	4,70 ± 1,04
СИ, л/мин/м ²	3,55 ± 0,74	2,88 ± 0,61*	3,38 ± 1,30	2,65 ± 0,65*
ВИВРЛЖ, мс	104,00 ± 12,43	98,25 ± 13,67*	110,44 ± 15,02	103,44 ± 13,33*
Р/АМК	1,00 ± 0,10	1,12 ± 0,10*	0,83 ± 0,03	1,11 ± 0,16*
Е/АТК	1,04 ± 0,06	1,10 ± 0,10	0,96 ± 0,16	1,11 ± 0,13*
ММЛЖ, г	203,75 ± 38,79	186,75 ± 34,73*	257,56 ± 55,56	219,67 ± 34,21*
ИММЛЖ, г/м ²	130,71 ± 23,70	112,14 ± 20,06*	153,55 ± 43,93	125,84 ± 34,21*
ОТС, мм	0,44 ± 0,08	0,43 ± 0,09	0,51 ± 0,09	0,49 ± 0,09*
Ср.ДЛА, мм.рт.ст	25,77 ± 7,97	22,84 ± 6,26*	26,30 ± 11,30	22,60 ± 7,56*
ЧСС, уд/мин	76,63 ± 7,95	67,50 ± 2,27*	83,00 ± 16,41	70,67 ± 6,06

Примечание: * - p < 0,05 - достоверность различий между показателями в группах дилтиазема-ретард и лизиноприла.

Примечание: ЛП – левое предсердие; КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КДРПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка; ТСПЖ – толщина стенки правого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; УО – ударный объем; МО – минутный объем; СИ – сердечный индекс; ВИВРЛЖ – время изоволюметрического расслабления левого желудочка; Р/АМК – ; Е/АТК – ; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки; Ср.ДЛА – среднее давление в легочной артерии; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 4

Влияние различных схем терапии на показатели ФВД, КЩС и SaO₂ (M ± m)

Показатели	Дилтиазем-ретард		% прирост	Лизиноприл		% прирост
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
ЖЕЛ, л	1,828 ± 0,134	2,155 ± 0,143**	+ 17,8	1,813 ± 0,127	2,149 ± 0,131	+ 15,6
ФЖЕЛ, л	1,027 ± 0,1	1,456 ± 0,128**	+ 41,7	1,033 ± 0,12	1,398 ± 0,052**	+ 26,1
ОФV ₁ , л	0,979 ± 0,099	1,247 ± 0,1***	+ 30,0	0,981 ± 0,073	1,298 ± 0,083**	+ 24,4
ОФV ₁ / ЖЕЛ	53,38 ± 3,62	59,76 ± 3,5*	+ 11,3	52,71 ± 2,74	59,86 ± 2,91	+ 11,9
ПСВ, л/мин	156,8 ± 15,09	196,68 ± 17,7**	+ 25,4	154,1 ± 13,7	197,54 ± 14,5	+ 21,9
МВЛ, л/мин	40,2 ± 4,9	49,063 ± 4,48*	+ 22,0	40,8 ± 3,8	49,7 ± 4,1*	+ 17,9
PaCO ₂ , мм рт. ст.	52,2 ± 1,78	48,64 ± 2,52*	- 7,4	51,9 ± 1,37	48,18 ± 2,15	- 7,7
PaO ₂ , мм рт. ст.	28,5 ± 2,92	35,52 ± 3,76***	+ 24,6	29,4 ± 2,19	36,5 ± 2,71*	+ 19,4
SaO ₂ , %	43,99 ± 4,7	56,98 ± 5,07*	+ 29,5	43,41 ± 3,81	57,83 ± 3,74**	+ 24,9

Примечание: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001 - различия показателей статистически достоверны между исходными и после лечения.

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФV₁ – объем форсированного выдоха; ОФV₁/ ЖЕЛ – индекс Тиффно; ПСВ – пиковая скорость вдоха; МВЛ – максимальная вентиляция легких.

($p = 0,0005$), а также ТЗСЛЖ ($p = 0,001$), ММЛЖ ($p = 0,0046$) и ИММЛЖ ($p = 0,008$), что подтверждает положительное влияние лизиноприла на процессы ремоделирования миокарда и регресс гипертрофии ЛЖ, описанное в многочисленных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. В результате регресса гипертрофии ЛЖ отмечено достоверное улучшение диастолической функции ЛЖ: повышение Е/А МК ($p < 0,001$) и снижение ВИВРЛЖ ($p < 0,01$).

Со стороны систолической функции ЛЖ выявлена положительная динамика: достоверное уменьшение УО ($p < 0,001$) и тенденция к увеличению ФВ. Несмотря на недостоверное снижение ЧСС при применении лизиноприла показатели МО и СИ достоверно уменьшились, что обусловило уменьшение проявлений сердечной недостаточности у больных ХОБЛ.

До начала лечения у обследованных больных отмечены снижение легочных объемов (по данным спирометрии), бронхиальной проходимости (по данным пикфлоуметрии), PaO_2 , SaO_2 и повышение $PaCO_2$ в венозной крови.

Проводимая базисная терапия и включение в нее дилтиазем-ретарда и/или лизиноприла, благоприятным образом влияла на динамику показателей ФВД, бронхиальной проходимости, КЩС и SaO_2 (таб. 4).

Таким образом, лизиноприл оказывал более выраженное положительное влияние на внутрисердечную гемодинамику, что проявлялось улучшением диастолической функции ЛЖ и ПЖ, а также регрессом гипертрофии правых и левых отделов сердца, уменьшением легочной гипертензии. Улучшение диастолической функции ЛЖ и ПЖ, уменьшение гипертрофии ПЖ и ЛЖ обуславливают снижение прогрессирования сердечной недостаточности, улучшают прогноз сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ и в конечном итоге снижают риск развития внезапной смерти у данной категории больных. Полученные результаты исследования обосновывают необходимость использования дилтиазема-ретард и лизиноприла в дополнение к базисной терапии ХОБЛ при выявлении структурно-функциональных изменений миокарда у больных ХОБЛ, с индивидуальной коррекцией у каждого пациента.

Выводы

Проведение дополнительных методов исследования больным ХОБЛ позволяет выявить депрессию сегмента ST и эпизоды ишемии миокарда.

Терапия дилтиаземом-ретард или лизиноприлом способствует уменьшению одышки и ощущения перебоев в работе сердца, исчезновению и/или уменьшению приступов стенокардии.

Дополнительное включение в базисную терапию больных ХОБЛ дилтиазем-ретарда и/или лизиноприла обеспечивает достоверное снижение частоты регистрации желудочковых экстрасистол и эпизодов наджелудочковой тахикардии.

Терапия дилтиаземом-ретард и/или лизиноприлом приводит к положительным изменениям геометрических показателей левых отделов сердца и показателей диастолической функции левого желудочка и способствует достоверному снижению СрДЛА.

Литература

1. Man SF. COPD as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorax Soc.* 2005;2(1):8-11.
2. Tribouilloy C, Rosinaru D. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur. heart. J.* 2008;29(3):339-347.
3. Wouters SFM, Creutzberg EC. Systemic effects in COPD. *Chest.* 2002;121:127-130.
4. Авдеева ЕВ, Ковальская ЕА, Вострикова ОГ. Факторы риска ИБС и показатели липидного обмена при кардиореспираторных заболеваниях. *Клиническая медицина.* 2005;3:25-28.
5. Боровков НМ, Григорьева НЮ. Клинико-функциональные особенности состояния сердца у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2006;12:24-27.
6. Задонченко ВС, Гринева ЗО, Погонченкова ИВ, и др. Нарушение ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2005;12:88-92.
7. Кароли НА, Ребров АП. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца. *Клиническая медицина.* 2005;6:72-76.
8. Манчурова АВ, Свиридов АА, Гринева ЗО, и др. Медикаментозная коррекция безболевого ишемии миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Рос. кардиол. журнал.* 2006;3:8-11.
9. Фомина ИГ. Состояние инотропной функции миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких по данным бивентрикулярной равновесной вентрикулографии. *Клиническая медицина.* 2004;6:42-45.
10. Чучалин АГ. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология.* 2008;2:5-14.

Corresponding author

Chikh Ahmad Mahmoud, Doctoral Student

Department of Internal Medicine N 6

Nicolae Testemitsanu State Medical and Pharmaceutical University

51, Puskin street, Chisinau

Republic of Moldova

Telephone: +37322 267024

Manuscript received January 26, 2010; revised manuscript June 18, 2010

Factorii defensivi nespecifici în lichidul peritoneal și particularitățile lor la femeile cu infertilitate tuboperitoneală

E. Camiș, N. Sorici, V. Moșin

Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală

Nonspecific Resistance Factors in Peritoneal Fluid and Their Features in Women with Tubo-Peritoneal Infertility

This study analyzes the nonspecific resistance factors of peritoneal fluid in 110 women suffering from tubo-peritoneal infertility and 120 women with preserved fertility. It was determined that damages (affections) of nonspecific resistance factors in peritoneal fluid included: the decreasing of phagocytary activity of neutrophiles (segmented cells), the presence and increasing of the concentration of C-reactive protein, the decreasing of the number of macrophages and macrophagal activity and interleukins IL-1 β and IL-6. The number of peritoneal macrophages corresponds with macrophagal activity.

Key words: peritoneal fluid, macrophagal activity, IL-1 β , IL-6, infertility.

Неспецифические факторы защиты в перитонеальной жидкости и их особенности у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием

Было проведено исследование неспецифических факторов защиты перитонеальной жидкости (ПЖ) у 110 женщин, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием, и у 120 фертильных женщин. Выявлены нарушения со стороны факторов неспецифической резистентности ПЖ: снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, повышение содержания С-реактивного белка, увеличение количества макрофагов и макрофагальной активности, интерлейкинов IL-1 β и IL-6. Количество перитонеальных макрофагов коррелировало с макрофагальной активностью.

Ключевые слова: перитонеальная жидкость, макрофагальная активность, интерлейкин -1 β , интерлейкин - 6, бесплодие женское.

Actualitatea

Rolul lichidului peritoneal în survenirea sterilității până în prezent nu este încă bine determinat. Datele literaturii se referă în majoritatea lor la studierea caracteristicilor imunobiologice și funcționale ale lichidului peritoneal în caz de endometrioza la femeile cu sterilitate [2, 3]. S-a constatat că depistarea nodulilor endometriali în bazinul mic în timpul laparoscopiei se asociază cu mărirea volumului lichidului peritoneal, care înainte de menstruație capătă un aspect hemoragic [3, 5].

Mai multe studii au relatat despre modificarea proprietăților imunologice ale lichidului peritoneal la femeile cu sterilitate cauzată de endometrioza genitală. Se consideră că mediatorii peritoneali ai infertilității includ în primul rând macrofagele, factorul de necrotizare a tumorii (TNF- α) și prostaglandinele [5].

Au apărut publicații, care atestă faptul că o implicare posibilă în survenirea sterilității la femeile cu endometrioza o poate avea componenta autoimună, deoarece activitatea fagocitară înaltă a macrofagelor, soldată cu eliberarea sporită a citokinelor, se asociază cu apariția anticorpilor antispermali în lichidul peritoneal, prezența cărora amplifică spermiofagia macrofagală și lezarea spermatozoizilor [13, 15]. Se consideră că anticorpii antispermali interacționează cu macrofagele prin Fas-a receptorii macrofagelor, sporindu-le activitatea fagocitară [5, 11].

În prezent însă rămâne nedeterminat aportul dereglărilor funcționale ale lichidului peritoneal în caz de inflamație pelvină.

Supoziția de bază a cercetărilor efectuate de noi a fost, că în caz de boală inflamatorie pelvină, procesul infecțios afectează caracteristicile lichidului peritoneal. Noi considerăm că infecția urogenitală, pe lângă afectarea permeabilității trompelor uterine și formarea procesului adeziv, poate duce la o dereglare imunologică a lichidului peritoneal, fapt ce împiedică procesul de fecundare a gameților și diminuează șansele de procreare a femeii.

Reieșind din aceste considerente, scopul prezentului studiu este determinarea dereglărilor imunologice ale lichidului peritoneal la femeile cu infertilitate tuboperitoneală.

Material și metode

Pentru realizarea scopului propus, în Centrul Național de Sănătate Reproductivă și Genetică Medicală au fost supuse unui studiu diagnostic complex 230 de paciente, care au fost împărțite în două loturi:

lotul I (de bază), alcătuit din 110 femei, cu sterilitate tuboperitoneală stabilită prin intermediul histerosalpingografiei și confirmată prin efectuarea laparoscopiei: proces aderențial în bazinul mic, gradele I-II, trompe uterine impermeabile în regiunea ampulară și modificări ale trompelor uterine de tip hidrosalpinx.

lotul II (de control) – 120 femei au fost supuse laparoscopiei pentru sterilizare chirurgicală voluntară. La toate pacientele din loturile I și II a fost extras pe cale laparoscopică, lichidul peritoneal acumulat în spațiul Douglas.

Divizarea în loturi clinice s-a efectuat luând în considerație rezultatul testului de inhibiție a migrației spermatozoizilor în lichidul peritoneal.

Lotul Ia – 35 de paciente cu sterilitate tuboperitoneală, cu inhibiție minimă (până la 30%) a migrației spermatozoizilor în lichidul peritoneal.

Lotul Ib – 43 de paciente cu sterilitate tuboperitoneală, cu inhibiție moderată (31 – 70%) a migrației spermatozoizilor în lichidul peritoneal.

Lotul Ic – 32 de paciente cu sterilitate tuboperitoneală, cu inhibiție severă (71 – 100%) a migrației spermatozoizilor în lichidul peritoneal.

Pentru efectuarea studiului *activității macrofagale a lichidului peritoneal* s-a determinat gradul de spermiofagie a macrofagelor peritoneale, exprimat prin indexul fagocitar – raportul dintre numărul total al spermatozoizilor fagocitați și numărul macrofagelor ce fagocitează.

Pentru aprecierea gradului de spermiofagie a macrofagelor peritoneale a fost efectuată incubarea suspensiei celulare de macrofage ale lichidului peritoneal cu spermatozoizi, timp de 30 minute, la temperatura de 37°C și pregătirea frotiului, caracterizat prin determinarea gradului de spermiofagie conform indexului fagocitar (raportul dintre numărul total al spermatozoizilor fagocitați și numărul de macrofage care fagocitează).

În lichidul peritoneal prelevat s-a determinat concentrația imunoglobulinelor serice M, G, și A, prin metoda difuziei radiale în gel și proteina C-reactivă.

În scopul aprecierii nivelurilor IL-1β și IL-6 în lichidul peritoneal au fost supuse studiului 85 de femei: 70 de paciente cu sterilitate tuboperitoneală și 15 femei cu funcția reproductivă neafectată.

Toate datele anamnezice, clinice, de laborator și instrumentale au fost supuse unei analize minuțioase. În prelucrarea statistică a materialului s-au calculat valori medii, eroarea deviației standard, criteriul statistic *Student* („t”), gradul de veridicitate. Deosebirile dintre mărimile comparate se considerau statistic veridice în cazul valorilor $p < 0,05$.

Rezultate și discuții

Originea și compoziția lichidului peritoneal au fost studiate încă din anii '80 ai secolului XX. Lichidul peritoneal reprezintă un micromediu specific, care este alcătuit în mare

măsură din lichidul folicular, exsudatul ovarian, secrețiile peritoneului, trompelor uterine și ale cavității uterine. [6, 11].

Analizând datele despre veriga umorală a imunității celulare în lichidul peritoneal, la femeile cu sterilitate tuboperitoneală, s-a constatat că la femeile din lotul Ia, veriga umorală s-a caracterizat prin indicii sporți ai imunoglobulinelor A ($1,94 \pm 0,02\text{g/l}$), M ($1,87 \pm 0,04\text{g/l}$), G ($9,23 \pm 0,01\text{g/l}$), comparativ cu pacientele din lotul II (IgA – $1,92 \pm 0,02\text{g/l}$, IgM – $1,77 \pm 0,03\text{g/l}$, IgG $9,12 \pm 0,06\text{g/l}$; $p > 0,05$). La pacientele din lotul Ib s-a constatat o sporire semnificativă a conținutului IgA ($1,98 \pm 0,03\text{g/l}$), IgM ($1,92 \pm 0,04\text{g/l}$), IgG ($9,85 \pm 0,08\text{g/l}$) versus femeile cu funcția reproductivă neafectată (IgA – $1,92 \pm 0,02\text{g/l}$, IgM – $1,77 \pm 0,03\text{g/l}$, IgG $9,12 \pm 0,06\text{g/l}$; $p < 0,05$).

Concentrația imunoglobulinelor A ($2,05 \pm 0,3\text{g/l}$), M ($1,95 \pm 0,03\text{g/l}$), G ($9,9 \pm 0,1\text{g/l}$), la femeile din lotul Ic, de asemenea, a fost veridic mai sporită decât la pacientele din lotul II (IgA $1,92 \pm 0,02\text{g/l}$, IgM – $1,77 \pm 0,03\text{g/l}$, IgG $9,12 \pm 0,06\text{g/l}$; $p < 0,01$) (fig. 1).

O sporire veridică a imunoglobulinelor A, M, G în lichidul peritoneal, la femeile cu sterilitate tuboperitoneală, a fost constatată și în studiile recente [8].

Formarea complexelor imunocirculante este una dintre componentele principale ale răspunsului imun [2, 8]. Complexele imunocirculante participă la eliminarea materialului genetic străin din organism [12, 14] și apără de reacții imunopatologice. Endotoxinele bacteriene stimulează sinteza și secreția proteinei C-reactive în ficat. Se știe, că fiind un imunomodulator, proteina C-reactivă deține un rol important în determinarea unor agenți infecțioși [3, 4]. Deoarece studiile efectuate până în prezent au fost axate numai pe aprecierea acestor indici în serul sangvin, la femeile cu sterilitate tuboperitoneală, a fost interesant din punct de vedere științific de studiat concentrația lor și în lichidul peritoneal.

În rezultatul studiului efectuat s-a constatat, că la pacientele din lotul Ia, nivelul complexelor imunocirculante în lichidul peritoneal a constituit în medie $38,35 \pm 0,33$ UDO, fiind nesemnificativ mai sporit decât la femeile din lotul de control ($36,34 \pm 0,28$ UDO) ($p > 0,05$). Indicele fagocitar de înglobare a neutrofilelor ($9,7 \pm 0,51$) s-a dovedit a fi mai

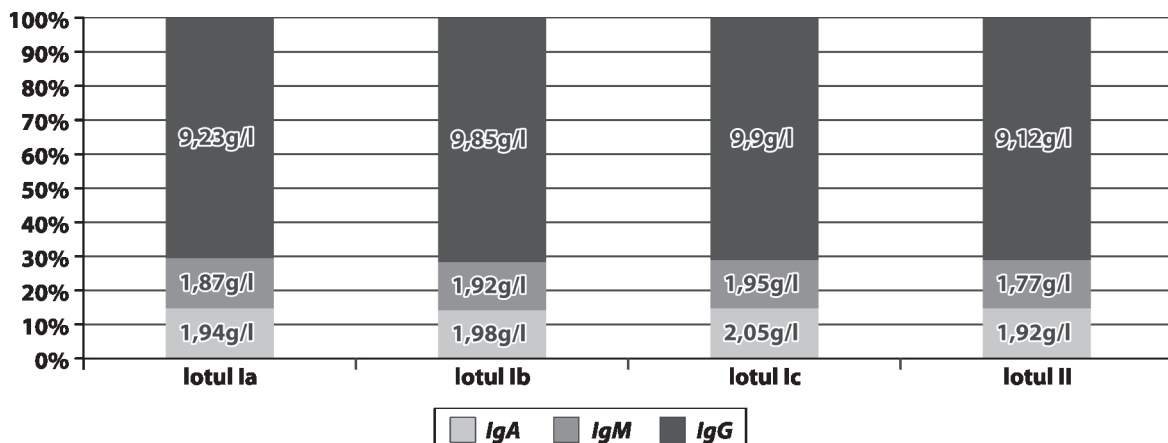


Fig. 1. Evaluarea indicilor imunoglobulinelor A, M, G în lichidul peritoneal la femeile incluse în studiu.

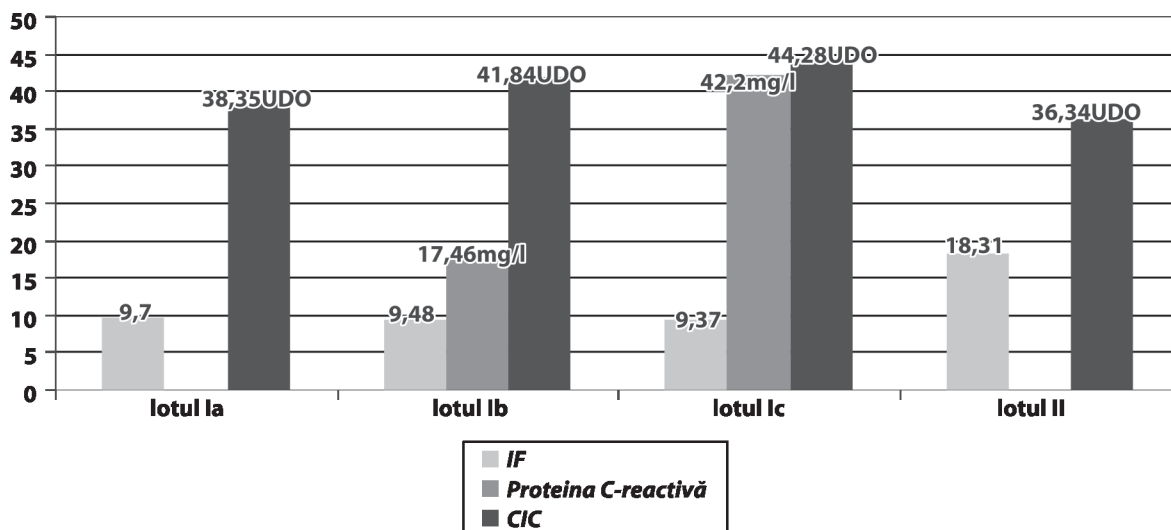


Fig. 2. Evaluarea indicelui fagocitar, nivelului complexelor imunocirculante și proteinei C-reactive în lichidul peritoneal la femeile incluse în studiu.

scăzut, dar fără diferențe semnificative, comparativ cu femeile din lotul II ($18,31 \pm 0,4$) ($p < 0,05$).

La pacientele din lotul Ib nivelul complexelor imunocirculante ($41,84 \pm 0,31$ UDO) și indicele fagocitar al neutrofilelor ($9,48 \pm 0,48$) în lichidul peritoneal au fost veridic mai scăzute, comparativ cu femeile din lotul II (CIC $36,34 \pm 0,28$ UDO și IF $18,51 \pm 0,4$; $p < 0,05$).

Concentrația complexelor imunocirculante ($44,28 \pm 0,58$ UDO) la femeile din lotul Ic, de asemenea, s-a constatat a fi semnificativ mai sporită decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată ($36,34 \pm 0,28$ UDO, $p < 0,01$). Este necesar de remarcat faptul că, la femeile din acest lot, capacitatea de înglobare a neutrofilelor lichidului peritoneal a fost semnificativ mai scăzută ($9,37 \pm 0,75$), comparativ cu cea atestată la femeile din lotul de control ($18,31 \pm 0,4$) ($p < 0,01$). Analizând rezultatele studiului proteinei C-reactive în lichidul peritoneal, s-a constatat că, la pacientele din loturile Ia și II, în lichidul peritoneal nu s-a apreciat proteina C-reactivă, pe când la femeile din loturile Ib și Ic concentrația ei a constituit în medie, respectiv, $17,46 \pm 1,44$ mg/l și $42,2 \pm 10,44$ mg/l ($p < 0,001$) (fig. 2).

Studiind literatura de specialitate, am constatat, că în circa 85% din cazuri structura celulară a lichidului peritoneal

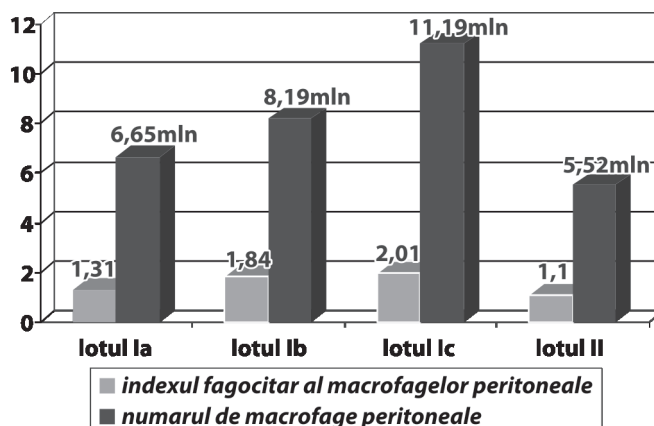


Fig. 3. Rezultatele studiului numărului de macrofage și al indicelui fagocitar al macrofagelor peritoneale la femeile incluse în cercetare.

este alcătuită din macrofage, în diferite stadii de maturizare. Conform unor autori, la femeile fertile concentrația macrofagelor în lichidul peritoneal oscilează între 0,5-1 mln/ml, iar numărul absolut atinge 5-7 mln. Din studiile efectuate recent s-a constatat, că femeile cu sterilitate cauzată de endometrioză au o concentrație mai ridicată (mai mult de 13 mln) de

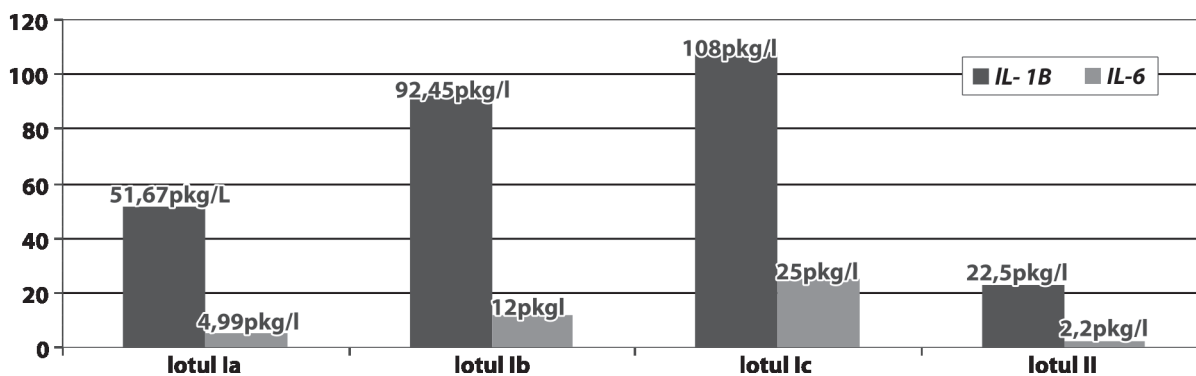


Fig. 4. Studiul IL-1β și IL-6 în lichidul peritoneal la femeile incluse în studiu.

macrofage și de macrofage active [1, 11]. La pacientele cu infertilitate de etiologie necunoscută s-a constatat un nivel de macrofage în limitele normei, dar active, care fagocitează mai mulți spermatozoizi [4, 9]. Sursele literaturii nu furnizează date despre numărul macrofagelor și despre gradul de spermiofagie a macrofagelor peritoneale la femeile cu infertilitate tuboperitoneală.

S-a constatat, că în normă, gradul de spermiofagie a macrofagelor din lichidul peritoneal este minim, exprimat prin indexul fagocitar între 0,6-1,5. În cazul indexului fagocitar între 1,6-1,9, se consideră că gradul de spermiofagie a macrofagelor din lichidul peritoneal este moderat și, dacă indexul fagocitar este mai mare de 2, se consideră că gradul de spermiofagie al macrofagelor din lichidul peritoneal este sever [16].

În rezultatul studiului s-a constatat că indexul fagocitar al macrofagelor peritoneale ($1,72 \pm 0,05$) și numărul de macrofage peritoneale ($8,68 \pm 0,43$ mln) la femeile cu sterilitate tuboperitoneală au fost semnificativ mai sporite, decât la pacientele din lotul cu funcția reproductivă neafectată, respectiv, $1,11 \pm 0,04$ și $5,52 \pm 0,09$ mln ($p < 0,05$).

Analizând datele despre spermiofagia macrofagelor și numărul total de macrofage peritoneale în funcție de gradul de inhibiție a migrației spermatozoidilor în lichidul peritoneal, s-a constatat, că la pacientele din lotul Ia, indicele fagocitar al macrofagelor peritoneale ($1,31 \pm 0,03$) și numărul de macrofage peritoneale ($6,65 \pm 0,62$ mln) au fost sporite versus femeile din lotul II ($1,11 \pm 0,04$ și $5,52 \pm 0,09$ mln; $p > 0,05$), diferența nu a fost statistic concludentă.

La pacientele din lotul Ib, indexul fagocitar al macrofagelor și concentrația macrofagelor peritoneale au fost veridic mai sporite, respectiv, $1,84 \pm 0,04$ și $8,19 \pm 0,37$ mln versus femeile din lotul de control ($1,11 \pm 0,04$ și $5,52 \pm 0,09$ mln) ($p < 0,01$). De asemenea, la pacientele din lotul Ic indexul fagocitar ($2,01 \pm 0,08$) și numărul de macrofage peritoneale ($11,19 \pm 0,3$ mln) au fost veridic mai mari decât la femeile din lotul II ($1,11 \pm 0,04$ și $5,52 \pm 0,09$ mln; $p < 0,01$) (fig. 3).

Analiza de corelare arată o legătură directă cu intensitate deplină ($r_{xy} = 1$, $p < 0,001$) a numărului de macrofage peritoneale și a gradului de spermiofagie la femeile cu sterilitate tuboperitoneală (din lotul I – de bază) și cu funcția reproductivă neafectată (lotul II – de control). Aceasta demonstrează însemnătatea diagnostică a acestor indici ai lichidului peritoneal în sterilitatea peritoneală.

În caz de inflamație are loc nu numai „delimitarea propriului de cel străin” pe calea limitării acestui „străin” sau a „propriului dar schimbat” de mediul intern al organismului, dar și eliberarea structurilor antigenice care lezează agentul și/sau țesutul afectat. Astfel, în caz de inflamație iau naștere reacțiile imune. Prin urmare, inflamația facilitează imunitatea [5, 8]. În același timp, de starea răspunsului imun depinde soarta inflamației. Dar în unele cazuri când funcțiile de protecție imune sunt ineficiente, apare o stare patologică care duce la persistența procesului inflamator.

Ca rezultat, procesul inflamator servește drept focar de excitare îndelungată, care generează o cantitate mare de produse metabolice, substanțe vasoactive, care condiționează dereglarea microcirculației, sporirea potențialului de coagulare a sângelui, formarea autoanticorpilor către trompe, ovare, uter, manifestându-se prin reacția inflamatorie locală [9, 10].

Inițierea, reglarea și susținerea procesului inflamator sunt efectuate de mediatorii inflamației printre care sunt: citokinele (IL-1 β , IL-6, TNF- α), factorii de creștere a trombocitelor, insulina și altele, prostaglandinele [2, 5]. Citokinele transmit semnalele reglatoare dintre celule.

Deoarece aceste substanțe sunt secretate local, s-a luat decizia de a aprecia nivelul lor în lichidul peritoneal.

Diaa M. El-Mowafi și colab. (2007) au constatat niveluri sporite ale IL-1 β și ale IL-6 în lichidul peritoneal în cazul sterilității cauzate de endometrioza. Studiul nostru a relevat că nivelurile IL-1 β și IL-6 în lichidul peritoneal, la pacientele cu sterilitate tuboperitoneală a fost semnificativ mai sporit (IL-1 β – $84,04 \pm 6,95$ pkg/l și IL-6 – $14,0 \pm 2,01$ pkg/l) versus femeile cu funcția reproductivă neafectată, respectiv, $22,5$ pkg/l și $2,2$ pkg/l ($p < 0,01$) (fig. 4).

Aceste schimbări sunt condiționate, după opinia noastră, de persistența procesului inflamator cronic local, iar acesta, la rândul său, generează sintetizarea ulterioară a citokinelor.

Analizând datele despre depistarea IL-1 β și a IL-6 în lichidul peritoneal, în funcție de gradul de inhibiție a migrației spermatozoidilor, s-au constatat următoarele: la pacientele cu sterilitate tuboperitoneală, cu grad sever de inhibiție a spermatozoidilor, concentrația acestor citokine a fost cea mai înaltă și a constituit, respectiv, $108 \pm 6,68$ pkg/l și $25 \pm 2,62$ pkg/l, fiind semnificativ mai sporită decât la femeile din lotul II ($22,5$ pkg/l și $2,2$ pkg/l, $p < 0,001$). La pacientele cu grad mediu de inhibiție a migrației spermatozoidilor în lichidul peritoneal, s-a constatat nivelurile IL-1 β și IL-6, respectiv, $92,45 \pm 10,12$ pkg/l și $12,0 \pm 2,72$ pkg/l, de asemenea, mai înalte, comparativ cu cele atestate la femeile din lotul de control ($22,5$ pkg/l și $2,2$ pkg/l; $p < 0,001$). Și la pacientele cu grad minim de inhibiție a migrației spermatozoidilor în lichidul peritoneal s-a determinat o concentrație mai sporită a IL-1 β și a IL-6, respectiv, $51,67 \pm 4,04$ pkg/l și $4,99 \pm 0,69$ pkg/l, decât la femeile cu funcția reproductivă ($22,5$ pkg/l și $2,2$ pkg/l, $p < 0,05$).

Astfel, rezultatele studiului nostru au confirmat afirmările autorilor [6, 7, 8] conform cărora, în cazul sterilității tuboperitoneale, are loc micșorarea rezistenței nespecifice, ceea ce contribuie la cronicizarea proceselor inflamatorii.

Concluzii

Lichidul peritoneal la femeile cu sterilitate tuboperitoneală suportă modificări imune caracterizate prin sporirea nivelului de imunoglobuline A, M, G, prezența și sporirea nivelului de proteină C-reactivă, scăderea fagocitozei neutrofilelor, sporirea numărului de macrofage și a activității macrofagelor

peritoneale în raport cu spermatozoizii, creșterea nivelului de IL-1 β și de IL-6.

Cele mai pronunțate dereglări ale homeostaziei lichidului peritoneal au fost atestate la femeile cu grad sever de inhibiție a migrației spermatozoizilor în lichidul peritoneal.

Bibliografie

1. Ar Rajab A, Davidson I, Sentementes J, et al. Enhancement of peritoneal macrophages reduces postoperative peritoneal adhesion formation. *J. Surg. Res.* 2005;58:307-312.
2. Bruse C, Bergqvist A, Carlstrom K, et al. Fibrinolytic factors in endometrial tissue, endometrium, peritoneal fluid and plasma from women with endometriosis and in endometrium and peritoneal fluid from healthy women. *Fertil. Steril.* 2008;70:821-826.
3. Corchado Gomez A, Hinojosa Cruz JC. The peritoneal environment pathogenesis of endometriosis. *Ginecol. Obstet. Mex.* 2007;65:123-125.
4. Dīaa El-Mowafī, Umnia El-Hendy, Roshdan Arafa, et al. Peritoneal fluid mediated embryotoxicity in unexplained infertility. *Fertil. Steril.* 2006;39(5):21.
5. Dīaa M, El-Mowafī MD, Wafaa A, et al. Peritoneal fluid embryotoxicity and cytokine (TNF-alpha) level in endometriosis associated infertility. *Journal The Official Journal of the Middle East Fertility Society.* 2007;5(1):5-13.
6. Dīaa El-Mowafī, Umnia El-Hendy, Roshdan Arafa, et al. Peritoneal fluid mediated embryotoxicity in unexplained infertility. *Fertil. Steril.* 2007;39(5):21.
7. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, et al. Autoimmunity and reproduction. *Fertil. Steril.* 2007;67(4):599-609.
8. Leng Z, Moore DE, Mueller BA, et al. Characterization of ciliary activity in distal Fallopian tube biopsies of women with obstructive tubal infertility. *Hum Reprod.* 2008;13(11):3121-3127.
9. Nichol R, Hunter RH, Lamirande E, et al. Motility of spermatozoa in hydrosalpingeal and follicular fluid of pigs. *J. Reprod. Fertil.* 2007;110(1):79-86.
10. Zhu J, Barratt CLR, Lippes J, et al. The sequential effect of human cervical mucus, oviductal fluid, and follicular fluid on sperm function. *Fertil. Steril.* 2004;61(6):1129-1135.
11. Алиханова ЗМ. Биологические свойства перитонеальной жидкости в норме и патологии репродуктивной систем. *Акушерство и гинекология.* 1991;6:3-6.
12. Посисеева ЛВ, Герасимов АМ. Роль перитонеальной жидкости в фертильности женщин. Сб. науч. тр. „Новые технологии охраны здоровья семьи”, Иваново. 2007;108-114.
13. Герасимов АМ, Посисеева ЛВ, Шохина МН. Концентрация электролитов в перитонеальной жидкости как фактор подвижности сперматозоидов. *Пробл. Репрод.* 2007;1:36-38.
14. Посисеева ЛВ, Герасимов АМ, Шор АЛ. Иммуный статус перитонеальной жидкости у женщин с наружным эндометриозом, страдающих бесплодием. *Акушерство и гинекология.* 2008;6:27-30.
15. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия с цервикальной слизью. 4-е издание. Перевод с английского Нерсеяна Р. А. Москва: Мед. Пресс. 2003;144.
16. Camiș E, Sorici N. Brevet de invenție, nr. 2763: Metodă de diagnostic al gradului de infertilitate la femei în dependență de dereglările imunologice peritoneale. *BOPI.* 2005;5.

Corresponding author

Natalia Sorici, dr., cercetător științific

Centrul Național de Sănătate a Reproduserii și Genetică Medicală
Chișinău, MD-2062, str. Burebista, 82

Tel.: 567931

E-mail: nsorici@yahoo.com

Manuscript received November 23, 2009; revised manuscript June 18, 2010

Показатели цитокинового статуса в динамике терапии псориаза препаратом глутоксим у детей

С. Д. Ахмадова

Кафедра дерматовенерологии, Азербайджанский Медицинский Университет, Баку

S. D. Ahmadova

Cytokine Status Indicators in Dynamics of Psoriasis Therapy with Glutoxim Drug in Children

We examined 41 children with psoriasis and 10 children in a control group. The cytokine status was assessed based on indicators of the tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukins: IL-6, IL-12. A characteristic increase of the initial maintenance of all cytokines in children with psoriasis was established. After application of immune-response modulating Glutoxim therapies, we observed the marked changes in the form of a decrease in the level of TNF- α , IL-6, IL-12. The Glutoxim treatment corrected the imbalance in cytokine status indicators.

Key words: psoriasis, children, cytokines, Glutoxim.

Реферат

Под наблюдением находились 41 больных псориазом детей и 10 детей контрольной группы. Цитокиновый статус оценивали по показателям фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкинам: ИЛ-6, ИЛ-12. Было установлено характерное повышение исходного содержания всех цитокинов у детей с псориазом. После применения иммуномодулирующей терапии Глутоксимом наблюдались выраженные изменения в виде понижения уровня ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12. Проведенное лечение Глутоксимом откорректировало дисбаланс показателей цитокинового статуса.

Ключевые слова: псориаз, дети, цитокины, Глутоксим.

Введение

Псориаз (чешуйчатый лишай) представляет собой хронический, воспалительный, иммунозависимый генодерматоз, передающийся по доминантному типу с неполной пенетрантностью, характеризующийся усилением пролиферативной активности кератиноцитов с нарушением процессов кератинизации и возникновением воспалительных процессов, поражающих кожу, ногти и суставы [1]. Среди стационарных больных дерматологических отделений на долю псориаза приходится от 6,5% до 22%, а среди всех больных дерматологического профиля - 5% [2].

Детский возраст представляет интерес для изучения системы иммунитета, так как в этот период у большинства пациентов нет отягощенности соматическими заболеваниями преморбидного фона, что позволяет относительно изолированно оценить изменения в этой системе при псориазе. Кроме того, в последние годы отмечена тенденция к росту заболеваемости псориазом детей, особенно в дошкольном и младшем школьном возрасте, повышение частоты тяжело протекающих форм. Однако, систематического анализа структуры, так называемого детского псориаза, не проводилось, несмотря на то, что среди дерматозов детского возраста с длительным хроническим течением псориаз занимает второе место после атипичного дерматита [3, 4].

Кожа является высокоорганизованным периферическим органом иммунной системы, который активно участвует в генерации иммунных ответов. Эпидермис кожи представляет собой непрерывно обновляющуюся ткань, клетки которой пролиферируют постоянно. При повреждении эпидермиса различными физическими, химическими и биологическими агентами происходит активация кератиноцитов, в результате чего они начинают сами продуцировать цитокины. Вырабатывая ряд цитокинов, кератиноциты способствуют привлечению иммунокомпетентных клеток, формируя тем самым клеточный ансамбль, необходимый для инициации иммунного ответа [5, 6]. Это способствует более глубокому пониманию роли иммунных реакций в патогенезе различных воспалительных дерматозов, в том числе псориаза. Несмотря на многочисленные исследования патогенеза псориаза, до настоящего времени не проводились исследования состояния иммунитета у больных псориазом детей в аспекте оценки цитокинового статуса. Убедительных данных о наличии существенных изменений в этом звене иммунитета до сих пор выявлено не было. Однако, была доказана аутоиммунная природа псориаза с первичным вовлечением в процесс Т-лимфоцитов, вторичной активацией и пролиферацией кератиноцитов [7].

Предполагается, что одним из ведущих патогенетических механизмов нарушения нормального иммунного ответа организма является цитокиновый дисбаланс. К цитокинам относятся интерфероны, интерлейкины,

ростовые и колониестимулирующие факторы, хемокины, медиаторы из группы фактора некроза опухолей и некоторые другие молекулы [8, 9]. К отличительным особенностям цитокинов относятся: локальность действия, краткое время жизни, полифункциональность. В здоровой коже и слизистых оболочках содержание клеточных субпопуляций, и соответственно, соотношение про- и противовоспалительных регуляторных цитокинов сбалансировано. Что обеспечивает адекватный иммунный ответ на антигенное раздражение [10]. Группу цитокинов с провоспалительным действием составляют: интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерферон γ (ИНФ- γ) и другие.

В последние годы сформировался взгляд на цитокиновое взаимодействие как на пирамиду, на вершине которой находится ФНО- α , индуцирующий синтез других провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-6, ИЛ-12, и в значительной степени опосредующий основные проявления патологического процесса.

Цель исследования - изучить показатели цитокинового статуса - ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12 в крови у больных псориазом детей в динамике проводимой терапии.

Материал и методы

Под наблюдением находились 41 больных псориазом детей в возрасте 3-16 лет, из них - 23 (56%) мальчика и 18 (46%) девочек. Данные пациенты были разделены на две группы в зависимости от методики лечения.

I группа (базисное лечение) - 23 (56%) больных псориазом детей получали лечение по традиционной методике, включающее внутримышечные инъекции 10% раствора кальция глюконата, внутривенное введение 30% раствора натрия тиосульфата, антигистаминные препараты (супрастин, эслотин и другие), гепатопротекторы (эссенциале, силимарин), витамины группы В, А, С. Наружно: 2% салициловая мазь, мази латикорт, адвантан, элоком, лосьоны латикорт.

II группа (основная) - 18 (44%) больных псориазом детей наряду с традиционной терапией получали иммуномодулятор глутоксим в виде внутримышечных инъекций 1% раствора по 1мл (10мг) один раз в сутки [4]. Курс лечения составил 15 инъекций. Препарат хорошо переносился детьми, ни у одного ребенка не отмечалось побочных эффектов. Обе группы были рандомизированы по полу, возрасту, течению, стадии болезни и отсутствующей патологии.

Оценку эффективности лечения в обеих группах определяли на основе цитокинового статуса до лечения и на 15-е сутки после лечения по параметрам: ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12 содержание которых определялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) в крови у 41 больных псориазом детей. Результаты иммунологического обследования больных псориазом детей сравнивались с

результатами контрольной группы. Контрольная группа состояла из 10 здоровых детей (5 мальчиков и 5 девочек) в возрасте 5-15 лет, в анамнезе которых не отмечено дерматологической отягощенности наследственности.

Результаты исследований и их обсуждение

У больных псориазом детей до лечения были зарегистрированы изменения иммунологических показателей цитокинового статуса, которые в сравнении с контрольной группой выражались в значительном, достоверном повышении ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12 (Таб. 1).

После проведенного лечения уровень ФНО- α в 1-й группе незначительно понизился, а во 2-й группе было зарегистрировано достоверное понижение в 2 раза до уровня в контрольной группе ($p \leq 0,01$). Высокие показатели ИЛ-6 понизились после проведенного лечения и составили $3,6 \pm 0,3$ в 1-й группе и $4,2 \pm 0,2$ во 2-й группе ($p \leq 0,01$). В то же время достоверно повышенные показатели ИЛ-12 (165 ± 7 в 1-й группе и 174 ± 6 во 2-й группе) после проведенного лечения понизились, причем более значительно во 2-ой группе - (122 ± 7 ($p \leq 0,01$) в 1-й группе, 118 ± 3 ($p \leq 0,01$) во 2-й группе), но продолжали оставаться выше показателей в контрольной группе.

Таблица 1

Уровень цитокинов (pg/ml) в сыворотке крови больных псориазом детей до и после лечения ($M \pm m$)

Показатели	Контроль n = 10	1-ая группа, n = 23 Базисная терапия		2-ая группа, n = 18 Иммуномодулирующая терапия	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФНО- α pg/ml	$21,1 \pm 1,7$	$33,2 \pm 1,7^*$	$30,8 \pm 1,8$	$43,4 \pm 1,5^*$	$21,3 \pm 1,1^{\sim}$
ИЛ-6 pg/ml	$2,2 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,2^*$	$3,6 \pm 0,3^{\sim}$	$5,1 \pm 0,2^*$	$4,2 \pm 0,2^{*\sim}$
ИЛ-12 pg/ml	$74,9 \pm 0,1$	$165 \pm 7^*$	$122 \pm 7^{*\sim}$	$174 \pm 6^*$	$118 \pm 3^{*\sim}$

Примечание: * - $p \leq 0,01$ - статистическая достоверность по отношению к норме;

\sim - $p \leq 0,01$ - статистическая достоверность до и после лечения.

Таким образом, нами установлены характерные изменения цитокинового статуса у больных псориазом детей, которые исходно выразились в повышении содержания изученных цитокинов. Проведенное лечение откорректировало дисбаланс показателей цитокинового статуса, приблизив их к норме, однако наиболее выраженные, достоверные изменения были получены в результате применения иммуномодулирующей терапии глутаксимом, что является важным показателем эффективности и положительного влияния данного препарата при лечении детей с псориазом.

Литература

- Скрипкина ЮК, Мордовцева ВН. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Москва: Медицина. 1999;116-157.
- Фицпатрик Т, Джонсон Р, Вулф К, и др. Дерматология. Атлас-справочник (перевод с английского). Москва: Практика. 2001;1088.
- Корсунская ИМ, Захарова АБ, Константинов ЕМ. Опыт терапии красного плоского лишая препаратом глутаксим. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2008;1:31-32.
- Тотоонов БА, Тотоонов ОБ. Комплексная иммуномодулирующая терапия больных псориазом. Сборник научных трудов Нижегородского Медицинского Института. 1991;48-52.
- Ройт А, Бростофф Дж, Мейл Д. Иммунология. Перевод с англ. Москва: Мир. 2000;581.
- Беляев ГМ, Рыжко ПП. Псориаз. Псориагическая артропатия. 3-е изд. Москва, 2005;272.
- Гришко ТН, Мазина НМ, Мордовцев ВМ. Особенности клинических проявлений и иммунные нарушения при псориазе у детей. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1992;3:33-37.
- Shimizu J, Yamazaki S, Takahashi T, et al. Stimulation of Ig G, Ig M regulatory T-cells through GITR breaks immunological self-tolerance. *Nat. Immunol*. 2002;3:135-142.
- Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol. Immunol*. 2004;40:845-859.
- Brightbill H, Modlin R. Toll-like receptors: molecular mechanisms of the mammalian immune response. *Immunology*. 2000;101:1-10.

Corresponding author

Sabina Djuvanovna Ahmadova, Assistant Professor
Department of Dermatovenereology
Azerbaijan Medical University
23, Bakixanov Street
Baku, 1022, Azerbaijan
Telephone: +994124954313
E-mail: nauchnaya@rambler.ru

Manuscript received May 25, 2010; revised manuscript July 15, 2010

Альтернативный подход к лечению хронического обструктивного бронхита

Н. А. Фараджева

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А. Алиева, Баку

N. A. Faradjeva

Alternative Method of Treating Chronic Obstructive Bronchitis

For this study, 44 patients with a chronic obstructive bronchitis with arterial hypertension of 1st and 2nd degrees were investigated. Patients were divided into 2 groups: The first receiving only medicamentous therapy without antihypertensive drugs and the second receiving a combination of the same therapy and endobronchial laser irradiation (ELI). Complex treatment with ELI application showed antihypertensive effects on the arterial system, as well as the pulmonary haemodynamics, which is very important in preventive maintenance of serious complications of the cardiovascular system at later stages of an illness.

Key words: chronic obstructive bronchitis, arterial hypertension, laser therapy.

Реферат

Было обследовано 44 больных хроническим обструктивным бронхитом с артериальной гипертензией 1-й и 2-й степени. Больные были разделены на 2 группы: 1-я – получали только медикаментозную терапию без гипотензивных препаратов и 2-я – сочетание медикаментозной терапии с эндобронхиальным лазерным облучением (ЭЛО). Комплексное лечение с применением ЭЛО оказывает гипотензивный эффект как на системную, так и легочную гемодинамику, что является очень важным в профилактике серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на более поздних этапах болезни.

Ключевые слова: хронический обструктивный бронхит, артериальная гипертензия, лазеротерапия.

Введение

Среди хронических неспецифических заболеваний легких большой интерес представляет обструктивная форма хронического бронхита. Присутствие всех компонентов обструктивного синдрома, и в первую очередь: необратимые изменения в бронхиальной стенке; развитие со временем вторичной эмфиземы легких; повышение внутригрудного давления; стойкие признаки дыхательной недостаточности; повышение давления в системе легочной артерии с дальнейшим формированием хронического легочного сердца – вот перечень основных механизмов патогенеза прогрессирования болезни, требующих своевременной их коррекции и превращающих эту нозологию в одну из актуальных проблем современной пульмонологии [1, 2, 3, 4]. Частые обострения болезни с течением времени (обычно через 4-6 лет от начала болезни) приводят к формированию вторичной легочной гипертензии и хронического легочного сердца. Согласно современным представлениям в развитии легочной гипертензии (ЛГ), помимо уже известных механизмов (гипоксемия, гиперкапния, ацидоз и как их следствие – повышение легочного сосудистого сопротивления и сердечного выброса), также играет роль дисфункция эндотелия легочных сосудов в виде снижения продукции эндогенных депрессорных факторов. В связи с этим, развитие стабильной хронической ЛГ всегда ассоциируется с ремоделированием сосудов легких, что встречается и

на начальных стадиях болезни без признаков перегрузки правых отделов сердца [3, 4, 8]. Отмеченные выше особенности обуславливают актуальность проблемы своевременной коррекции гемодинамических нарушений на ранних стадиях их развития.

При ЛГ, также как и при системной артериальной гипертензии, препаратами, уменьшающими сопротивление периферического сосудистого русла, являются периферические вазодилататоры. В последнее время проводилось множество исследований с целью поиска оптимизации коррекции гемодинамических нарушений у больных ХОБЛ. Важное место в этих исследованиях отводилось изучению эффективности и безопасности применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Однако, анализ литературных источников последних лет свидетельствует об отсутствии единой точки зрения относительно целесообразности применения иАПФ в лечении указанной категории больных.

В этой связи дополнение существующих схем терапии новыми средствами, а также методами немедикаментозной терапии, направленными на снижение скорости агрегации тромбоцитов и эритроцитов, нормализацию маркеров системного воспаления, микроциркуляции у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), продолжает оставаться в кругу прицельных интересов пульмологов. Одним из таких возможных перспективных направлений в лечении указанных больных,

на наш взгляд, может явиться терапия с применением гелий-неонового лазера (ГНЛ).

Цель исследования – изучить влияние эндобронхиального лазерного облучения на клиническое течение заболевания, маркеры системного воспаления, показатели гемодинамики в процессе комплексного лечения больных хроническим обструктивным бронхитом.

Материал и методы

Было обследовано 44 больных ХОБ, средний возраст которых составил $40,0 \pm 2,3$ лет, продолжительность болезни – $12,3 \pm 0,3$ лет. Все обследованные больные были в фазе инфекционного обострения болезни. Преобладающими симптомами были кашель с выделением слизисто-гнойной и гнойной мокроты и одышка. При обследовании у больных отмечалась артериальная гипертензия (АГ) 1-й и 2-й степени (классификации ESC/ESH, 2007), на появление которой во время обострения болезни указывали только 30 больных. Для оценки клинко-гемодинамического эффекта были сформированы 2 лечебные группы: больные 1-й группы (основная группа, $n = 20$) получали сочетание медикаментозной терапии с эндобронхиальным лазерным облучением (ЭЛО), больные 2-й группы (контрольная группа, $n = 24$) – только медикаментозную терапию. В обеих группах медикаментозная терапия проводилась идентичными антибактериальными препаратами, бронхолитиками, холинолитиками, мукосекретолитиками. Курс ЭЛО начинали с 5-х суток от начала медикаментозной терапии, процедура проводилась во время сеанса БФС с помощью установки ЛГ-111, генерирующей излучение красного спектра с длиной волны 0,69 мкм и мощностью до 20 мВт. Облучались зоны бифуркации трахеи, междолевых шпор и устьев бронхов 1-х 5 градаций. Курс лечения составил 10 сеансов с интервалом в 2-3 дня и временем экспозиции луча 5-7 минут. За 1 сеанс доза облучения колебалась от 2,1 до 3,0 Дм. При выраженном гнойном секрете сеансу ЭЛО предшествовали эндоскопические санации бронхиального дерева раствором диоксида. Бронхоскопия проводилась под местной анестезией трансназально или перорально бронхофиброскопами фирм «Olympus» и «Pentax» по общепринятой методике. Всем больным, помимо развернутой спирометрии, проводилась пикфлоуметрия с определением пиковой скорости выдоха (ПСВ%) и его вариабельности в течение суток. Из параметров центральной гемодинамики определяли систолическое (САД), диастолическое (ДАД), среднее (Ср. АД) артериальное давление и число сердечных сокращений в 1 минуту (ЧСС). Легочная гемодинамика (ЛГД) исследовалась методом ЭхоКГ на аппарате SIM-5000 (Италия). С помощью доплеровского режима исследования определяли следующие показатели: систолическое и диастолическое давление в легочной артерии (СДЛА, ДДЛА), среднее давление в легочной артерии (ср.ДЛА).

АГ диагностировалась при САД > 140 и ДАД > 90 мм рт.ст. [3]. За нормальные параметры ЛГД принимались результаты собственного исследования, согласно которым средние значения показателей были: СДЛА $25,6 \pm 0,5$ мм рт.ст. (разброс 20,5 – 29,5), ДДЛА – $5,95 \pm 0,35$ мм рт.ст. и ср.ДЛА – $12,5 \pm 0,4$ мм рт.ст. За ЛГ принималось значение СДЛА $\geq 30,5$ мм рт.ст. На основании этого были определены 3 степени ЛГ [5, 6]: 30,5 – 35,5 мм рт.ст. – I степень (умеренная ЛГ); 36,5 – 40,5 мм рт.ст. – II степень (выраженная ЛГ); 41,5 мм рт.ст. и больше – III степень (чрезмерная ЛГ) [7].

Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента и корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Из общего количества больных у 23 была 1-я, у 21 – 2-я степень АГ. Из 23 больных с 1-й степенью АГ у 16 констатировали I (умеренную), у 12 – II (выраженную) степень ЛГ. Из 21 больного со 2-й степенью АГ у 3-х отмечалась I (умеренная), у 19 – II (выраженная) и у 1 больного – III (чрезмерная) степень ЛГ. Отмечалась прямая корреляция между степенью выраженности одышки (ЧДД в 1 минуту) и уровнем СДЛА ($r = 0,82$, $p < 0,01$) и обратная связь между уровнем ПСВ% и СДЛА ($r = -0,76$, $p < 0,05$).

Динамика клинических симптомов у больных ХОБЛ на фоне различных схем терапии представлена в табл. 1.

Результаты исследования показали, что у больных обеих групп была отмечена регрессия основных респираторных симптомов, однако она существенным образом различалась в зависимости от проводимой терапии (табл. 1). У больных, получавших наряду с базисным лечением курс ЭЛО, к 10-му дню лечения отмечена достоверная динамика уменьшения кашля, выделения мокроты, одышки и ночной симптоматики. В группе контроля к этому времени наблюдалась лишь тенденция уменьшения анализируемых показателей.

Включение ЭЛО при обострении ХОБЛ способствовало более быстрой нормализации или снижению уровня маркеров воспаления. По окончании курсового лечения уровень сиаловой кислоты снизился с $265,4 \pm 1,3$ до $163,5 \pm 2,2$ ед ($p < 0,001$), серомукоида – с $0,357 \pm 0,6$ до $0,211 \pm 0,3$ ед ($p < 0,001$), фибриногена – с $8,5 \pm 0,12$ до $6,2 \pm 0,13$ г/л ($p < 0,001$). Концентрация С-РБ к 15 дню лечения снизилась с $12,4 \pm 0,2$ до $8,2 \pm 0,3$ мкг/мл ($p < 0,001$), однако продолжала оставаться выше показателей нормы ($5,9 \pm 0,6$ мкг/мл) в 1,4 раза. Показатель цитоза в индуцированной мокроте снизился в 1,7 раза с $8,9 \pm 0,7$ до $3,6 \pm 0,5 \cdot 10^6$ клеток/мл ($p < 0,001$). Содержание нейтрофилов уменьшилось с $72,6 \pm 3,4$ до $41,6 \pm 2,3\%$ ($p < 0,001$), лимфоцитов с $10,9 \pm 0,8$ до $6,3 \pm 0,6\%$ ($p < 0,001$). Альвеолярные макрофаги увеличились в 1,2 раза с $25,1 \pm 2,3$ до $31,9 \pm 2,1\%$, ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-1 β к 15 дню лечения снизился в 4,8 раза с $199,4 \pm 5,3$ до $41,2$

Таблица 1

Динамика выраженности респираторных симптомов (в баллах) в процессе курсового лечения (M ± m)

Показатель, (баллы)	Группы обследованных больных		
	Основная (n = 20)	Контрольная (n = 24)	
Кашель:	исходно	2,18 ± 0,12	2,21 ± 0,14
	через 10 дней	1,13 ± 0,10***	1,93 ± 0,13
	через 15 дней	0,74 ± 0,11***	1,15 ± 0,15***
Мокрота:	исходно	2,03 ± 0,10	2,12 ± 0,12
	через 10 дней	1,48 ± 0,12**	1,87 ± 0,16
	через 15 дней	0,83 ± 0,11***	1,16 ± 0,14***
Одышка:	исходно	1,94 ± 0,15	1,99 ± 0,14
	через 10 дней	1,28 ± 0,14**	1,63 ± 0,15
	через 15 дней	0,81 ± 0,12***	1,18 ± 0,16***
Сухие хрипы:	исходно	2,04 ± 0,12	2,01 ± 0,13
	через 10 дней	1,08 ± 0,15***	1,67 ± 0,17
	через 15 дней	0,54 ± 0,13***	1,13 ± 0,15***
Ночная симптоматика:	исходно	1,12 ± 0,11	1,08 ± 0,13
	через 10 дней	0,45 ± 0,12***	0,98 ± 0,16
	через 15 дней	0,10 ± 0,09***	0,33 ± 0,10***
Кумулятивный индекс:	исходно	9,31 ± 0,12	9,41 ± 0,13
	через 10 дней	5,42 ± 0,13***	8,08 ± 0,14***
	через 15 дней	2,92 ± 0,12***	4,95 ± 0,15***

Примечание: ** p < 0,01; *** p < 0,001 различия показателей между исходными данными и через 15 дней лечения статистически достоверны.

± 4,8 пкг/мл (p < 0,001), ФНОα - с 178,2 ± 6,3 до 39,4 ± 5,2 пкг/мл (p < 0,001). Содержание в крови ИЛ-8 снизилось с 161,1 ± 5,7 до 65,7 ± 5,2 пкг/мл (p < 0,001) или в 2,5 раза.

У больных, получавших базисную терапию, уровень сиаловой кислоты снизился с 271,3 ± 2,3 до 199,5 ± 1,7 ед (p < 0,001), серомукоида - с 0,352 ± 0,4 до 0,224 ± 0,5 ед (p < 0,001), фибриногена - с 9,6 ± 0,10 до 7,1 ± 0,12 г/л (p < 0,001), концентрация С-РБ в целом по группе снизилась с 14,1 ± 0,4 до 11,4 ± 0,6 мкг/мл (p < 0,001). Показатель цитоза снизился с 8,9 ± 0,8 до 8,0 ± 0,7 10⁶ клеток/мл (p > 0,1), количество нейтрофилов, лимфоцитов и альвеолярных макрофагов в мокроте практически не изменилось, хотя и наблюдалась определенная тенденция к их улучшению (p > 0,1). У больных данной группы уровень ИЛ-1β снизился с 203,8 ± 5,5 до 57,8 ± 4,9 пкг/мл (p < 0,001). ФНОα - с 173,8 ± 6,6 до 49,4 ± 5,8 пкг/мл (p < 0,001). По завершению курсового лечения содержание в крови ИЛ-8 снизилось с 169,2 ± 5,9 до 74,3 ± 5,6 пкг/мл или в 2,3 раза (p < 0,001). После курса лечения у больных основной группы, получавших наряду с медикаментозной терапией сеансы ЭЛО, отмечалась достоверная коррекция показателей системной и ЛГ, что выражалось в достоверном снижении всех показателей артериального давления и давления в легочной артерии до нормальных величин. Выраженная синусовая тахикардия, отмеченная у этих больных до лечения, сменилась нормокардией (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей гемодинамики у больных обструктивным бронхитом в процессе комплексного лечения с применением эндобронхиального лазерного облучения (M ± m)

Показатели	Основная группа (n = 20)		Контрольная группа (n = 24)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
САД, мм рт.ст.	171,1 ± 5,0	120,9 ± 4,2 ***	167,4 ± 4,8	146,2 ± 4,9*
ДАД, мм рт.ст.	105,1 ± 4,8	84,6 ± 4,0 ***	102,7 ± 5,3	96,6 ± 5,0 нз
Ср. АД, мм рт.ст.	101,0 ± 4,0	64,5 ± 4,1 ***	98,9 ± 5,0	81,8 ± 4,9 **
ЧСС в 1 мин.	108,0 ± 3,9	83,0 ± 3,5 ***	106,3 ± 5,2	95,6 ± 4,2*
СДЛА, мм рт.ст.	39,1 ± 0,8	30,4 ± 0,7***	38,5 ± 0,8	35,2 ± 0,8 нз
ДДЛА, мм рт.ст.	12,7 ± 0,3	6,3 ± 0,2***	13,2 ± 0,3	10,1 ± 0,3 нз
Ср. ДЛА, мм рт.ст.	26,5 ± 0,4	12,8 ± 0,3***	26,0 ± 0,3	17,4 ± 0,4*
ЧДД, в 1 мин.	24,8 ± 0,2	17,5 ± 0,1 **	23,6 ± 0,2	19,9 ± 0,1 нз
ПСВ, %	42,3 ± 1,8	69,0 ± 1,7 ***	45,9 ± 1,8	58,8 ± 2,0**
Суточная вариабельность ПСВ, %	19,7 ± 0,2	10,1 ± 0,09 ***	20,0 ± 0,1	16,2 ± 0,1 **

Примечание: нз - незначимо, или p > 0,05; * - p < 0,05; ** - p < 0,02; *** - p < 0,01.

В группе больных, не получавших специальной гипотензивной терапии, существенного снижения системного артериального давления и уменьшения степени выраженности ЛГ по сравнению с основной группой не отмечено. Вероятно, снижение (хотя и малодостоверное) системной и легочной гипертензии в контрольной группе больных было связано с проводимой бронхолитической и муколитической терапией и уменьшением, в связи с этим, выраженности обструкции дыхательных путей. У больных основной группы коррекция параметров ЛГД происходила благодаря улучшению микроциркуляции под действием лазерных лучей, а также влиянию их на сосудистую и бронхиальную стенку на уровне их архитектоники и уменьшении, вследствие этого, периферического сосудистого сопротивления (устранение или уменьшение выраженности дисфункции эндотелия, усиление выработки депрессорных факторов).

Уменьшение выраженности системной симптоматической гипертензии (прежнее название – «пульмоногенная» гипертензия), по всей видимости, происходило вследствие устранения обструктивного синдрома, снижения внутригрудного давления и повышения концентрации в крови депрессорных факторов. Помимо этого, антиагрегантный эффект лазерных лучей способствовал улучшению реологических свойств крови и усилению кровотока, что также приводило к коррекции гемодинамики.

Результаты проведенного исследования позволили прийти к следующему заключению. У всех больных с ХОБ отмечались системная и легочная гипертензия различной степени выраженности. При этом выявлялась прямая корреляция между степенью выраженности одышки (ЧДД в 1 минуту) и уровнем СДЛА ($r = 0,82$, $p < 0,01$) и обратная связь между уровнем ПСВ% и СДЛА ($r = -0,76$, $p < 0,05$). Комплексное лечение с применением эндобронхиального лазерного облучения благодаря ряду эффектов лучей оказывает гипотензивный эффект как на системную так и легочную гемодинамику, что является очень важным в профилактике более серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на более поздних этапах болезни.

Выводы

Включение ЭЛО в терапию обострений ХОБЛ существенно повышает эффективность базисной терапии, что проявляется сокращением сроков регрессии респираторных симптомов за счет выраженного противовоспалительного действия, подтверждающегося положительной динамикой биохимических показателей активности воспаления и снижением уровня ФНО α в 4,5 раза, ИЛ-1 β в 4,8 раза и ИЛ-8 в 2,5 раза.

Добавление в схему лечения обострений ХОБЛ ЭЛО оказывает более ранний и отчетливый противокашлевый и муколитический эффекты, сопровождается уменьшением выраженности одышки, интенсивности воспаления в бронхах, достоверным снижением маркеров системного воспаления.

Комплексное лечение с применением эндобронхиального лазерного облучения оказывает гипотензивный

эффект как на системную так и легочную гемодинамику, что является очень важным в профилактике более серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Трубников ГВ. Руководство по клинической пульмонологии. М.: Медицина. 2001;402.
2. Патофизиология заболеваний сердечнососудистой системы. Под ред. Л. Лили. Пер. с англ. М.: Бином, 2003;598.
3. Авдеев СН. Легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких. *Consilium Medicum. Приложение «Системные гипертензии»*. 2004;1:5–11.
4. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;72:189–194.
5. Фараджева НА. Артериальная гипертензия у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Медицинский Реферативный журнал*. 1989;1(9).
6. Фараджева НА. Состояние мукоцилиарной транспортной функции легких и центральной гемодинамики у курящих больных с хроническим бронхитом: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1990;24.
7. Фараджева НА. Влияние курения на легочную гемодинамику у больных хроническим бронхитом. Матер. Конгресса кардиологов Центральной Азии. Бишкек, 1993;43.
8. Girgiz RE, Mathai SC. Pulmonary hypertension associated with chronic respiratory disease. *Clin Chest Med*. 2007;28:219–232.
9. Рациональная фармакотерапия органов дыхания: Рук-во для практикующих врачей. Под ред. Чучалина А.Г. М.: Литтерра. 2004;874.
10. Демичева ЕВ. Лазеротерапия при хронических обструктивных заболеваниях легких. *Сов. медицина*. 1991;2:32–36.
11. Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей. Под ред. Чучалина А.Г. М., 2004;64.

Corresponding author

Natavan Alish kizi Faradjeva, M.D., Ph.D., Associate Professor

Department of Internal Medicine

State Institute of Advanced Medical Studies "A. Aliev"

District 3165, Tbilissi Blvd

Baku, 1000, Azerbaijan

Telephone: (+ 994 55)7744344

E-mail: nauchnaya@rambler.ru

Manuscript received May 05, 2010; revised manuscript June 19, 2010



Нарушение углеводного обмена у женщин трудоспособного возраста в городах Баку и Сумгаит

С. С. Султанова

Кафедра терапии

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей имени А. Алиева, Баку

S. S. Sultanova

Abnormalities in Carbohydrate Metabolism in Women of Able-Bodied Age in Baku and Sumgait Cities

The subject of this research was a representative sample of the 20-to-59-year-old female population of Baku and Sumgait. Abnormalities in carbohydrate metabolism and in particular, diabetes mellitus (DM) type 2, abnormalities in glucose tolerance, and also little-studied abnormalities in fasting glycemia (AFG) were detected. Climatic and geographical conditions were identical. The structural analysis showed that coronary heart disease practically does not differ from patients with DM type 2 and AFG. Therefore, AFG is possible to consider as the same risk factor for treatment of cardiovascular system, as well as DM type 2.

Key words: abnormality in carbohydrate metabolism, diabetes mellitus type 2, abnormality in fasting glycemia, abnormality in glucose tolerance.

Реферат

Объектом исследования явилась репрезентативная выборка неорганизованного женского населения в возрасте 20-59 лет городов Баку и Сумгаит. Выявляли нарушения углеводного обмена (НУО), и в частности, сахарный диабет (СД) типа 2, нарушение толерантности глюкозы (НТГ), а также нарушения гликемии натощак (НГН). Климато-географические условия проживания исследуемых групп населения были идентичны. Анализ показал, что течение и развитие ИБС не различается у лиц с СД типа 2 и у лиц с НГН. Поэтому, НГН можно считать таким же фактором риска для поражения сердечно-сосудистой системы, как и СД типа 2.

Ключевые слова: нарушение углеводного обмена, сахарный диабет типа 2, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе.

Введение

Неуклонный рост частоты регистрации сахарного диабета типа 2 (СД типа 2), представляющего собой одну из неинфекционных эпидемий, позволил перевести данную проблему из разряда чисто медицинских в медико-социальную, учитывая роль СД в формировании высоких показателей инвалидности и смертности [1, 2, 3]. По определению экспертов ВОЗ "Сахарный диабет - проблема всех возрастов и народов". К 2025 году число больных СД типа 2 должно достигнуть 300 млн. человек. Причем, каждые 12-15 лет число больных СД типа 2 удваивается. Большое количество исследований свидетельствуют, что фактическая распространенность СД выше регистрируемой распространенности СД в 3-4,5 раза. Несмотря на многообразие форм СД, основную часть больных (90-95%) составляют пациенты с СД типа 2 [4, 5, 6].

Формирование микро- и макроангиопатий при наличии СД типа 2, обуславливающих развитие сердечно-сосудистой патологии, увеличивает значимость этой проблемы не только с медицинской, но и медико-социальной точки зрения [7, 8, 9, 10].

Поэтому, для своевременного реагирования на изменения, которые могут иметь место при оценке эпидемиологической ситуации, необходимо постоянно их отслеживать. Такую возможность предоставляют популяционно-эпидемиологические исследования [11, 12].

Цель исследования – изучение в сравнительном аспекте частоты и спектра нарушений углеводного об-

мена у лиц женского пола, а также значение нарушенной гликемии натощак для сердечно-сосудистой патологии.

Материалы и методы

Объектом исследования явилась репрезентативная выборка неорганизованного женского населения в возрасте 20-59 лет, имеющих статус вынужденных переселенцев из предгорного Кельбаджарского района Азербайджанской Республики, проживающих в условиях общежитий на территории г. Сумгаит (952 женщины). В качестве группы сравнения были использованы данные одномоментного популяционного исследования неорганизованного женского населения трудоспособного возраста 20-59 лет г. Баку (1153 женщины). Как в одном, так и в другом исследовании строго соблюдался принцип репрезентативности. В г. Баку в исследование были включены жители из списков избирателей Сабаильского района. В г. Сумгаит за основу были взяты списки вынужденных переселенцев. Далее в каждой из возрастных групп по принципу «случайной выборки» были сформированы первичные когорты. На третьем этапе исследования путём исключения лиц, не проживавших по указанному адресу (находящихся на службе в вооруженных силах, на лечении в психиатрической больнице, в длительной командировке) была сформирована окончательная выборка.

В г. Сумгаит и в г. Баку из числа лиц, вошедших в окончательную выборку, более 70% прошли первичный скрининг. При обследовании вынужденных переселен-

цев в г. Сумгаит и населения г. Баку были использованы единые методы обследования и критерии их оценки, что позволило с высокой степенью достоверности провести сравнительный анализ полученных результатов.

На начальном этапе проводили заполнение вопросника для выявления предрасположенности к основным хроническим неинфекционным заболеваниям, разработанного Всесоюзным научно-исследовательским центром профилактической медицины (Москва).

Если обследуемый свидетельствовал о том, что он состоит на учёте по поводу СД, то вопросник не заполнялся и тест на толерантность к глюкозе (ТТГ) не проводился. В противном случае вопросник заполнялся. Каждый вопрос имел своё цифровое значение со знаком (+) или со знаком (-). Все полученные данные суммировали и, если сумма баллов была более чем +1,5, обследуемому проводили ТТГ.

Наличие СД регистрировали в том случае, если после стандартной нагрузки 75 г. глюкозы натощак через 2 часа уровень гликемии составлял $>11,1$ ммоль/л, а также, если базальный уровень гликемии составлял $> 6,1$ ммоль/л (капиллярная кровь). Если же уровень гликемии при проведении теста на толерантность к глюкозе находился в интервале от 7,8 ммоль/л до 11,1 ммоль/л, то регистрировали нарушение толерантности к глюкозе. В том случае, когда уровень базальной гликемии находился в интервале от 5,5 ммоль/л до 6,1 ммоль/л, регистрировали наличие нарушенной гликемии натощак (НГН).

Для всех значений, полученных в ходе обследования, рассчитывали стандартизованный по возрасту показатель. Полученные цифровые данные подвергали статистической обработке методами медицинской статистики. Для предварительной оценки разницы между вариационными рядами использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Далее для проверки и уточнения полученных данных в малочисленных выборках использовали непараметрический U-критерий Уилкоксона (Манна-Уитни), а для частотного анализа – χ^2 -критерий согласия Пирсона.

Результаты и их обсуждение

В данном исследовании нам представилось важным выяснить различия в эпидемиологической ситуации заболевания неорганизованного женского населения в возрасте 20-59 лет, вынужденных переселенцев из предгорного Кельбаджарского района Азербайджанской Республики, проживающих в условиях общежитий на территории г. Сумгаит, в сравнении с коренным городским населением г. Баку. Следует заметить, что город Баку и город Сумгаит расположены на Апшеронском полуострове, имеющем климато-географические особенности, обусловленные близостью морского побережья. В данном случае климато-географические условия были идентичны. Это позволяет проследить, как их

влияние, так и воздействие процесса урбанизации на формирование такой грозной патологии, как нарушение углеводного обмена (НУО), и в частности, СД типа 2, нарушение толерантности глюкозы (НТГ), а также на развитие малоизученной, так называемой нарушенной гликемии натощак.

Нами было установлено, что распространённость НУО в популяции лиц женского пола вынужденных переселенцев в г. Сумгаит составила $10,2 \pm 1,0\%$. Причём, отмечалась выраженная положительная динамика частоты их регистрации от $2,1 \pm 1,1\%$ в возрастной группе 20-29 лет до $16,2 \pm 2,3\%$ в возрастной группе 50-59 лет ($p < 0,001$).

В популяции лиц женского пола г. Баку частота регистрации НУО составила $17,47 \pm 2,2\%$, что было почти в 2 раза больше по сравнению с населением вынужденных переселенцев. Здесь также отмечалась положительная возрастная динамика от минимального значения в группе 20-29 лет ($8,40\% \pm 1,1$) до максимального в группе 50-59 лет ($24,41\% \pm 2,1$, $p < 0,001$). Очевидно, что и в указанных возрастных группах частота регистрации НУО была значительно больше среди женщин в г. Баку по сравнению с г. Сумгаит.

Однако вышеуказанное не может в полной мере отражать состояние эпидемиологической ситуации. Поэтому, далее мы изучили структурные соотношения форм НУО, а именно СД типа 2, нарушение толерантности глюкозы (НТГ) и НГН. Среди вынужденных переселенцев частота регистрации СД типа 2 составила $5,6 \pm 0,7\%$. В данном случае также регистрировалась положительная возрастная динамика от минимального значения в группе 20-29 лет ($0,5 \pm 0,5\%$) до максимального в группе 50-59 лет ($11,5 \pm 2,0\%$, $p < 0,01$). Среди женского населения г. Баку частота регистрации СД типа 2 в возрасте 20-59 лет равнялась $12,19 \pm 1,4\%$, что более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель, регистрировавшийся у вынужденных переселенцев в г. Сумгаит. В популяции женщин г. Баку также была установлена статистически достоверная возрастная динамика от $5,94 \pm 0,9\%$ в возрасте 20-29 лет до $19,3 \pm 1,9\%$ в 50-59 лет ($p < 0,05$).

В данном случае также совершенно очевидно доминирующее преобладание частоты регистрации СД типа 2 по каждой из возрастных групп среди женщин г. Баку, особенно в молодом возрасте. В г. Сумгаит результаты исследования показали отсутствие такой формы НУО, как нарушение толерантности глюкозы (НТГ). В популяции женщин г. Баку данная форма НУО была зарегистрирована у $5,28 \pm 1,0\%$ обследованных. По всей видимости, именно это обстоятельство сформировало преобладание НУО у женщин г. Баку по сравнению с популяцией г. Сумгаит. Частота регистрации НТГ достоверно увеличивалась от $3,46 \pm 1,1\%$ в группе 20-29 лет до $10,28 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$) в группе 50-59 лет.

Следующей анализируемой нами формой НУО, была достаточно новая и малоизученная НГН. Среди

женщин в возрастной группе 20-59 лет в г. Сумгаит частота регистрации НГН составила $4,2 \pm 0,7\%$. Статистически достоверный рост частоты выявления НГН регистрировался в диапазоне от $1,6 \pm 0,9\%$ в возрастной группе 20-29 лет до $6,1 \pm 1,6\%$ в группе 40-49 лет ($p < 0,01$). В популяции женщин г. Баку распространенность НГН составила $2,68 \pm 0,9\%$, что было статистически достоверно меньше, по сравнению с женщинами в г. Сумгаит ($p < 0,05$). Отмечалась статистически достоверная возрастная динамика обсуждаемого показателя от $0,49 \pm 0,04\%$ в группе 20-29 лет до $4,31 \pm 0,09\%$ в группе 50-59 лет ($p < 0,01$). Здесь также совершенно очевидно преобладание частоты регистрации НГН, но уже среди вынужденных переселенцев женского пола в г. Сумгаит.

Таким образом, нами установлено преобладание частоты регистрации НУО среди женщин г. Баку, по сравнению с вынужденными переселенцами женского пола в г. Сумгаит. Также показано, что это преобладание формируется за счет СД типа 2, являющегося манифестной формой НУО.

Поэтому, эпидемиологическую ситуацию в отношении НУО можно считать более неблагоприятной среди женщин в г. Баку, по сравнению с вынужденными переселенцами женского пола, проживающих на территории г. Сумгаит (рис. 1).

Одним из наиболее грозных проявлений макроангиопатий при СД типа 2 является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Поэтому, мы постарались проанализировать частоту регистрации ИБС у лиц с НГН и сравнить ее с показателями у лиц, имевших СД типа 2. При наличии СД типа 2 распространенность ИБС составила $45,3 \pm 6,8\%$, а при наличии НГН – $40,0 \pm 7,7\%$, что статистически достоверно свидетельствовало об отсутствии различий ($p < 0,05$).

Далее нас интересовал структурный анализ ИБС для определения роли НГН в формировании поражений

сосудистого русла. Частота регистрации перенесенного инфаркта миокарда по ЭКГ при наличии СД типа 2 составила $0,5 \pm 0,5\%$, что было явно меньше по сравнению с теми, кто имел НГН ($5,0 \pm 3,4\%$, $p < 0,01$).

Стенокардия напряжения (СН) у лиц с СД типа 2 имела место $26,4 \pm 6,1\%$, а с НГН у $30,0 \pm 7,2\%$, что статистически не различается ($p > 0,05$). При наличии СД типа 2 СН регистрировалась в диапазоне 40-59 лет, а при наличии НГН ее частота достоверно увеличивалась от $5,4 \pm 1,7\%$ в возрасте 20-29 лет до $21,2 \pm 2,6\%$ в 50-59 лет.

Сочетание СН с ишемическими кодами на ЭКГ при наличии СД типа 2 имелось в $1,9 \pm 1,9\%$ случаев, а при НГН данная форма ИБС отсутствовала. Следовательно, ни один случай СН у лиц с НГН не нашел своего подтверждения на ЭКГ. Это свидетельствует о том, что почти все случаи СН носили ложноположительный характер. У лиц с СД типа 2 безболевого форма ИБС имела место в $7,5 \pm 3,6\%$ случаев. Эта форма отмечалась только у лиц в возрасте 30-39 лет и 50-59 лет. При наличии НГН безболевого форма имела место у $5,0 \pm 3,4\%$. Здесь она встречалась только у лиц 30-39 лет ($9,1 \pm 8,7\%$) и 50-59 лет ($8,3 \pm 8,0\%$).

Заключение

Таким образом, структурный анализ показал, что течение и формирование ИБС практически не различается у лиц с СД типа 2 и с НГН. Поэтому НГН можно считать таким же фактором риска для поражения сердечно-сосудистой системы, как и СД типа 2. На основании вышеизложенного можно предположить необходимость пересмотра критериев СД типа 2. И чем скорее это будет сделано, тем меньше будет регистрироваться частота грозных сердечно-сосудистых осложнений, т. к. лица с НГН будут получать гипополипидемическую и другие виды терапии, предотвращающие поражение сосудистой стенки.

Полученные результаты показали необходимость изучения эпидемиологии нарушений углеводного обмена в различных социально-демографических группах населения, даже в случае их принадлежности к одной национальности.

Выводы

1. У лиц женского пола г. Баку в возрастной группе 20-59 лет частота регистрации НУО, (СД типа 2 и НТГ, за исключением НГН) значительно больше, по сравнению с аналогичным контингентом вынужденных переселенцев, проживающих в г. Сумгаит.
2. Как для НУО в целом, так и для отдельных ее составляющих, характерна положительная возрастная динамика вне зависимости от типа популяции.
3. Показана необходимость проведения подобных исследований у лиц с различным социальным статусом, даже в случае их принадлежности к одной этнической группе.
4. НГН является таким же фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, как и СД типа 2.

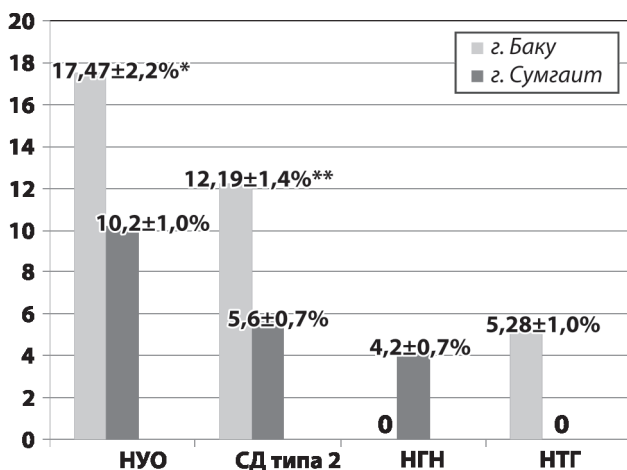


Рис. 1. Сравнительная характеристика распространенности нарушений углеводного обмена среди женского населения г. Баку и среди вынужденных переселенцев г. Сумгаит в возрастной группе 20-59 лет.

Примечание: $p^* < 0,05$; $p^{**} < 0,01$.

Литература

1. Zimmet P, Shaw I, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dis-metabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetik medicine*. 2003;20(9):693-702.
2. Зейналов АФ. ИБС и НУО в популяции трудоспособного возраста г. Баку. *Кардиология*. 2005;5:46-47.
3. Alberti KG. The diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes voice*. 1999;44(2):423-428.
4. Haffnes SM. American Diabetes Assosiation. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:83-86.
5. Чапова ОИ. Сахарный диабет: Диагностика, профилактика и методы лечения. М.: Центрополиграф, 2004;192.
6. Чазова ИЕ, Мычка ВБ. Диагностика нарушений углеводного обмена. *Consilium medicum. Кардиология*. 2004;4(1):21-28.
7. Александров АА. Сахарный диабет: болезнь "взрывающихся" бляшек. *Consilium medicum. Кардиология*. 2001;1(10):13-23.
8. Koivis UA. Cardiovascular disease and risk factors in IDDM in Europe Euro Diab. IDDM. Complication Study Group. *Diabetes Care*. 1996;19(7):689-697.
9. Соколов ЕИ. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность в патогенезе атеросклероза и ИБС. *Тер. архив*. 2002;1:40-43.
10. Палеев НР, Калинин АП. Сахарный диабет и сердце. *Клиническая медицина*. 2005;8:37-42.
11. Аронов ДМ, Бубнов МГ. От контроля за нарушенной толерантностью к углеводам к первичной профилактике атеросклероза. *Кардиология*. 2003;12:82.
12. Ioshi N, Caputa G. Inspection in patients with diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med*. 1999;341:1906-1912.

Corresponding author

Sadagyt Sabir gizi Sultanova, Assistant Professor
 Department of Internal Medicine
 State Institute of Advanced Medical Studies "A. Aliev"
 District 3165, Tbilissi Blvd
 Baku, 1000, Azerbaijan
 Telephone: 994 507262008
 E-mail: nauchnaya@rambler.ru

Manuscript received April 28, 2010; revised manuscript June 28, 2010

REVIEW ARTICLES

The Influence of the Losartan, Enalapril and their Combination on the Functioning of the Heart

E. Tofan

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova

Abstract

The effects of the drugs Losartan, Enalapril and their combination on the hemodynamics and morphofunctional parameters of the heart were studied in 80 patients with chronic heart failure (CHF) of II-IV functional class and the ejection fraction of the left ventricle less than 45% which worsened the ischemic cardiopathy. It was established that after a 24-week therapy with each drug and their combination, there was a decrease in symptoms in every group, but more so in the group that took the combined therapy. Along with the symptoms, there was also a decrease in the functional class of the chronic heart insufficiency by 16.4% of those who took Losartan, by 15.5% of those who took Enalapril and by 19.9% of those who took the combined therapy. The treatment with Losartan increased the fraction of ejection of the left ventricle by 14.9%, with Enalapril by 8.9% and with both drugs by 21.4%. It was established that the combined therapy, which included Losartan and Enalapril, had a better impact on the parameters of the myocardium remodeling then these drugs taken separately.

Key words: chronic heart failure, ischemic cardiopathy, Losartan, Enalapril, myocardium remodeling.

Влияние лозартана, эналаприла и их комбинации на функцию сердца

У 80 пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов и фракцией выброса левого желудочка менее 45% с осложнением ишемической болезни сердца изучали влияние препаратов лозартан, эналаприл и их сочетание на гемодинамические и морфофункциональные параметры сердца. Было установлено, что после 24-недельного курса лечения, все схемы терапии привели к улучшению симптоматической картины в каждой группе, но больше в группе, которая принимала комбинированную терапию. Произошло уменьшение функционального класса хронической сердечной недостаточности на 16,4% под влиянием Лозартана, на 15,5% – Эналаприла и 19,9% – комбинированной терапии. Лечение лозартаном увеличило долю выброса левого желудочка на 14,9%, Эналаприлом – на 8,9%, а обоими препаратами – на 21,4%. Было установлено, что комбинированная терапия, которая включала Лозартан и Эналаприл, имела более эффективное воздействие на параметры ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, Лозартан, Эналаприл, ремоделирование миокарда.

Introduction

Chronic heart failure (CHF) is a syndrome caused by disorders of neurohumoral regulation of the circulatory system, accompanied by systolic and/or diastolic function disorders manifested by blood stagnancy in the large and small circulatory systems [1]. Chronic heart failure is a complication of almost all cardiovascular diseases, coronary heart disease being the most frequent [3]. CHF is one of the most frequent causes of hospitalization in developed countries, especially in patients of older age groups. Patients hospitalized for decompensated heart failure are at high risk of repeated hospital admissions, the frequency of which reaches 50% within 6 months after discharge and within one year re-hospitalization reaches 68% of patients with chronic heart failure [3, 4]. According to the modern neurohumoral concepts of the pathogenesis, the primary role in the development of CHF is given to the sympathetic-adrenal (NAC) and its opposing system of the atrial natriuretic factor (PNF). This fact justifies the use of different neurohormonal modulators (NGM), including ACE inhibitors and AT receptor antagonists I in the treatment of patients with CHF [3, 4]. ACE inhibitors were the first group of drugs acting directly on the RAAS and used in a broad clinical practice [2]. By reducing the activity of RAAS and activating the system of bradykinin, ACE inhibitors have important anti-remodeling, vasodilating, diuretic and antiproliferative effects [3]. The harmonious combination of efficacy and safety has allowed this class of drugs to gain a worthy place in the treatment of patients with CHF. However, numerous clinical studies have shown that monotherapy can effectively control the symptoms of CHF in a small number of patients. This is due to the many factors of CHF and the multiple pathogenetic components involved in its development.

The period of formation and progression of CHF and its severity is defined in the majority of patients by well-timed and adequately matched pharmacotherapy. Detailed analysis of the pathogenetic model of formation and development of CHF may help in developing differentiated approaches to pharmacotherapy of this disease adapted to the pathogenic and clinical course of CHF in each specific patient. In the literature, the impact of individual drugs on various parameters and cardiac function of patients with CHF is covered pretty adequately [1, 2], but few studies have examined the possibility of combined therapy between ACE inhibitors and antagonists of AT I - receptors of the CHF.

Aim of the study - to evaluate the influence of AT I receptor antagonist Losartan, ACE inhibitor Enalapril and their combination on the clinical manifestations, hemodynamics and morphofunctional parameters of the heart in patients with chronic heart failure as a complication of chronic heart disease.

Materials and methods

The study included 80 patients with stable symptomatic CHF II-IV FC (classification of New York Association of Cardiologists - NYHA) and LV EF \leq 45% as complication

of CHF. Among the examined patients 77.5% were male and 22.5% - women aged 48 to 72 years (average age being 62.2 ± 8.4 years). 42 patients were diagnosed with CHF II FC, 21 - III FC, 17 patients - CHF IV FC. All patients have suffered an acute myocardial infarction (AMI) no earlier than 6 months before the study and had a clinically expressed angina pectoris I-III FC. Angina of I FC was diagnosed in 20 patients, II FC - in 47 patients, III FC - in 13 patients, the average angina pectoris CF value was 1.88 ± 0.2 . The average duration of CHF was 8.83 ± 2.42 years. Presence of old MI was confirmed by ECG and echocardiography data. CHF duration ranged from 6 months to several years and averaged 54.8 ± 13.2 months. All patients with CHF showed a decrease of contractile function of LV myocardium, left ventricular ejection fraction averaged $42.7 \pm 1.89\%$. CHD developed on the background of arterial hypertension (AH) in 39 patients (48.7%). All patients with CHF were divided into 3 groups: group 1 (26 patients) received Losartan at a dose of 50-100 mg once a day, group 2 (27 patients) - Enalapril 5-10 mg twice a day and group 3 (27 patients) - a combination consisting of Losartan and Enalapril. Duration of treatment was 24 weeks. All the patients were administered the standard therapy for CHF consisting in diuretics, antiagregants and, if necessary, cardiac glycosides and peripheral vasodilator - nitrates. 37.5% of patients received digoxin in a dose of 0.125 - 0.5 mg/day, 29 (36.2%) patients received hypothiazide 12.5 - 50 mg 1 time per day, 10 (12.5%) patients - Furosemide 1 mg/day 2-3 times a week. Evaluation of the effectiveness of the drugs and their combination included the examination of the dynamics of clinical manifestations of CHF, the tolerance to everyday physical activities, hemodynamic parameters - heart rate, systolic and diastolic blood pressure (mm Hg). Systolic function was assessed according to the value of LV EF and the degree of shortening of the anteroposterior size of the left ventricle in systole, diastolic function - highest peak velocity of early filling (PVEF), peak velocity of late filling (PVLFF), modulus of elasticity (ME) and stiffness (MS). Morphological and functional cardiac parameters were assessed using echocardiography: by determining the size of the left atrium (LA, cm), end diastolic (EDD, cm) and end systolic (ESD cm) dimensions, LV ejection fraction (EF) in %. The tolerance to physical exertion in patients with CHF was assessed by bicycle stress test with the determination of the total performed work (TPW, W) and duration of load. Clinical and instrumental examinations were performed before treatment and after 12 and 24 weeks of therapy with Losartan, Enalapril and their combination. To assess the safety of the treatment, it was carried out a laboratory exam with an analysis of blood potassium and creatinine before treatment and after 12 and 24 weeks of treatment.

Statistical data analysis was carried out using standard methods of statistics, including the calculation of the unpaired Student-t criteria. All data are presented as mean standard deviation ($M \pm m$). The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$.

Table 1

The dynamics of clinical manifestations of CHF under the influence of Losartan therapy, Enalapril and their combination

Clinical symptoms	Group I (n = 26)			Group II (n = 27)			Group III (n = 27)		
	Initial values	12 weeks later	24 weeks later	Initial values	12 weeks later	24 weeks later	Initial values	12 weeks later	24 weeks later
Dyspnea in physical effort	26 100%	15 57.7%	10 38.5%	27 100%	18 66.6%	12 44.4%	27 100%	15 55.5%	8 29.6%
Dyspnea at rest	3 11.5%	2 7.7%	1 3.8%	2 7.4%	2 7.4%	0 0%	2 7.4%	1 3.7%	0 0%
Weakness	22 84.6%	13 50.0%	10 38.5%	23 85.2%	14 51.8%	13 48.1%	21 77.7%	13 48.1%	8 29.6%
Palpitations	17 65.4%	12 46.2%	9 34.6%	17 63.0%	16 59.3%	12 44.4%	17 62.9%	10 37.0%	5 18.5%
Acrocyanosis	6 23.1%	3 11.5%	1 3.8%	6 22.2%	3 11.1%	0 0%	8 29.6%	7 25.9%	1 3.7%
Peripheral swelling	20 76.9%	13 50.0%	11 42.3%	22 81.5%	15 55.5%	13 48.1%	25 92.6%	17 62.9%	8 29.6%

Results and discussion

Analysis of clinical manifestations of the disease showed that after 24 weeks of treatment in all patients with CHF, there was a decrease of dyspnea and weakness, an increase in tolerance to daily stress, but it should be noted that in the group of patients treated with the drug combination consisting of losartan and enalapril, the positive dynamics of clinical symptoms of CHF was more pronounced than in case of monotherapy (tab. 1).

The data presented in table 1 reveals that after 24 weeks of treatment with Losartan the dyspnea diminished by 2.6 times, with Lisinopril – 2.2 times, with the combined therapy – by 3.4 times. In all three groups the administered therapy contributed to a diminishing or disappearance of peripheral edemas: in the patients of the I and II groups this manifestation diminished by 1.8 and 1.7 times, while in the III group – by 3.1 times in comparison with the original data.

The results of the study confirmed that the positive dynamics of clinical symptoms of CHF reduced the FC, but the

significance of the decrease of FC was different in every surveyed group. Thus, after 12 weeks of treatment with Losartan the FC decreased by 9.1% ($p < 0.05$), with Enalapril - by 7.2% ($p > 0.1$) and the treatment with the combination of drugs – by 13.9% ($p < 0.01$), by the end of 24 weeks the FC decreased by 16.4%, 13.5% and 19.9% respectively ($p < 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.001$). The dynamics of the FC under the influence of various schemes of pharmacotherapy is shown in pic. 1.

The influence of both drugs and their combination on heart rate and blood pressure in patients with chronic heart failure as a complication of CHD was approximately the same. Thus, heart rate before treatment with Losartan was 78.1 ± 12.5 bpm, with Enalapril – 79.5 ± 11.2 and with the combination of drugs – 78.3 ± 12.4 bpm. After 24 weeks of treatment significant changes in the heart rate were not observed in either group 78.7 ± 11.2 ; 74.4 ± 9.0 and 76.3 ± 12.1 bpm, respectively.

Receiving Losartan contributed to a reducing of SBP and decreasing of DBP from 92.4 ± 4.2 to 78.5 ± 4.0 mm Hg, while

Table 2

The evolution of the LV systolic function (M ± m)

Indices	Examined groups					
	I (n = 26)		II (n = 27)		III (n = 27)	
	Initial values	24 weeks later	Initial values	24 weeks later	Initial values	24 weeks later
LV EF, %	44.2 ± 0.92	50.8 ± 0.87***	44.5 ± 0.94	46.4 ± 0.95	42.4 ± 0.87	51.5 ± 0.71***
% DS	28.1 ± 0.73	31.5 ± 0.74**	28.3 ± 0.87	30.1 ± 0.73	27.9 ± 0.54	23.8 ± 0.68***

Note: ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$ - statistically significant differences in performance between the initial and 24 weeks later values.

Table 3

The evolution of the LV diastolic function (M ± m)

Indices	Examined groups					
	I (n = 26)		II (n = 27)		III (n = 27)	
	Initial values	24 weeks later	Initial values	24 weeks later	Initial values	24 weeks later
PVEF, cm x sec	57.8 ± 1.14	63.1 ± 1.15**	58.1 ± 1.13	61.4 ± 1.17*	57.2 ± 0.84	65.1 ± 0.95***
PVLF, cm x sec	54.4 ± 1.31	51.3 ± 1.14	54.7 ± 1.21	53.2 ± 1.30	55.4 ± 0.91	50.4 ± 0.88**
ME, c.u.	4.21 ± 0.18	3.90 ± 0.16	4.09 ± 0.19	3.93 ± 0.21	4.20 ± 0.15	3.70 ± 0.14*
MS, c.u.	3.30 ± 0.23	2.91 ± 0.12	3.20 ± 0.24	3.01 ± 0.28	3.20 ± 0.14	2.70 ± 0.13*

Note: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.001$; *** - $p < 0.001$ - statistically significant differences in performance between the initial and 24 weeks later values.

Table 4

Indicators of cardiac remodeling in patients with CHF before and after treatment

Indicator	Examined groups					
	I (n = 26)		II (n = 27)		III (n = 27)	
	Initial values	24 weeks later	Initial values	Initial values	24 weeks later	Initial values
LVMMI, g/m ²	135.2 ± 6.8	118.2 ± 7.2	141.1 ± 9.7	120.1 ± 9.7	137.5 ± 5.6	116.0 ± 5.3**
RTW, %	47.0 ± 1.3	43.0 ± 1.2*	46.9 ± 3.0	45.0 ± 3.0	47.1 ± 1.2	40.8 ± 0.9***
TPVR, din*s*cm-5	2187.7 ± 86.2	1862.0 ± 109.0*	2063.6 ± 80.5	2009.1 ± 106.3	2103.9 ± 84.9	1683.1 ± 107.2**
EDPLV, mm Hg	12.4 ± 0.9	11.0 ± 1.1	11.9 ± 1.1	13.0 ± 0.9	12.2 ± 0.8	9.1 ± 1.0*

Note: LVMMI - left ventricular myocardium mass index; RWT - relative wall thickness; TPVR - total peripheral vascular resistance; EDPLV - end diastolic pressure in the left ventricle.

* - p < 0.05;

** - p < 0.01 - statistically significant differences in performance between the initial data and after 24 weeks of treatment.

a more significant reduction in blood pressure was found in patients with concomitant hypertension. During the treatment with Enalapril SBP decreased by 6.6% from 135.8 ± 5.2 to 126.8 ± 3.9 mmHg (p > 0.1) and DBP by 5.4% from 85.2 ± 9.3 to 80.6 ± 8.7 mm Hg (p > 0.1). The medium arterial pressure decreased from 102.3 ± 10.8 to 96.0 ± 10.2 mm Hg or by 8.9% (p > 0.1). When treating with the combination of drugs including Losartan and Enalapril after 24 weeks there is was a significant decrease in SBP from 136.2 ± 4.2 to 123.5 ± 4.1 mm Hg by 9.3%, (p < 0.05), DBP – by 7.9% from 96.3 ± 3.7 down to 79.5 ± 3.5 (p < 0.01).

Ejection fraction of LV in patients with CHF before treatment was approximately the same in either group (tab. 2).

Treatment with Losartan during 24 weeks led to an increase in LV EF by 14.9% (p < 0.001), with Enalapril - by 4.3% (p > 0.1), with the combined therapy - by 21.4% (p < 0.001).

The evolution of the LV diastolic function during the applied therapy in the examined groups is presented in tab. 3.

Data from tab. 3 shows that monotherapy with Losartan and Enalapril contributed to an increase in peak velocity of early filling (PVEF) by 9.2% and 5.6% respectively, whereas their combination resulted in an increase of the same parameter by 13.8%. In patients treated with Losartan and Enalapril

the peak velocity of late filling (PVLF) was reduced by 5.7% and 2.7% respectively, in patients receiving the combined therapy - by 9.0%. Modulus of elasticity (ME) and modulus of stiffness (MS) of the left ventricle decreased in group I by 7.3% and by 11.8% respectively, in the II-nd - by 3.9% and 5.9% respectively, in the III-rd - by 11.9% and 15.6% respectively.

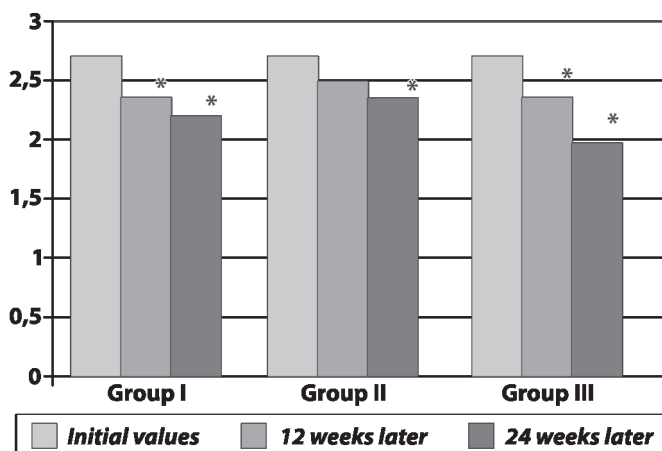
The effect of Losartan, Enalapril and their combination on morphofunctional parameters of the heart expressed in decreasing the size of the left heart chambers. End systolic dimension (ESD) of the left ventricle before treatment with Losartan was 5.24 ± 0.67 cm, after 24 weeks of treatment – 5.10 ± 0.71 cm (p > 0.1), with Enalapril – 5.47 ± 0.43 and 5.25 ± 0.48 cm before and after treatment, respectively (p > 0.1), with the combination of drugs – 5.16 ± 0.24 and 4.98 ± 0.25 cm, respectively (p > 0.1). End diastolic dimension (EDD) before treatment with losartan was 6.4 ± 0.7 cm, with Enalapril – 6.52 ± 0.5 and 6.32 ± 0.7 cm with combination of drugs, after 24 weeks of treatment being 6.38 ± 0.8 cm, 6.56 ± 0.7 cm and 6.18 ± 0.5 cm, respectively (p < 0.05; p < 0.05; p < 0.05 respectively).

Indicators of cardiac remodeling in patients with CHF before and after treatment are presented in tab. 4.

The data in tab. 4 show that the use of combined therapy, which consisted of Losartan and Enalapril, provides a more favorable effect on the remodeling of the heart than their use in monotherapy. We found significant positive dynamics of parameters reflecting LV remodeling: LVMMI decrease by 15.6% with a 13.3% decrease RWT (tab. 4).

According to the bicycle stress test, the total amount of work performed by patients with CHF increased by 36.2% under the influence of Losartan, by 31.8% - of Enalapril and by 38.4% under treatment with both drugs.

The tolerance to drugs in all 3 groups was good. In patients from group I, transient hypotension was observed in 7.7% of cases, which required short-term reduction of the dose, but not cancellation of the administration. In patients from group II, side effects such as dry cough and transient hypotension were encountered during the observation period. This required a reduction in the dose of Enalapril in 11.1% of cases. Side effects were observed in 7.4% cases of the III group. Discontinuation of the drug was not required in any case.



* - p < 0.05 – statistically significant differences in performance between the initial and 24 weeks later values.

Fig. 1. The dynamics of the FC under the influence of various schemes of pharmacotherapy.

Treatment measurements had a positive impact on the dynamics of basic indicators of quality of life in patients of all 3 groups. Thus, in patients treated with Losartan, physical activity and load and overall health have increased on average by 21.5%, 28.7% and 15.4% respectively, while in patients treated with Lisinopril these have improved only by 6.2%, 11.1% and 6.3%, respectively. Patients treated with the combined therapy had a better increase of physical activity and load and overall health – by 28.7%, 35.4% and 27.3%, respectively.

Conclusions

Angiotensin receptor antagonist Losartan is an effective drug in the treatment of CHF, providing cardioprotective effect and good tolerability.

The use of combination therapy, including Losartan and Enalapril, leads to a more pronounced reduction of clinical symptoms of CHF compared with losartan or Enalapril monotherapy.

Effects of Losartan, Enalapril and their combination on the functional parameters of the heart expressed in a decrease in the size of the left heart chambers and an increase in contractile function of the left ventricle, which were more pronounced when using combined therapy.

Bibliography

1. Ольбинская ЛИ, Сизова ЖМ. Хроническая сердечная недостаточность. М.: Реафарм. 2002;344.
2. Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, и др. Распределение ХСН в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006;1:4-8.
3. Рогов КА, Кальмаева ОВ. Клинико-морфологические параллели у больных хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов. *Сердечная недостаточность*. 2006;1:29-32.
4. Ситникова МЮ, Леявина ТА, Шляхто ЕВ, и др. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов. *Сердечная недостаточность*. 2006;2:85-88.

Corresponding author

Elena Tofan, Doctoral Student

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

165, Stefan cel Mare Blvd

Chisinau, Republic of Moldova

Telephone: +37322 267024

E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Manuscript received October 02, 2009; revised manuscript June 19, 2010

Rolul pivotal al macrofagelor în progresia tumorală

V. Mazuru

Catedra Histologie, Citologie și Embriologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

The Pivotal Role of Macrophages in Tumoral Progression

Clinical and experimental evidence have shown that macrophages (TAM) are the main component of the leukocyte infiltrate supporting tumor growth. Over the years the mechanisms that support the tumor growth have become increasingly clear and in several experimental tumor models, the activation of an inflammatory response mediated by macrophages has been shown to play an essential role for full neoplastic transformation and progression. TAMs are derived from peripheral blood monocytes recruited into the tumor. Upon being activated by cancer cells, TAMs can release a vast diversity of growth factors, proteolytic enzymes, cytokines and inflammatory mediators. Many of these agents are key factors in cancer progression. The presence of extensive TAM infiltration has been shown to correlate with poor prognosis in a variety of human carcinomas. TAMs promote cancer progression through several mechanisms including the growth of tumor cells, tumor angiogenesis and lymphangiogenesis, matrix remodeling, tumor cell migration and invasion. There are complex paracrine-signaling networks between TAMs and cancer cells to activate each other. This evidence strongly supports the idea that TAMs are one of the most important players in the inflammatory networks expressed in the tumor microenvironment, and it suggests these cells as possible targets of anticancer therapies.

Key words: macrophages, tumor growth, tumoral microenvironment, metastasis, angiogenesis, lymphangiogenesis.

Главенствующая роль макрофагов в прогрессии опухолевого процесса

Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований доказали что макрофаги являются самой многочисленной клеточной популяцией лейкоцитарного инфильтрата, поддерживающего опухолевый рост. Со временем, различные механизмы через которые реализуется эта поддержка, стали хорошо изучены. В экспериментальных опухолевых моделях было доказано, что воспалительная реакция, опосредованная макрофагами, играет огромную роль в полной неопластической трансформации и прогрессировании опухолевого процесса. Макрофаги являются производными клетками моноцитов крови. Под воздействием активации опухолевыми клетками, макрофаги способны синтезировать широкую гамму факторов роста, протеолитических ферментов, цитокинов и медиаторов воспаления. Многие из этих веществ свидетельствуют об опухолевой прогрессии. Было доказано, что высокая

макрофагальная инфильтрация опухоли коррелирует с плохим прогнозом во многих человеческих опухолях. Макрофаги способствуют опухолевой прогрессии через несколько механизмов, таких как: рост опухоли, опухолевый ангиогенез и лимфангиогенез, моделирование межклеточного вещества, клеточная миграция и инвазия. Существует очень сложная и хорошо налаженная паракринная взаимосвязь по обоюдной активации между макрофагами и опухолевыми клетками. Эти данные указывают на то, что именно макрофаги являются важными участниками воспаления ассоциированного с опухолью, что делает из них потенциальную мишень в противораковой терапии.

Ключевые слова: макрофаги, опухолевые процессы, новообразований метастазы, неоваскуляризация, лимфангиогенез.

Introducere

La momentul de față este cunoscut faptul, că tumorile solide sunt constituite din celulele tumorale propriu-zise și din stromă (celule stromale, celule imunocompetente, vase sangvine și limfatice și matrice extracelular). Anterior, cercetătorii în domeniul oncologiei erau preocupați mai mult de evenimentele, ce au loc în celulele tumorale, lăsând în umbră rolul altor părți componente ale tumorii în tumorigeneză. Macrofagele asociate tumorii (TAM) reprezintă populația cea mai numeroasă și, probabil, cea mai importantă în aspect funcțional, din infiltratul inflamator peritumoral. S-a stabilit că TAM au o acțiune pleiotropică asupra creșterii tumorale, atât al progresiei, cât și al regresiei acesteia. Se consideră că acest efect este dirijat de către sistemul imun propriu. Reducerea creșterii tumorale, TAM mediată, se face prin activarea mecanismelor citotoxice, efect ce se obține în rezultatul sintezei și eliberării citokinelor proinflamatorii. Pe de altă parte, intensificarea creșterii tumorale se obține în rezultatul eliberării citokinelor antiinflamatorii și prostanoizilor, care vor determina inhibiția funcțiilor specifice ale limfocitelor citotoxice și celulelor NK.

Cu toate că în ultimii ani s-a făcut un pas enorm în direcția înțelegerii mecanismelor complexe, prin care monocitele încep să se diferențieze polarizat spre un anumit fenotip funcțional (antitumoral sau protumoral), la moment mai rămân încă multe întrebări neelucidate asupra acestei diferențieri și a circumstanțelor în care ea are loc. Cunoașterea în detaliu a acestor mecanisme și a participanților moleculari cu rol determinant în această diferențiere ar face posibilă manipularea funcțională a TAM, îmbunătățind durata de supraviețuire a pacienților. Acest reviu este axat pe efectele protumorale ale macrofagelor.

Originea și clasificarea macrofagelor

Termenul de macrofage a fost modificat de mai multe ori din momentul descoperirii lor. Inițial studiile despre aceste celule s-au axat pe capacitatea lor de a fagocita, care a dus la apariția termenului de macrofage pentru a evidenția deosebirea lor de microfagocitele polimorfonucleare (neutrofilele). Studiul fagocitozei a identificat 2 tipuri de celule macrofagale: celule localizate în endoteliu și celule ameboide (histiocite) [1]. Aceste 2 tipuri de celule au fost întrunite în sistemul reticulo-endotelial (SRE). Se presupunea faptul, că ambii reprezentanți ai acestui grup aveau o sursă de dezvoltare comună, lucru care era sugerat de funcția lor similară – fagocitoză. Atâta timp cât multe celule pot fi fagocite și deoarece celulele endoteliale și histiocitele sunt distincte și morfologic, și funcțional, clasificarea macrofagelor prin sistemul SRE a încetat a mai fi utilizată, fiind înlocuită de un alt sistem de clasificare, axat

atât pe capacitatea de fagocitoză, cât și pe dezvoltarea ontogenetică. Această nouă clasificare a fost denumită *sistemul fagocitelor mononucleare* (SFM) [2]. Acest sistem includea celulele precursorale, derivate din măduva osoasă hematogenă, monocitele din sângele periferic și macrofagele adulte din țesuturi, dar excludea celulele endoteliale și alte celule de geneză mezenchimală non-hematogenă. În ultimele patru decenii clasificarea SFM a fost cea mai utilizată, dar odată cu demonstrarea faptului, că celulele dendritice se pot diferenția din macrofage [2] și că celulele mioeloidale precursorale au abilitatea de a se diferenția în endoteliocite, a început să fie supusă unei reexaminări și completări.

La embrionii de șoarece primele macrofage sunt observate în ziua a 7 de dezvoltare embrionară (E7). Aceste macrofage sunt de origine maternă. Macrofagele embrionare (derivate din endodermul primitiv al sacului vitelin) apar la E8. Aceste celule nu trec prin calea monocitară de diferențiere ci se diferențiază direct din celulele mezenchimale progenitoare. Celulele precursorale ale hematopoiezei apar în E9 tot în peretele sacului vitelin și migrează în ficatul primitiv, care reprezintă primul situs de hematopoieză definitivă. În E10 are loc al doilea val de migrare a celulelor precursorale ale hematopoiezei, celule ce vin din zona aortei, gonadelor, mesonefrosului. Către E11 ficatul devine locul principal al hematopoiezei, iar macrofagele diferențiate din celule precursorale monocitare se întâlnesc în tot organismul embrionului [3].

La mamifere, după naștere, macrofagele se regăsesc în toate țesuturile. În unele țesuturi ele constituie 10-20% din întreaga masă celulară (celulele Kupffer în ficat), în timp ce în țesutul osos sunt foarte rare.

Una din clasificările cele mai frecvent utilizate este cea axată pe funcția imunologică a macrofagelor. Conform ei, macrofagele sunt divizate în 2 grupe mari: „clasic activate” care răspund la interferonul γ (IFN γ) prin secreția de citokine proinflamatorii (IL-12, IL-23) și care sunt implicate în rezolvarea celular-mediată a inflamației de către T_H1 (Limfocitele Thelper subgrupa 1). A doua grupă este reprezentată de macrofagele „alternativ activate”, care răspund la citokinele T_H2 (IL-4, IL-13) și sunt implicate în fibroză, remodelarea tisulară, imunitatea umorală. În opinia lui JW. Pollard [4] însă, această clasificare este destul de restrânsă și nu cuprinde în sine acele macrofage, care sunt activate de către CSF1 (Colony Stimulating Factor)-(macrofagele M-CSF) și acele activate de MG-CSF (macrofagele CSF-2). M-CSF au preponderent funcții trofice, iar cele CSF-2 au rol imun. Din această cauză, actualmente se dă preferință unei clasificări mai plastice, care să includă toată diversitatea funcțională de macrofage. Conform ei macrofagele se împart în imune, reparative, regulatorii, trofice (tab. 1).

Tabel 1

Clasificarea macrofagelor după J. V. Pollard [4]

Țesutul	Numele specific	Funcția
Os	Osteoclaste	Remodelarea osoasă
Măduva osoasă	Macrofage osteomedulare	Eritropoieza
Creier	Celule microgliale	Supraviețuirea neuronală, restabilirea posttraumatică
Epidermis	Celule Langherhans	Supraveghere imună
Ochi	-	Remodelare vasculară
Intestin	Macrofagi criptali	Supraveghere imună
Rinichi	-	Dezvoltarea ducturilor
Ficat	Celule Kupffer	Purificarea sângelui, restabilirea hepatocitelor, posibil dezvoltarea embrionară a ficatului
Glanda mamară	-	Morfogeneza, dezvoltarea și ramificarea sistemului ductal
Ovar	-	Producerea hormonilor steroizi și ovularea
Pancreas	-	Dezvoltarea aparatului insular
Testicul	-	Producerea hormonilor steroizi și posibil dezvoltarea embrionară a celulelor Leydig
Uter	Celule dendritice uterine	Angiogeneză și deciduizare
Cervix uterin	Macrofage cervicale	Maturarea colului în travaliu

Factorii implicați în diferențierea embrionară a macrofagelor

Dezvoltarea macrofagelor din monocite este reglată de o serie de factori de creștere. La șoareci și șobolani cel mai important factor este CSF1, care stimulează diferențierea și proliferarea celulelor progenitoare, cât și supraviețuirea macrofagelor *in vitro*. Receptorul pentru CSF1 (CSF1R) este responsabil pentru transducția semnalului indus de CSF1. GM-CSF de asemenea determină diferențierea predecesorilor monocitari în macrofage. IL-3 va determina o diferențiere incompletă și apariția unor macrofage imature. Factorul transcripțional PU.1 controlează expresia CSF1R pe suprafața celulelor predecesoare.

Delețiile țintite ale genelor, care codifică pentru toți acești factori, au fost bine studiate pe embrionii de șoarece. În cazul deficienței genelor pentru GM-CSF și IL-3, modificările imune sunt neînsemnate, densitatea celulelor mioide fiind puțin micșorată cu excepția macrofagelor pulmonare, cantitatea cărora scade drastic. Deficiența factorului PU.1 se manifestă prin depleția limfocitelor B, granulocitelor și micșorarea importantă a multor populații macrofagale, acești șoareci mor perinatal [5]. La șoarecii PU.1 deficienți, în embriogeneza, monocitopoieza decurge normal până la stadiul de promonocit.

Cele mai severe depleții ale populațiilor de macrofage se întâlnesc la șoarecii nuli pentru CSF1 (șoareci osteopetrolici – CSF1^{op}) și pentru CSF1R. În aceste cazuri lipsesc macrofagele epidermale, hepatice, renale, celulele microgliale, populația macrofagelor splenice este cel mai puțin afectată. Toate modificările fenotipice găsite în CSF1^{op/op} sunt caracteristice și pentru CSF1R^{-/-}, lucru care indică asupra faptului, că CSF1R este unicul receptor pentru CSF1. La aceste organisme cel mai puternic este afectat răspunsul imun împotriva agenților patogeni, pentru care este caracteristică replicarea intramacrofagală – *Lysteria monocytogenes*, *mycobacteria*. Lipsa sau

micșorarea, într-o măsură mai mică ori mai mare, a densității macrofagelor, duce la apariția nu numai a deficiențelor imune, dar și a multiplelor anomalii de dezvoltare embrionară [6].

Macrofagele M1/M2 și activarea lor

Macrofagele, prin prisma spectrului lor funcțional, sunt celule universale ale organismului. Această heterogenitate apare în timpul diferențierii lor din precursorii monocitari și este determinată de stimuli genetici, tisulari, imuni. În această ordine de idei, antigenele microbiene, produșii tumoralii, complexe imune influențează heterogenitatea și statutul de activare al populațiilor macrofagale. La acțiunea moleculelor microbiene, celulelor canceroase, citokinelor macrofagele răspund prin sinteza substanțelor proinflamatorii/microbicide/tumoricide. Acest răspuns poartă denumirea de „activare clasică” și se realizează când asupra lor acționează IFN γ , TNF α , acidul lipotecoic, proteinele șocului hipertermic, componentele matricei extracelulare. Macrofagele rezultate în urma activării clasice (M1) și produșii lor joacă un rol important în apărarea împotriva patogenilor intracelulari, iar în anumite condiții și împotriva celulelor canceroase. M1, de obicei, produc cantități mari de IL-12 și IL-23 în combinație cu cantități mici de IL-10. De asemenea sunt promotori puternici ai răspunsului imun T_H1 mediat. În afară de aceasta, M1 manifestă o activitate antiproliferativă și citotoxică, datorită abilității lor de a secreta compuși azotați, peroxid de hidrogen, superoxid, cât și citokine proinflamatorii (TNF, IL-1, IL-6). În pofida faptului, că capacitățile proinflamatorii ale M1 ar putea fi benefice în lupta cu celulele tumorale (în cazul unei acțiuni de scurtă durată), persistența inflamației în zona tumorii determină acumularea leziunilor în ADN, determinând astfel progresia tumorală [7].

Există mediatorii, care au capacitatea de a inhiba dezvoltarea M1. Citokinele produse de T_H2 (IL-4, IL-13, IL-10), TGF- β , vitamina D3, glucocorticoizii, celulele apoptotice determină diferențierea macrofagelor, ce produc citokine

specifice T_H2 . Acest tip de activare poartă denumirea de „activare alternativă”, iar macrofagele rezultate – M2. Este stabilit, că M2 au acțiune antihelmintică, antiprotozoică, dar sunt implicate și în proliferarea, supraviețuirea și migrarea celulelor neoplazice.

TAM

După cum s-a menționat mai sus, orice tumoare solidă în afară de masa celulelor neoplazice conține și stromă tumorală, cât și celulele acestei strome. Din toate celulele inflamatorii din aria tumorală, cele mai importante și mai bine studiate sunt macrofagele. Aceste macrofage se referă la macrofagele asociate tumorii (TAM). Provin din monocitele sangvine recrutate la tumoare. În ultimul deceniu, TAM au fost intens studiate, fiind recunoscut rolul lor exclusiv în tumorigeneză. Ca rezultat al activării, TAM secretă o gamă largă de citokine, factori de creștere, mediatori ai inflamației, enzime proteolitice. Mulți din acești factori sunt agenți-cheie în progresia tumorală.

Celulele tumorale manifestă o activitate secretorie marcantă. O serie de produși de secreție tumorală manifestă o activitate chemoattractantă marcată asupra monocitelor circulante. Printre ele se numără: CSF-1, GM-CSF, MSP, TGF- β 1, MIP-1 α , MIP-1 β , MIF, chemokinele CCL2, CCL7, CCL8, CCL3. Tumorile ovariene, cervicale, prostatice, mamare, pulmonare, de vezică urinară, gliomele produc în abundență CCL2 și CSF-1. Este bine cunoscut faptul, că anume acești doi factori sunt cei mai puternici chemoattractanți monocitari [8], CSF-1 fiind responsabil și de supraviețuirea și diferențierea fagocitelor mononucleare. Studiile clinice au arătat, că există o corelație statistic semnificativă între densitatea TAM și pronosticul înrăutățit al evoluției procesului tumoral. Aceste date sunt în mod special semnificative pentru tumorile mamare, ovariene, de col uterin, prostatice. Datele în cazul carcinoamelor gastrice și bronhopulmonare sunt contradictorii, pe când în cazul cancerului colorectal densitatea mărită a TAM a corelat cu un pronostic favorabil. Totuși, în pofida existenței datelor controversate pe seama acestei probleme, aproximativ 80% din toate studiile despre relația TAM/evoluția procesului tumoral au arătat o înrăutățire semnificativă a pronosticului, indiferent de localizarea tumorii [9]. Prin urmare, creșterea densității TAM de obicei este asociată cu avansarea progresiei tumorale și apariția metastazelor.

Scopul funcțional al TAM constă în înlăturarea tumorii, care a fost recunoscută drept „străină” datorită expresiei unui set de antigene unice. Problema constă în faptul, că microambianța tumorii, datorită factorilor de transcripție și antigenelor pe care le expresează, poartă un caracter marcat imunosupresiv. MUCI este unul din antigenele, care atenuează răspunsul imun. Fenomenul de convertire a răspunsului imun al gazdei de către antigenele tumorii poartă denumirea de TIE (Tumour ImmunoEditing) [10]. Datorită TIE tumoarea tinde să blocheze funcțiile imune (prezentarea antigenului, citotoxicitatea) ale fagocitelor mononucleare recrutate asupra sa, reorientându-le către o diferențiere polarizată spre un fenotip imunosupresiv

și trofic. Studiile efectuate pe liniile celulare de carcinom renal IL-6 și CSF-1 secretant au arătat capacitatea acestor 2 substanțe de a inhiba maturarea celulelor dendritice. Acest efect poate fi inhibat de către IL-4 și IL-13, prezența de IL-4 fiind caracteristică pentru carcinomul colorectal.

Profilul citokinelor, produse de către microambianța tumorală, are o importanță majoră asupra fenotipului pe care îl vor achiziționa monocitele recrutate în zona tumorii. Acest lucru ar putea da o explicație la întrebarea, de ce aceeași densitate de TAM în tumori solide cu localizare diferită corelează cu un pronostic diferit.

Profilul funcțional al TAM

Pe parcursul ultimului deceniu, în literatura de specialitate au apărut o mulțime de lucrări despre rolul funcțional al macrofagelor în leziunile tumorale de diferită localizare.

Inițierea tumorală

În baza multipleror studii epidemiologice a fost stabilită o conexiune clară între inflamațiile cronice și dezvoltarea tumorală. Macrofagele M1 reprezintă unul din actorii de bază în răspunsul imun, fiind clar stabilit rolul lor în apariția unor tumori cu genăză infecțioasă: *Helicobacter pylori* și cancerul gastric, virusii hepatotropi și cancerul hepatocelular, HPV și cancerul de cervix uterin. Acest lucru arată că și M1 (clasic activate) sunt activ implicate în carcinogeneză, mai ales la etapa inițială de dezvoltare a procesului tumoral. Inițierea de către M1 a carcinogenezei este mediată de către factorul de transcripție *NF- κ B*, care este reglatorul celular central al inflamației, fiind demonstrat rolul său de promotor în inițierea tumorilor asociate inflamației. *NF- κ B* poate fi activat, atât în celulele tumorale, cât și în cele imune, mai ales în macrofagele M1. Acest factor contribuie la formarea mediatorilor inflamatori, care prin mecanisme paracrine promovează carcinogeneza. Absența în epiteliul colonului și a M1 a SIGIRR/TIR8 (inhibitor al *NF- κ B*) contribuie la transformarea procesului colitic în tumoare. În hepatocite, *NF- κ B* promovează carcinogeneza prin producerea TNF- α și IL-6, care sunt mitogeni hepatocitari. Este un intensificator și, totodată, veriga de legătură între semnalul exogen preluat de către receptorii membranari de suprafață și ADN-ul nuclear. În normă NF- κ B se află în citosol sub formă neactivă atașat de factorul său de inhibiție I κ B, care nu-i permite trecerea în nucleu. Sub influența factorilor proinflamatori, IL-1, IL-8, TNF- α , are loc activarea IKK kinazei, care disociază complexul NF- κ B/IKK. NF- κ B disociază pătrunde în nucleu, unde activează genele antiapoptotice TRAF-1 și TRAF-2 și blochează enzimele căii caspazice, care sunt extrem de importante în inducția și realizarea apoptozei [11]. Rezultat al acestor interacțiuni este supraviețuirea celulelor ce posedă nu ADN defectuos, acumularea defectelor genomice și transformarea lor în celule tumorale. Activarea cronică a NF- κ B de către citokinele proinflamatorii asigură progresia leziunilor preinvasive în invazive [12].

Angiogeneza tumorală

La momentul de față este larg acceptat faptul, că creșterea și răspândirea tumorii este direct dependentă de angio-

geneză (AG), proces de formare a noilor vase sangvine din cele preexistente. Datele multiple, acumulate până în prezent, indică asupra faptului că TAM joacă un rol important în reglarea acestui fenomen. Primul indiciu al implicării TAM în AG a fost propus în 1991 de către Sunderkotter [13]. TAM elaborează o serie de citokine și factori de creștere cu potențial proangiogenic cum ar fi: VEGF, TNF- α , IL-8, bFGF. În afară de aceasta, ele mai produc o gamă largă de enzime modulate ale angiogenezei: MMP-2 (metaloproteinaze matriceale), MMP-7, MMP-9, MMP-12, COX-2 (ciclooxigenaza-2). A fost stabilit experimental, pe model de șoarece, că producerea de către TAM a MMP-9 are un rol crucial pentru angiogeneza tumoral-derivată în neoplaziile de col uterin. O corelație pozitivă între densitatea vaselor sangvine și numărul macrofagelor a fost stabilită și în cancerul mamar, melanomul uveal malign, glioblastoma, carcinomul esofagian scuamocelular, cancerul vezicii urinare și cancerul de prostată. Interesant, însă, este faptul că după tratarea cu inhibitori ai VEGF, TAM se implică activ în reducerea densității de vase sangvine, fapt ce demonstrează plasticitatea funcțională extrem de înaltă a macrofagelor [10]. Vasele sangvine tumorale formate *de novo* sunt deseori colabate, ceea ce contribuie la apariția zonelor de perfuzie inadecvată și hipoxie. Rata de proliferare a celulelor maligne este mai înaltă decât cea a vaselor sangvine, ceea ce de asemenea contribuie la intensificarea hipoxiei. Au fost efectuate studii, utilizând markeri hipoxici (pimonidazole) pentru a studia ariile hipooxigenate din tumorile umane și experimentale, cât și numărul macrofagelor din ele. S-a stabilit că TAM au o tendință evidentă de a se acumula în ariile hipoxice din cancerul de prostată, endometrial, mamar, ovarian. Drept rezultat al creșterii numărului de TAM are loc și mărirea densității microvasculare sangvine. În cancerul mamar TAM expresează VEGF, aproape în exclusivitate, în ariile perinecrotice. Inducția hipoxică a acestor factori de creștere este una HIF (hypoxia inducible factor) dependentă. De asemenea, fiind supuse hipoxiei, TAM intensifică producția de MMP-7. Această protează are multe substraturi în matricea intercelulară și la nivelul membranei bazale și este cunoscută drept un intensificator al proliferării și migrării endoteliocitelor, ambele evenimente fiind factori importanți în angiogeneza tumorală. Studiile recente au stabilit, că în macrofagele expuse la hipoxie se activează mai mult de 30 de gene, care codifică pentru diverși factori proangiogeni, cum ar fi CXCL8, angiopoietina, COX-2, nitric-oxid-sintetaza ș. a. În culturile de macrofage și structuri tumorale sferoide, macrofagele au tendința de a infiltra adânc, spre zonele centrale, afectate hipoxic ale plajelor de celule tumorale. Sinteza de VEGF de către macrofagele infiltrate s-a dovedit a fi semnificativ mai mare față de macrofagele de la periferia culturii de celule tumorale. Studiile recente au identificat o subpopulație nouă de macrofage, care produce Tie-2, un inductor puternic al angiogenezei tumorale. Depleția acestei subpopulații de celule producătoare de Tie-2 mar-

chează reducerea angiogenezei în glioblastoamele umane și o regresie substanțială a tumorii. Se presupune, că monocitele CD14+ din sângele periferic sunt precursorii TAM producătoare de Tie-2 [14].

Ariile hipooxigenate din tumoare, apărute în rezultatul perfuziei vasculare inadecvate, generează micșorarea pH-lui și apariția unei cantități importante de lactat în microambianța tumorală, care împreună pot stimula expresia genelor pentru factorii proangiogeni din TAM.

Conform datelor lui Ohno și colab [15], numărul mare de TAM din ariile stromale cu hipoxie cronică (sub membrana bazală), în cancerul endometrial, corelează cu invazia mio-metrială și scurtarea termenului de supraviețuire, pe când numărul mare de TAM, situat în masa tumorală din același tip de tumori, a corelat cu micșorarea invaziei și creșterea termenului de supraviețuire. De asemenea, numărul mare al macrofagelor stromale a corelat cu afectarea metastatică a ganglionilor limfatici regionali. Toate împreună, aceste date sugerează faptul, că răspunsul macrofagelor la diferite substanțe activatoare depinde de aria localizării lor în cadrul tumorii. Astfel, macrofagele din zonele hipoxice mediază angiogeneza în stromă, intensifică metastazarea, iar în zonele de contact direct cu plajele tumorale micșorează activitatea celulelor tumorale. Cauzele unui astfel de răspuns la moleculele de semnalizare și ulterior a comportamentului funcțional heterogen, dependent de localizarea diferită în cadrul aceleiași tumori, rămân a fi încă neelucidate. În același timp, este cunoscut deja faptul, că activarea TAM prin contactul celulă-celulă poate fi influențat de către tipul de CSF-1 secretat de către celulele tumorale. Pe model experimental s-a demonstrat, că implantarea la șoareci a liniei celulare de gliom malign, ce produce CSF-1 secretant, a provocat migrarea masivă a macrofagelor în zona implantului cu moartea rapidă a animalelor. În schimb implantarea liniei celulare maligne producătoare CSF-1 legat (bound CSF-1) a determinat atașarea macrofagelor la celulele tumorale cu distrugerea lor ulterioară și supraviețuirea animalelor experimentale.

Toate datele expuse mai sus pledează în mod evident pentru implicarea TAM în angiogeneza tumoral-indusă prin formarea vaselor sangvine noi și remodelarea lor ulterioară într-o rețea vasculară funcțională. Fiind recrutate din sângele periferic, ele migrează în zonele de hipoxie a tumorii, unde este nevoie stringentă de o rețea vasculară pentru supraviețuirea celulelor tumorale, fiind aici activate de către factorii de semnalizare locali. În urma activării, la care sunt supuse, macrofagele recrutate se diferențiază spre un fenotip polarizant, care sintetizează intens factori proangiogeni. Acest lucru contribuie la formarea vaselor sangvine noi, fapt ce va determina creșterea locală a tumorii și supraviețuirea celulelor canceroase.

Limfangiogeneza tumorală (LAG)

Inițial, în tumoare, TAM stimulează angiogeneza, după care induc și formarea de vase limfatice noi. Substanțele de bază, care stimulează AG și LAG, sunt niște glicoproteine ce fac parte din familia VEGF (vascular endothelial, growth

factor). Reprezentanții ei sunt: VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, PlGF. Acești factori de creștere sunt liganzi pentru receptorii VEGFR1, -R2 și -R3. Endoteliul sangvin exprimă pe suprafața sa VEGFR2 și -R1. Endoteliul limfovacular exprimă VEGFR3 și -R1. Tandemul molecular principal, care asigură AG este VEGFA/VEGFR2. VEGFR1, promovează AG într-o măsură mai mică, deoarece are o activitate kinazică mult mai redusă, însă prezența sa pe membrana celulară are un rol de reglator al transducerii semnalului provocat de VEGFA, de către VEGFR2. În LAG, parteneriatul liganz/receptor este asigurat de VEGFC și VEGFD/VEGFR3.

La ora actuală există 2 scenarii, conform cărora macrofagele se implică în LAG: calea alternativă și cea directă. Mai bine studiată și argumentată este calea alternativă. Conform ei, zona tumorii, datorită creșterii și substituirii spațiului, reprezintă o zonă cu oxigenare deficitară. Hipoxia, de care încep să sufere celulele neoplazice, stimulează expresia factorului transcripțional HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1). HIF-1 este reglatorul major al adaptării celulare la stresul hipoxic și al trecerii paternului metabolic al celulei de la unul aerob la unul anaerob, asigurând astfel necesitățile lor energetice și garantând supraviețuirea lor în condiții ostile până când tumoarea își va dezvolta o rețea vasculară proprie, capabilă într-o măsură sau alta să rezolve problema lipsei de oxigen. HIF-1, format din 2 subunități: HIF-1 α și HIF-1 β , se cuplează cu regiunea sensibilă la hipoxie a promotorului genei pentru VEGFA, determinând supraexpresia acestui factor de creștere. În condițiile unei oxigenări suficiente HIF-1 este neutralizat de către o enzimă codificată de gena von Hippel Lindau, ce face parte din familia TSG (tumour suppressor genes). Enzima dată neutralizează subunitatea HIF-1 β prin sistemul proteasomal ubiquitin-dependent. Supraexpresia de VEGFA induce proliferarea endoteliocitelor vaselor sangvine prin receptorul VEGFR2 și mai puțin VEGFR1. În schimb VEGFR1 mai este expresat și pe suprafața monocitelor din măduva hematogenă, care sunt mobilizate de VEGFA. Prin urmare, VEGFA recrutează din măduva osoasă în zona tumorală monocite prin VEGFR1 de pe suprafața lor, care ajunse aici, se transformă în TAM sub influența IL-1, IL-8, TNF- α . TAM, la rândul lor, încep să producă nu numai VEGFA, necesar angiogenezei, dar și VEGFC și VEGFD, care promovează LAG. Datorită exprimării VEGFR1 pe suprafața endoteliocitelor limfovacular s-a ajuns la concluzia, că VEGFA induce nu numai AG, dar și LAG. Această presupunere a fost demonstrată de către Cursiefen [16] pe model de keratită inflamatorie, indusă la șoarece, tratând corneea cu VEGF Trap – proteină care neutralizează complet VEGFA, dar nu leagă VEGFC și VEGFD. Drept rezultat, a fost blocată atât AG, cât și LAG.

Calea directă de modulare a LAG de către macrofage este principal diferită de cea alternativă. Drept sursă pentru macrofagele din calea directă servesc monocitele circulante CD11b+, care expresează pe suprafața sa VEGFR3 [17]. Recrutarea acestor monocite spre tumoare sau infiltratul inflamator se face prin VEGFR3 de către VEGFC-ul, produs de celulele neoplazice sau celulele inflamatorii ale infiltratului.

Ajunse la originea semnalului VEGFC producător, aceste monocite nu obțin un fenotip caracteristic macrofagelor M2, ci se transdiferențiază în celule asemănătoare endoteliocitelor limfovacular. Inițial, aceste celule formează niște agregate, care mai apoi se dezvoltă până la niște vezicule asemănătoare cu morula. Veziculele respective se integrează în peretele vaselor limfatice. Drept rezultat, la cantitatea totală de VEGFR3 prezent pe LEC până la integrarea veziculelor, se mai adaugă o cantitate importantă de receptor. Prin urmare, crește susceptibilitatea unor asemenea vase la potențialul inductiv al VEGFC și VEGFD.

Metastazarea

La moment există o mulțime de date care arată indubitabil implicarea TAM în metastazare. Numărul lor mare în tumoarea primară corelează cu diseminarea celulelor neoplazice într-un șir de neoplazii umane. Se pare că TAM joacă un rol important nu numai în mobilizarea celulelor canceroase din tumoarea primară, ci promovează și supraviețuirea celulelor la distanță.

Studiile experimentale pe cancer mamar PyMT indus, efectuate pe model de șoarece și șobolan, au scos în evidență cel puțin 2 căi prin care macrofagele influențează metastazarea. În primul rând, motilitatea celulelor tumorale crește de la centrul tumorii spre periferia ei, unde sunt localizate TAM. În al doilea rând, invazia celulelor tumorale în vasele sangvine are loc de obicei prin acele zone, unde macrofagele în grupuri stau atașate la fațeta externă a acestor vase. Experimentele *in vitro* și *in vivo* arată, că ambele populații celulare (tumorală și macrofagală) efectuează mișcări coordonate. Această mișcare coordonată este dirijată de către CSF-1 și EGF (Epithelial Growth Factor). Acești factori sunt produși de ambele subpopulații celulare, receptorii pentru transducerea semnalelor sale fiind prezente atât pe macrofage, cât și pe celulele tumorii. Inhibarea cel puțin a unei verigi din această relație reciprocă intercelulară blochează mișcarea ambelor tipuri de celule. De asemenea, numărul celulelor neoplazice, care pătrund în vase, scade dramatic o dată cu reducerea numărului de macrofage din aria perivasculară. Aceste date arată o corelație strânsă între numărul de TAM din compartimentul stromal al tumorii și potențialul ei de metastazare.

Celulele neoplazice de geneză epitelială exprimă pe suprafața lor EGFR (receptorul pentru EGF). CSF-1 produs de tumoare atrage în zonă mai multe macrofage, care se transformă în TAM, astfel crescând nivelul de EGF, care prin EGFR contribuie la creșterea tumorii. Feed back-ul pozitiv al CSF-1/EGF a fost demonstrat în cazul carcinomului mamar invaziv [18].

O altă verigă patogenetică, prin care TAM contribuie la metastazarea celulelor din tumora primară, este implicarea lor în tranziția epitelio-mezenchimală (EMT). EMT este un proces complex de modificare a paternului fenotipic, grație căruia celulele epiteliale, în embriogeneză, capătă capacitatea de a se detașa de la structurile vecine și a migra în alte regiuni ale corpului embrionar pentru a da naștere la structuri genetice determinate. EMT conferă celulelor epiteliale proprietăți

Tabel 2

Profilul funcțional al TAM

Efectul	Agentul molecular	Mecanismul
Inițierea tumorogenezei	NFκB	Progresia leziunilor inflamatorii în preinvazive și apoi în invazive prin sinteza mitogenilor celulari
Creșterea tumorii	TNFα; IL-6	Efect mitogen asupra celulelor neoplazice
Imunosupresie	IL-10; PGE ₂ ; TGFβ ₁	Micșorează infiltrația în tumoare a limfocitelor T și celulelor NK. Capacitatea de prezentare a antigenului este scăzută. Inhibă expresia factorului de transcripție STAT3, responsabil de citotoxicitatea celulelor imunocompetente.
Mobilizarea celulelor	EGF	Transformarea epiteliu-mezenchimală a celulelor tumorale, prin distrugerea E-caderinei din joncțiunile intercelulare de tip adeziv (desmozomi).
Invazia celulelor tumorale	MMP7	Distrugerea membranei bazale în zona de maximă concentrare a TAM
	EGF	Mișcarea strict coordonată a celulelor mobilizate spre sursa de sinteză a EGF (TAM), mișcare ce este realizată prin intermediul EGFR prezent pe suprafața celulelor tumorale
Remodelarea stromei	MMP	Metaloproteinazele matriceale distrug prin proteoliză componentul fibrilar al stromei. Locurile libere apărute după această remodelare enzimatică vor servi drept lojă pentru proliferarea endotelului hemo- și limfovacular. Cele mai active metaloproteinaze implicate în liza enzimatică a stromei sunt MMP2-gelatinazaA; MMP3-stromelizina; MMP9-gelatinazaB
	SPARC	Proteină bogată în cisteină cu un pH acid. Modulează concentrația fibrelor de colagen, leucocitelor și intensifică infiltrația vaselor sangvine de neoformație.
Angiogeneza	HIF	Se activează sub influența hipoxiei și determină migrarea masivă a monocitelor în ariile avasculare și hipoxice ale tumorii. Determină supraexpresia factorilor proangiogeni.
	VEGF-A	Determină proliferarea și supraviețuirea endoteliocitelor sangvine. Este implicat și în recrutarea altor macrofage în zona tumorii.
	VEGFR-1	Prin acest receptor de suprafață monocitele din sângele periferic răspund la stimulul chemoatractant al VEGFA produs de celulele tumorale și TAM.
	CXCL8; IL-8; bFGF; COX-2	Potențează efectul mitogen al VEGF-A.
Limfangiogeneza	VEGF-C VEGF-D	Proliferarea, aranjarea spațială și supraviețuirea endoteliocitelor limfovacular.
	VEGFR-3	Migrarea VEGFC mediată a monocitelor în focarul tumoral. Recrutarea monocitelor CD11b+ spre tumoare.
	TNFα	Transdiferențierea monocitelor CD11b+ în celulele asemănătoare endoteliocitelor limfatice și încadrarea lor în traiecul vaselor limfatice în proces de formare.
	COX-2	Activează plasminogenul de pe suprafața endoteliocitelor limfatice. Plasmina clivează capătul C- și N-terminal al VEGFC, transformându-l într-un mitogen mult mai activ.

migratorii și invazive, calități indispensabile pentru invazia și metastazarea celulelor canceroase. Pierderea E-caderinei, fenomenul principal al EMT, duce la micșorarea adeziunii intercelulare cu eliberarea celulelor canceroase din locusul primar și răspândirea lor la distanță. Lin și coar [19], au demonstrat, că TAM cresc în cultură capacitatea de metastazare a celulelor HepG2 (linie celulară de carcinom hepatic primar), prin supresia expresării E-caderinei și β-cateninei. Un efect similar al TAM a fost demonstrat și asupra liniei celulare de adenocarcinom pulmonar.

În cancerul mamar PyMT indus, pe model de șoarece, depleția sistemică a macrofagelor duce la reducerea metastazelor pulmonare, lucru ce indică asupra importanței TAM în apariția metastazelor. Capacitatea celulelor tumorale de a coloniza și a crește în pulmoni este dependentă de expresia VEGF-indusă a MMP-9 de către macrofagele alveolare. Osterling și coar [20] au arătat existența relației între numărul TAM din zona de metastazare și creșterea metastazelor. El a implantat la șoarecii cu depleție selectivă totală a macrofagelor din cavitatea peritoneală și din ficat o linie celulară de cancer colorectal CC531. În ambele cazuri creșterea tumorii a avut loc mult mai lent decât în cazurile de control. Toate

aceste date vin să susțină ideea, că macrofagele din zonele de metastazare susțin creșterea tumorală, date care corelează cu studiile clinice conform cărora numărul crescut de TAM în ganglionii limfatici regionali metastatic afectate determină scurtarea termenului de supraviețuire.

Imunosupresia (modularea imunității locale)

Spre deosebire de macrofagele din țesuturile normale, care sunt capabile de prezentarea antigenelor asociate tumorii, de liza celulelor tumorale și de stimularea funcțiilor antitumorale a limfocitelor T și celulelor NK, la TAM din microambianța tumorală toate aceste funcții sunt inhibitate. Multiple studii au arătat că, așa substanțe produse de tumoare, ca citokinele, factorii de creștere, moleculele chemoatractante și proteazele influențează funcția TAM. De exemplu celulele tumorale secretă IL-4, IL-6, IL-10, MDF, TGF-β₁ și PGE₂, care inhibă activitatea citotoxică a TAM. Mai mult decât atât, TGF-β₁, PGE₂ și IL-10 pot inhiba expresia receptorului MHC clasa II, atât de către macrofagele din tumoare, cât și de către macrofagele lienale și peritoneale. Acest efect duce la micșorarea capacității de prezentare de către macrofagele antigenelor tumorale ai limfocitelor T. Astfel tumoarea, datorită imunomodulării efectuat prin substanțele sus menționate, nu

va fi distrusă de către limfocitele T și celulele NK din cauza incapacității macrofagelor de a prezenta antigenele sale [10]. Cu toate acestea, există date, care indică o corelație semnificativă între numărul TAM și progresia tumorală. Ono și coar [21] au arătat, că prezența grupurilor de macrofage în număr mare în masa tumorală din cancerul gastric avansat duce la distrugerea intensă a celulelor neoplazice. În cazul unor astfel de tumori, cu infiltrație masivă intratumorală de macrofage, este posibilă o supraviețuire de până la 10 ani a pacientului.

Un alt mecanism important, prin care TAM se implică în imunitatea antitumorală, este reprezentat de capacitatea lor de a produce citokine imunostimulatoare. De exemplu, expresia de către macrofage a IL-12, cunoscută pentru intensificarea proliferării și efectului citotoxic al limfocitelor T și celulelor NK, este puternic supresată în tumori de către producția de IL-10, PGE₂ și TGF-β1. Saton [22] a demonstrat, că implantul combinat al liniei celulare de carcinom prostatic și al macrofagelor cu supraexpresie de IL-12 la șoareci, duce la restabilirea rapidă de expresie de către TAM a MHC II. Drept rezultat are loc infiltrația în tumoare a limfocitelor T (celulele efectoare în imunitatea antitumorală) și reducerea marcantă a creșterii celulelor neoplazice în tumoarea primară și în metastazele pulmonare.

Au fost relatate date referitor la influențarea de către IL-10 și PGE₂ asupra dezvoltării celulelor imunocompetente din linia mieloidă la stadiul de celulă semistem precursore a mielopoiezei prin micșorarea activității lor antitumorale. De asemenea, ele micșorează efectul citotoxic al TAM asupra celulelor tumorale. Hipoxia inhibă capacitatea macrofagelor de a fagocita detritusul celular și de a prezenta antigenele limfocitelor T. Unul dintre mecanismele, prin care acest efect se produce, este diminuarea expresiei pe suprafața macrofagelor a CD80, care prezintă un costimulator molecular necesar pentru activarea deplină a limfocitelor T ca răspuns la stimularea antigenului peptidic. Insuficiența de oxigen din ariile tumorale hipoxice contribuie la supraexpresia MMP7 de către TAM. MMP7 diminuează sensibilitatea celulelor tumorale la acțiunea agenților chimioterapeutici și le protejează împotriva lezării de către celulele T și NK.

Recent, Paulus și coar [23], au scos în evidență capacitatea TAM de a face celulele tumorale rezistente la acțiunea preparatelor chimioterapeutice. De la șoareci s-a luat xenogrefon de cacinom mamar MCF-7 chimiorezistent. Xenogrefoanele erau tratate cu preparate chimioterapeutice și anti-MCSF-1, după care erau implantate la alți șoareci. S-a observat că în zona tumorală densitatea TAM era foarte mică, iar în celulele neoplazice era suprimată expresia genelor responsabile de chimiorezistență (breast cancer related resistance genes). Supraviețuirea la acești șoareci a fost mult peste media generală. Pe lângă chimiorezistență, studiile lui Zhu și coar [24] au arătat, că macrofagele asociate tumorii ar putea fi implicate în apariția hormonorezistenței la celulele tumorale din cancerul de prostată.

Macrofagele tumorale în calitate de țintă terapeutică

Grație datelor acumulate, în studiile efectuate atât *in vitro*, cât și *in vivo*, care arată implicarea incontestabilă a macrofa-

gelor în procesul de tumorigeneză, a apărut și necesitatea imperativă de aplicare a acestor cunoștințe în practica terapeutică antitumorală. TAM expresează un fenotip protumoral multifactorial cu implicații în diferite etape ale progresiei procesului neoplazic. Toate aceste lanțuri patogenetice pot servi drept veritabile ținte terapeutice, cum ar fi inhibarea recrutării monocitelor, diferențierii și polarizării macrofagelor din microambianța tumorală, inhibiția imunosupresiei, remodelării matricei intercelulare, efectului proangiogen.

Depleția macrofagelor prin utilizarea liposomului-clodronat încapsulat sau a aminobifosfonatului a contribuit la reducerea semnificativă a creșterii tumorale în câteva modele tumorale experimentale. Clodronatul reduce creșterea tumorală și prin inhibarea angiogenezei. Depleția macrofagală mai poate fi atinsă, inhibând diferențierea celulelor mieloidă la nivelul monocit → macrofag. Acest efect a fost demonstrat la Trabectidină, produs natural derivat din organisme marine *Ecteinascidia turbinata*. El inhibă expresia NF-κB, factor de transcripție extrem de important în diferențierea fagocitelor mononucleare. Pe lângă acest efect, Trabectidina inhibă sinteza de către celulele tumorale a CCL2 (unul din cei mai puternici chemoattractanți ai monocitelor) și producerea de IL-6 atât de TAM, cât și de tumoare, inhibând proliferarea celulelor neoplazice.

O altă strategie importantă constă în restabilirea profilului M1, care este un profil proinflamator și citotoxic. Această reprofilare a macrofagelor din fenotip M2 spre un fenotip M1 este posibilă prin utilizarea anticorpilor împotriva receptorului pentru IL-10. Fosfataza SHIP1 are un rol însemnat în programarea funcțională a macrofagelor M2 versus M1. În prezența sa, în macrofagele M2, care produc o cantitate mare de arginină și ornitină, se activează NO sintetaza ce determină creșterea nivelului de NO produs și scăderea nivelului de arginază, trăsături caracteristice pentru macrofagele M1. Această modificare duce la acumularea în zona tumorală a limfocitelor T_H1 și a celulelor NK și intensificarea efectului citotoxic asupra celulelor neoplazice.

Enzima indusă de către IFN-γ – indoleamin 2,3-dioxigenaza (IDO) este bine cunoscută ca un supresor al limfocitelor T. Ea catalizează degradarea triptofanului. Odată cu micșorarea concentrației de triptofan în microambianța tumorii are loc frânarea progresivă până la inhibiția completă a activării limfocitelor T. Studiile recente au arătat că blocarea IDO în TAM corelează cu creșterea calităților citotoxice ale leucocitelor din zona tumorii și regresia dezvoltării acesteia cu intensificarea eficacității terapiei imune.

VEGF este factorul angiogen produs de tumoare, care la etapele inițiale determină migrarea monocitelor în zona tumorii. Aici, fiind supuse unei diferențieri polarizate, macrofagele ajung să sintetizeze și ele VEGF. Inhibiția recrutării monocitelor are un efect antiangiogenic important. Linomidul este cunoscut pentru faptul, că blochează acțiunea proangiogenică a macrofagelor prin blocarea eliberării VEGF. TAM produc un spectru larg de MMP și citokine, care le activează. Blocarea acestei căi patogenetice ar preveni degradarea matricei fibri-

lare a stromei, invazia și migrarea celulelor tumorale. Acidul bifosfonat zolidronic (ABZ) este o substanță cu potențial marcat de inhibiție a MMP. În carcinomul de cervix uterin ABZ inhibă MMP9 – metaloproteinaza cu cea mai mare activitate proteolitică. Această inhibiție se manifestă prin reducerea capacității de invazie a celulelor tumorale modificate și supresia marcată a angiogenezei și limfangiogenezei.

Ciclooxigenaza-2 (COX-2) este enzima de bază, implicată în sinteza prostaglandinelor. Oncogenele activate, cum ar fi β -catenina, MET, RET/PTC, sunt responsabile de supraexpresia COX-2 în celulele tumorale. În TAM această supraexpresie mai poate fi indusă și de anumiți factori derivați din tumoare, cum ar fi mucina în carcinomul colorectal. Utilizarea inhibitorilor de COX-2 sub formă de antiinflamatorii non-steroidiene este asociată cu reducerea riscului de metastazare în mai multe tipuri de carcinoame solide (esofagian, gastric, colorectal, pulmonar, ovarian).

Funcțiile antitumorale ale TAM

În pofida faptului, că majoritatea covârșitoare a studiilor, efectuate asupra macrofagelor asociate tumorii, arată o activitate protumorală evidentă a acestora, realizată prin diferite verigi patogenetice, există studii, mult mai puține, care pledează pentru o activitate antitumorală a macrofagelor. Asemenea corelații pozitive între densitatea macrofagală crescută și regresia procesului tumoral au fost relatate în carcinomul bronhopulmonar, gastric și colorectal [20, 21]. Acest comportament divergent în cazurile sus menționate poate fi explicat prin profilul diferit de citokine sintetizate de celulele respective. S-a menționat faptul, că în macrofagele cu o activitate marcată antitumorală predomină sinteza de citokine proinflamatorii, în mod deosebit de IL-12. Sinteza acestor citokine este dirijată de factori proprii (NF- κ B), cât și de cei derivați din tumoare (TNF- α , și nu TNF-1 β). O mare importanță în această diferențiere o au circumstanțele și durata de activare a factorului de transcripție proinflamator NF- κ B, pentru că se cunoaște că tot acest factor se face responsabil de diferențierea polarizată a monocitelor, recrutate din sângele periferic, spre fenotipul macrofagal M2. Cu cât durata de activare a acestui factor este mai îndelungată, fapt ce are loc în procesele inflamatorii generate de agenți infecțioși (HPV, virusi hepatotropi, *Helicobacter pylori*), cu atât mai slab se exprimă calitățile antigen-prezentatoare ale macrofagelor, fapt ce rezultă în diminuarea proprietăților citotoxice ale limfocitelor T și celulelor NK din infiltratul inflamator. Astfel, survolarea imună asupra celulelor tumorale slăbește progresiv, acestea din urmă intensificând expresia factorilor chemoatracțanți monocitari ca CSF-1 și CCL2, care duc la creșterea intensă a densității macrofagelor în stroma vecină cu leziunea. De asemenea, se amplifică producerea de TNF-1 β , care induce diferențierea monocitelor spre macrofagele M2. Prin urmare, se ajunge la un efect paradoxal tipic pentru TAM. Aceste macrofage, menirea cărora este să distrugă celulele ce exprimă antigeni atipici, sunt reprofile de către microambianța tumorală în celule cu un efect de catalizatori ai progresiei procesului tumoral.

Demonstrarea efectului ambiguu al NF- κ B asupra căii de diferențiere a monocitelor recrutate în zona leziunii (spre un fenotip M1-antitumoral sau M2-protumoral), dependent de durata cronologică, scoate în evidență statutul de leziune precanceroasă al inflamațiilor cronice de geneză infecțioasă.

Concluzii

O perioadă îndelungată de timp prezența macrofagelor în zona tumorală și peritumorală a fost interpretată drept un răspuns adecvat al organismului gazdă la tumoarea în creștere, această prezență fiind considerată o încercare a organismului de a inhiba procesul tumoral. Ulterior, însă, a devenit tot mai clar, că macrofagele asociate tumorii sunt niște actori activi în progresia tumorii și răspândirea celulelor neoplazice. Studiile experimentale și preclinice au fost susținute de un număr mare de studii clinice, care au găsit corelații semnificative între densitatea macrofagală crescută și pronosticul nefavorabil al pacienților. TAM favorizează progresia tumorii prin multiple mecanisme. Din punct de vedere funcțional și al genelor expresate, TAM manifestă multiple similarități cu populația macrofagelor M2, fiind implicate în creșterea tumorii, invazie, imunosupresie și supraviețuirea celulelor neoplazice, remodelarea stromală, angieneză, limfangieneză, metastazare. Datorită acestei implicări multicomponente în procesul progresiei tumorale, TAM au devenit o țintă terapeutică foarte atractivă. În vederea realizării acestui scop au fost identificate 3 verigi patogenetice prioritare: 1) inhibiția recrutării lor în zona leziunii; 2) inhibiția efectului lor proangiogen și remodelării stromale; 3) reversia imunosupresiei cu restabilirea abilităților sale citotoxice antitumorale.

Rezultatele studiilor preclinice, țintite asupra TAM, sunt încurajatoare. Cu toate că ele încă nu au fost transpuse cu succes în practica clinică, terapia țintită antiTAM rămâne un domeniu farmacoterapeutic de perspectivă.

Bibliografie

1. Kawai Y, Semdsrod B, Elvevold K, et al. Uptake of lithium carmine by sinusoidal endothelial and Kupffer cells of the rat liver: new insights into the classical vital staining and the reticulo-endothelial system. *Cell Tissue Res.* 1998;292:395-410.
2. Banchereau J. Immunobiology of dendritic cells. *Ann. Rev. Immunol.* 2000;18:767-811.
3. Dzierszak E, Medvinsky A, Bruijn M. Qualitative and quantitative aspects of haematopoietic cell development in the mammalian embryo. *Immunol. Today.* 1998;19:228-236.
4. Pollard JW. Trophic macrophages in development and disease. *Nature Reviews Immunology.* 2009;9:259-270.
5. Anderson KL. Myeloid development is selectively disrupted in PU.1 null mice. *Blood.* 1998;91:3702-3710.
6. Pollard JW, Stanley ER. Pleiotropic roles for CSF-1 in development defined by mouse mutation osteopetrotic. *Adv. Develop. Bioch.* 1996;4:153-193.
7. Sica A, Allavena P, Mantovani A. Cancer related inflammation: The macrophage connection. *Cancer Letters.* 2008;264:204-215.
8. Sica A, Bronte V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. *J. Clin. Invest.* 2007;117(5):1155-1166.
9. Bingle L, Brown N, Lewis C. The role of tumor-associated macrophages in tumor progression: implications for new anticancer therapies. *J. Pathol.* 2002;196:254-265.
10. Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res.* 2006;66(2):605-612.

11. Escárcega RO, Fuentes-Alexandro S, García-Carrasco M, et al. The transcription factor nuclear factor- κ B and cancer. *Clinical Oncology*. 2007;19(2):154–61.
12. Jung YJ, Isaacs JS, Lee S, et al. L-1beta-mediated up-regulation of HIF-1alpha via an NFkappaB/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. *FASEB J*. 2003;17(14):2115-2117.
13. Sunderkotter C, Goebeler M, Schulze-Osthoff K. Macrophage-derived angiogenesis factors. *Pharmacol. Ther.* 1991;51:195-216.
14. Venneri MA, De Palma M, Ponzoni M, et al. Identification of proangiogenic TIE2-expressing monocytes (TEMs) in human peripheral blood and cancer. *Blood*. 2007;109:5276-5285.
15. Ohno S, Ohno Y, Suzuki N. Correlation of histological localization of tumor-associated macrophages with clinicopathological features in endometrial cancer. *Anticancer Res*. 2004;24:3335-3342.
16. Cursiefen C, Chen L, Borges LP, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J. Clin. Invest.* 2004;113:1040-1050.
17. Maruyama K. Inflammation-induced lymphangiogenesis arises from CD11b-positive macrophages. *J. Clin. Invest.* 2005;115:2362-2372.
18. Goswami S, Sahai E, Wyckoff JB, et al. Macrophages promote the invasion of breast carcinoma cells via a colony-stimulating factor-1/epidermal growth factor paracrine loop. *Cancer Res*. 2005;65:5278-5283.
19. Lin CY, Lin CJ, Chen KH, et al. Macrophage activation increases the invasive properties of hepatoma cells by destabilization of the adherens junctions. *FEBS Letters*. 2006;580:3042-3050.
20. Osterling SJ, van der Bij GJ, Meijer GA. Macrophages direct tumor histology and clinical outcome in a colon cancer model. *J. Pathol*. 2005;207:147-156.
21. Ohno S, Inagawa H, Dhar DK. The degree of macrophage infiltration into the cancer nest is a significant predictor of survival in gastric cancer patients. *Anticancer Res*. 2003;23:5015-5022.
22. Satoh T, Saika T, Ebara S. Macrophages transduced with an adenoviral vector expressing interleukin 12 suppress tumor growth and metastasis in a preclinical metastatic prostate cancer model. *Cancer Res*. 2003;63:7853-7860.
23. Paulus P, Stanley ER, Schafer R, et al. Colony-stimulating factor-1 antibody reverses chemoresistance in human MCF-7 breast cancer xenografts. *Cancer Res*. 2006;66:4349-4356.
24. Zhu P, Baek SH, Bourk EM, et al. Macrophage/cancer interactions mediate hormone resistance by a nuclear receptor depression pathway. *Cell*. 2006;124:615-629.

Corresponding author

Vitalie Mazuru, asistent universitar

Catedra Histologie, Citologie și Embriologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 192

Telefon: 205229

E-mail: vitaliemazuru@yahoo.com

Manuscript received April 26, 2010; revised manuscript June 18, 2010

Перинатальное инфицирование новорожденного вирусами гепатита В и С

Д. А. Джаррахова

Институт педиатрии им. К. Фараджевой, Клинический Медицинский Центр, Баку

J. A. Jarrakhova

Perinatal Infection of Newborn by Hepatitis B and C Viruses

The review of the literature concerns questions about the perinatal transmission of hepatitis B and C virus perinatal transmission. Given the high incidence of viral hepatitis, it is possible to predict a further increase in the number of perinatal infections. The most serious consequence of the presence of HBV infection in the mother is the transmission of that infection to the child. Perinatal transmission is one of the common ways of distribution of HBV and HCV infections. Perinatal transmission of viral hepatitis B and C from mother to child can occur prenatal (transplacental), intranatal (at the time of delivery) or postnatal – during care of the newborn. The greatest risk of infection to the fetus is contamination of pregnant woman during the late terms of pregnancy and is also defined by virus intensity in the blood. Hepatitis B and C in women of reproductive age represents a risk for both their health and their child's. The effects of the method of delivery and feeding type on the possibility of perinatal transmission of viral hepatitis require further study. This will help minimize the probability of infection of viral hepatitis B and C. A quarter of infected newborns develop hepatocellular carcinoma, fulminant hepatitis or cirrhosis.

Key words: newborn diseases, intrauterine viral infection, hepatitis B, hepatitis C, perinatology.

Реферат

Обзор литературы касается вопросов перинатальной передачи вирусов гепатита В и С. Учитывая высокий уровень заболеваемости вирусными гепатитами, можно прогнозировать дальнейший рост числа инфицированных перинатальным путем. Самым тяжелым последствием наличия HBV-инфекции у матери является передача инфекции ребенку. Перинатальный путь инфицирования является одним из основных путей распространения HBV- и HCV-инфекций. Перинатальная передача вирусов гепатитов В и С от матери ребенку может реализоваться пренатально (трансплацентарно), интранатально (во время родов) или постнатально – во время ухода за новорожденным. Наибольший риск заражения плода отмечается при инфицировании женщины в поздние сроки беременности и определяется выраженностью вирусемии. Гепатит В и С у женщин детородного возраста представляет риск как для ее здоровья, так и для здоровья ее потомства. Влияние способа родоразрешения на возможность перинатальной передачи вируса гепатита С и тип вскармливания нуждаются в дальнейшем изучении. Их выяснение позволит минимизировать вероятность инфицирования вирусами гепатитов В и С. У четверти инфицированных новорожденных развиваются гепатоцеллюлярная карцинома, фульминантный гепатит или цирроз печени.

Ключевые слова: новорожденный, болезни, перинатальная вирусная инфекция, гепатит В, гепатит С, перинатология.

Перинатальное инфицирование плода и новорожденного является актуальной проблемой современной перинатологии [7]. В настоящее время отмечается нарастание частоты внутриутробного инфицирования, различными вирусами (цитомегаловирус, герпес-вирусы, краснухи, гепатита В и С, энтеровирусы, вирусы гриппа).

Перинатальное инфицирование вирусами гепатита В HBV (Hepatitis B Virus) и С HCV (Hepatitis C Virus) составляет около 5% с тенденцией к постоянному увеличению [1, 4, 6]. Учитывая высокий уровень заболеваемости вирусными гепатитами В и С, можно прогнозировать дальнейший рост числа инфицированных перинатальным путем. Самым тяжелым последствием наличия HBV -инфекции у матери является передача инфекции ребенку. В 85-90% случаев это приводит к развитию носительства HBV у детей, что связано с несовершенством детской иммунной системы [10, 17]. У четверти инфицированных новорожденных развиваются гепатоцеллюлярная карцинома, фульминантный гепатит или цирроз печени [11, 14].

Перинатальный путь инфицирования является одним из основных путей распространения HBV и HCV - инфекции. По данным В. Ф. Учайкина [16] перинатальная инфекция HBV протекает в двух вариантах: преимущественно как персистентная малосимптомная инфекция с формированием так называемого первично-хронического гепатита и очень редко как манифестная острая циклическая инфекция [16].

Перинатальная передача вирусов гепатитов В и С от матери ребенку может реализоваться пренатально (трансплацентарно), интранатально (во время родов) или постнатально – во время ухода за новорожденным [15].

Основными механизмами инфицирования во время родов считают попадание крови матери на поверхностные ссадины, конъюнктивы плода во время прохождения через родовые пути, заглатывание плодом околоплодных вод и так называемые материнско-плодовые инфузии через пупочную вену в результате разрыва мелких сосудов плаценты. В пользу преимущественного инфицирования во время родов говорят появление лабораторных признаков инфекции у детей около 3-месячного возраста, что соответствует среднему инкубационному периоду HBV инфекции, а также доказанная инфекционность вагинального секрета, амниотической жидкости, аспириатов желудочного содержимого новорожденных, пуповинной крови [12].

Возможность трансплацентарной передачи HBV также хорошо доказана. При гематогенном (трансплацентарном) пути инфицирования вирус, находящийся в материнской крови, инфицирует в ранние сроки беременности хорион и эмбрион, а после 12-14 недель – материнскую часть плаценты. HBV и HCV проникают через неповрежденный плацентарный барьер, что завершается инфицированием плодовой части плаценты и (или) самого плода.

Срок беременности имеет определяющее значение как для самого факта инфицирования, так и для характера поражения плодного яйца и исхода беременности. Наибольший риск заражения плода отмечается при инфицировании женщины в поздние сроки беременности и определяется выраженностью вiremии.

Постнатальная передача инфекции может осуществляться при кормлении ребенка грудью. Дети, рожденные от матерей-носительниц поверхностного антигена вируса гепатита В - HBsAg (surface antigen of hepatitis B), могут получать кормление грудью, только если они привиты против гепатита В [2, 11, 18].

Таким образом, вирусный гепатит В у женщин детородного возраста представляет риск как для ее здоровья, так и для здоровья ее потомства. Для профилактики передачи HBV хорошо зарекомендовало себя трехкратное введение специфического иммуноглобулина против гепатита В женщинам с 28-й недели беременности. Однако наличие высокой концентрации в сыворотке матери HBV ДНК (более 108 копий/мл) значительно увеличивает риск внутриутробного инфицирования плода и снижает эффективность иммунопрофилактики [2, 3, 20].

При HCV-инфекции у новорожденных дифференцировать транзитное носительство материнских антител и перинатальное инфицирование крайне сложно. При гепатите С обнаружение суммарных антител гепатита С (анти – HCV) не может служить маркером острой инфекции. Отсутствие антител класса IgM-маркера, претендующего на роль «золотого стандарта» при диагностике острого гепатита С (в том числе в случае перинатального инфицирования) определяет необходимость комплексной оценки данных динамического наблюдения за новорожденным [15, 19].

Проведены десятки исследований, посвященных оценке риска передачи HCV от матери ребенку, результаты которых обобщены в ряде работ [1, 6, 8]. Этот риск у матерей, инфицированных только HCV, при суммировании результатов различных исследований составляет в среднем от 4,5% до 41%.

Высказывается мнение, что внутриутробная передача HCV зависит от вирусной нагрузки у матери. Была показана корреляция риска инфицирования ребенка с наличием и уровнем HCV - вiremии у матери. Большинство исследователей согласны с тем, что вероятность перинатальной передачи вируса тем больше, чем выше степень вiremии у матери. У лиц, инфицированных HCV высоким уровнем HCV-вiremии, риск инфицирования ребенка выше в 3-5 раз. При уровне вiremии у матери более 1млн. копий/мл имеется высокая вероятность передачи вируса ребенку, а при вiremии менее 1 млн. копий/мл - низкая. Случаи передачи HCV от матерей с вирусной нагрузкой менее 100 тыс. копий/мл не описаны [4, 5, 6, 15].

Предполагается, что инфицирование HCV, как и HBV, может происходить во время родов, а также в прена-

тальном (трансплацентарно) и постнатальном периодах. В пользу возможности внутриутробного инфицирования плода свидетельствует показанное в ряде работ обнаружение HCV РНК в сыворотке крови новорожденных в первые часы после рождения, в том числе с высокой степенью гомологии изолятов HCV, полученных от матери и ребенка [1, 6].

У всех новорожденных от инфицированных HCV матерей в сыворотке крови обнаруживаются материнские анти-HCV, проникающие через плаценту. У неинфицированных детей эти антитела исчезают в течение первого года жизни, хотя в редких случаях они могут обнаруживаться до 1,5 лет [13]. У большинства (около 90%) инфицированных детей анти-HCV начинает обнаруживаться в сыворотке крови в возрасте 1-3 месяцев (что свидетельствует в пользу преимущественного инфицирования в период родов) что, как правило, сопровождается стойким выявлением анти - HCV в последующие годы. У части детей (на фоне иммуносупрессии, а также без установленных причин) наблюдается персистирующая HCV инфекция в отсутствие анти - HCV [9, 19].

Критерии дифференцирования носительства материнских анти - HCV и начала заболевания у детей первого года жизни, рожденных от матерей с HCV -инфекцией, не разработаны, что отдалает сроки постановки диагноза гепатита С при выявлении специфических анти - HCV и сроки назначения терапии [4, 5, 12].

У большинства (около 90%) инфицированных детей HCV начинают обнаруживаться в сыворотке крови в возрасте 1-3 месяцев и стойко выявляются в последующие годы [12]. Возможность транзитного инфицирования и элиминации HCV у новорожденных, а также роль материнских антител в предотвращении или элиминации инфекции требуют дальнейшего изучения.

Хронический гепатит С у детей протекает в следующих вариантах: 1) с постоянно сохраняющейся клинико-лабораторной активностью процесса, репликацией вируса и фиброзом печени (42%); 2) в виде волнообразного течения со сменой периодов активности и ремиссий (40%); 3) с длительной полной ремиссией (8%); 4) с формированием цирроза печени (10%) [1, 3]. Формирование цирроза печени при хроническом гепатите С происходит преимущественно в ранние сроки (первые 5 лет) заболевания у детей, получивших массивное инфицирование вирусом гепатита С в раннем возрасте и имеющих отягощенный тяжелыми заболеваниями, особенно с поражением печени, преморбидный фон [15].

Общеизвестно, что для детей грудного возраста кормление грудью имеет большое значение. На сегодняшний день широко обсуждается вопрос о возможности передачи HCV от инфицированной матери новорожденному ребенку при грудном вскармливании. Несмотря на то, что HCV может обнаруживаться в очень низких титрах в грудном молоке инфицированных HCV матерей,

результаты проведенных исследований показали, что грудное вскармливание не увеличивает риска инфицирования новорожденных [11]. То, что инфекция не передается через материнское молоко, возможно, объясняется низкой концентрацией вируса гепатита в материнском молоке или эффективной защитой интактной слизистой желудка и кишечника ребенка, включая инактивацию вируса желудочной соляной кислотой ребенка [11]. В работах других исследователей указывается, что матери больные вирусным гепатитом С, особенно с высокой степенью виремии, не должны кормить грудью, для того, чтобы избежать риска передачи вируса [15].

У преобладающего большинства инфицированных в перинатальном периоде детей развивается хронический гепатит, характеризующийся, как правило, латентным течением и низкой активностью и минимальными морфологическими изменениями, однако естественное течение перинатально приобретенной HCV инфекции недостаточно изучено и требует проведения мультицентровых проспективных исследований.

Литература

1. Абдурахманова АТ. Гепатит С у беременных: влияние на течение беременности, роды и потомство: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Махачкала, 2004;19.
2. Базарова МВ. Клинико-эпидемиологическая оценка эффективности вакцинации против гепатита В новорожденных детей, родившихся у женщин с HB-вирусной инфекцией: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 2002;35.
3. Ворона ЛД. Желтуха новорожденных при внутриутробном инфицировании, совершенствование лечения: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Самара, 2008;20.
4. Голобородько НВ, Ключарева АА, Бондаренко ИГ, и др. Факторы риска вертикальной передачи вируса гепатита С. *Медицинская панорама*. 2005;9:9-11.
5. Горошанская МН, Чередниченко ТВ, Николаева ЛИ, и др. Клиническое значение определения антител к различным антигенам HCV у детей первого года жизни. *Детские инфекции*. 2005;4(2):11-15.
6. Гурская ТЮ. Вертикальная передача HCV-инфекции. *Вопр. акушерства, гинекологии и перинатологии*. 2006;4:46-48.
7. Дроздова СГ, Долгих ТИ, Белослудцева ЛН, и др. Внутриутробные инфекции в структуре заболеваемости и смертности новорожденных городского клинического перинатального центра. *Детские инфекции*. 2004;1:60-62.
8. Ершова ОН, Шахильдян ИВ, Коленова ТВ, и др. Естественные пути передачи вируса гепатита С - современный взгляд на проблему. *Детские инфекции*. 2006;5(1):16-18.
9. Крылова ТВ. Клинико-эпидемиологическая характеристика сочетания ВИЧ-инфекции с гепатитом С у беременных женщин и активность перинатальной передачи возбудителей этих инфекций: Автореф. дисс. канд. биол. наук. Москва, 2009;32.
10. Кузнецова АВ, Жердева АИ, Ларина НН. Перинатальный контакт с вирусным гепатитом: диагностические подходы. *Вопросы практической педиатрии*. 2006;3:66-69.
11. Магомедова ЗМ, Омаров С-МА. Вирусные гепатиты у беременных. Махачкала: «Дагпресс». 2006;180.
12. Минков ИП, Кузнецов СВ. Наблюдение за детьми, родившимися от матерей с HBsAg и aHCV. *Российский мед. журнал*. 2003;3:195.
13. Невзорова ТГ. Хронические вирусные гепатиты В и С у беременных: клинико-лабораторная диагностика с учётом состояния антиоксидантной защиты. Особенности течения беременности и родов: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург. 2003;22.

14. Погодина ОВ. Клинико-иммунологическая характеристика хронических гепатитов В и С и оценка эффективности их лечения у детей: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Челябинск, 2007;23.
15. Семина СВ. Диагностика HCV-инфекции у детей от женщин с циркуляцией анти- HCV: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 2004;19.
16. Учайкин ВФ, Чуелов СБ. Вирусные гепатиты у детей: от прошлого к настоящему. *Детские инфекции*. 2006;5(4):4-6.
17. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J. Hepatol*. 2005;43(3):515-25.
18. Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;2(3):160-7.
19. Thorne C, Newell ML. HIV. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;12(3):174-81.
20. Elefsiniotis I, Glynou I, Zorou I, et al. Surveillance for hepatitis B virus infection in pregnant women in Greece show high rates of chronic infection among immigrants and low vaccination-induced protection rates: preliminary results of a single center study. *Euro Surveill*. 2009;14(9):192-232.

Corresponding author

Jamila Asif Jarrakhova, *Newborn Specialist*

Delivery unit, Clinical medical centre

1, Mir-Qasimova Street

Baku, 1000, Azerbaijan

Telephone: +994 50 265 72 83 mobile

E-mail : nauchnaya@rambler.ru

Manuscript received May 01, 2010; revised manuscript June 19, 2010

Profilaxia deficitului de fier în timpul sarcinii

M. Aldiabat, I. Peltec

Catedra de Obstetrică și Ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Iron Deficiency Prophylaxis during Pregnancy

Iron deficiency represents a serious problem for world population health. Iron deficient anemia is the most common pathology that develops during pregnancy, and by OMS data in some countries has an incidence of 80%. Since the 1870s there have been discussions about the necessity of iron administration for prophylaxis in pregnant women without anemia. Our studies showed that pregnant women with iron levels higher than 60 mcg/ml at the beginning of pregnancy didn't develop anemia. In case of iron levels lower than 60 mcg/ml, pregnant women who didn't receive iron supplementation developed anemia in 41.7% cases and sideropenia in 50.8% cases. At the same time, pregnant women with iron levels lower than 60 mcg/ml who received daily 200 mg of elementary iron didn't develop anemia. There are 5 criteria that support the routine administration of 200 mg of elementary iron beginning in the 12-14 weeks of pregnancy: 1. High incidence of sideropenia and iron deficient anemia in pregnant women; 2. Negative influence of iron deficiency on the mother's and newborn's health; 3. The efficiency of supplementary iron administration (pregnant women who received iron didn't develop sideropenia or anemia by the end of pregnancy); 4. Safety (the positive effect is predominant on side effects); 5. The compliance (to obtain the expected positive effects the administration of a sufficient doze of iron during pregnancy is necessary).

Key words: iron deficiency, anemia hypochromic, pregnancy complications hematologic, newborn.

Профилактика дефицита железа во время беременности

Дефицит железа является актуальной проблемой для здоровья населения всего земного шара. Железодефицитная анемия – это наиболее часто встречающаяся патология во время беременности, достигающая, по оценкам ВОЗ, в некоторых странах до 80%. С начала 70-х годов прошлого века ведутся дискуссии о целесообразности назначения препаратов элементарного железа с профилактической целью неанемизированным беременным. В ходе проведенного нами исследования было установлено, что у беременных женщин, имеющих в начале беременности уровень сывороточного железа больше 60 мкг/л, железодефицитная анемия не развилась. При уровне железа менее 60 мкг/л у беременных женщин, которые не принимали препараты железа, в 41,7% случаев развилась железодефицитная анемия, а в 50,8% - дефицит железа. В то же время, у беременных женщин с уровнем железа менее 60 мкг/л, которые принимали по 200 мг элементарного железа, анемия не развилась. Существуют пять предпосылок, которые аргументируют рутинное назначение 200 мг элементарного железа, начиная с 12-14 недели беременности: 1. Высокая заболеваемость железодефицитом/железодефицитной анемией у беременных женщин; 2. Отрицательное влияние недостатка железа на здоровье матери и новорожденного; 3. Эффективность дополнительного приема препаратов железа (к концу беременности у женщин из группы с применением препаратов железа не развились дефицит железа и железодефицитная анемия); 4. Безопасность (положительный эффект превалирует над побочными реакциями, возникающими при дополнительном приеме препаратов железа); 5. Комплиантность (необходимо, чтобы беременная женщина принимала достаточное количество железа во время беременности для достижения предлагаемых положительных эффектов).

Ключевые слова: дефицит железа, железодефицитная анемия, беременности осложнения гематологические, новорожденный.

„Sanguis vita vitae” – spuneau romanii, fraza aceasta laco-nică expunea importanța acestei materii pentru menținerea vieții. Acest postulat este extrem de important în special

pentru viața intrauterină, când produsul de concepție este absolut dependent de sângele matern. Din aceasta reiese, că orice modificare cantitativă sau calitativă a componente-

lor sangvine joacă un rol important în dezvoltarea sarcinii. Dereglările pot avea un caracter tranzitoriu, funcțional, dar când acestea persistă mult timp, pot influența negativ asupra organismului matern și cel al fătului.

Beard J, Stoltzfus R [1] relatează, că deficitul de fier afectează 20-50% din populația de pe glob. Gabbe [2] atestă că această patologie în structura morbidității obstetricale constituie circa 40-50%. Pitkin RM [3] evidențiază, că în structura anemiei în timpul sarcinii, anemiei induse de deficitul de fier îi revine locul întâi, constituind 75%. DeMaeyer EM, Adiels-Tegman M. constată, că în funcție de regiunea geografică, nivelul cultural și starea socio-economică, după datele Organizației Mondiale a Sănătății, frecvența anemiilor fierodeficitare la gravide în țările dezvoltate este de 8 - 20%, în țările slab dezvoltate atinge nivelul de 80% și are tendința spre majorare [4]. În ultimele decenii (din anul 1985) interesul cercetătorilor a evoluat de la anemia fierodeficitară spre deficitul de fier cu sau fără anemie. Totuși problemele ce țin de deficitul de fier în timpul sarcinii nu sunt rezolvate pe deplin.

Din anii șaptezeci ai secolului trecut și până în prezent continuă discuțiile privind necesitatea administrării fierului suplimentar la gravidele nonanemice. Bazându-se pe dependența invers proporțională între nivelul hemoglobinei materne și masei ponderale a nou-născutului, unii obstetricieni consideră că deficitul de fier gestațional este un fenomen fiziologic, argumentând astfel atitudinea negativă pentru administrarea fierului în timpul sarcinii [5, 6]. Dacă acest argument ar fi corect, atunci utilizarea preparatelor de fier ar trebui să ducă la creșterea frecvenței complicațiilor perinatale și a numărului copiilor subponderali. Studiile placebo controlate, efectuate în țările slab dezvoltate, nu au demonstrat efectul negativ al administrării preparatelor de fier [7]. Mai mult ca atât, multe studii randomizate au demonstrat că administrarea profilactică a preparatelor de fier duce la diminuarea dramatică a prevalenței anemiei fierodeficitare în timpul sarcinii și după naștere. La copiii născuți de femei care au primit preparate de fier, a fost înregistrată creșterea nivelului feritinei serice, lungimii corporale și valorii notei Apgar [8].

Adeptii administrării profilactice a fierului în timpul sarcinii consideră, că este dificil de a satisface necesitățile crescute în fier pe contul alimentar, mai ales când rezervele de fier sunt mici sau în general sunt absente, chiar în primul trimestru al sarcinii [11]. Este important de amintit că scopul suplimentării cu fier în timpul sarcinii nu constă în creșterea sau menținerea concentrației normale a hemoglobinei materne. Suplimentarea maternă cu preparate de fier prevede profilaxia dezvoltării deficitului de fier la gravidă, ceea ce nu este indiferent pentru ea.

Un alt argument pentru folosirea suplimentară a fierului este faptul că fierodeficiența mărește riscul nașterii premature și aducerea pe lume a unui făt cu o masă subponderală [11]. Pe lângă aceasta, copiii subponderali sau prematuri au un depozit de fier mic, care influențează negativ dezvoltarea mintală și motorie [12]. Administrarea suplimentului de fier în timpul sarcinii este recomandată de OMS și UNICEF [13].

Baza de date Cochrane conține multiple studii controlate ale suplimentării de fier în timpul sarcinii. Toate studiile au demonstrat, că la gravidele tratate cu preparate de fier în timpul sarcinii nivelul feritinei serice a fost semnificativ mai mare, în comparație cu cele, care au administrat placebo [7, 10, 13]. Romslo et al [13] a demonstrat, că la gravidele care nu au avut anemie la începutul sarcinii și nu au utilizat fier suplimentar a scăzut semnificativ concentrația hemoglobinei, nivelul fierului seric și feritinei serice la momentul nașterii, pe când aceste modificări nu au fost evidențiate la gravidele, care au utilizat fier suplimentar. Mahomed în revista sistematică a literaturii a evaluat 20 de trialuri randomizate controlate. Gravidele cu hemoglobina > 100 g/l la 28 săptămâni de gestație au administrat fier, placebo sau nu au folosit nimic. Suplimentarea de rutină a asigurat menținerea sau chiar și creșterea nivelului de feritină serică, care a fost mai mare de 10 μg/l (Peto OR 0.12, 95% CI 0.08 - 0.17), inducând reducerea substanțială a numărului de gravide cu hemoglobina mai mică de 100 g/l sau 105 g/l la sfârșitul sarcinii (Peto OR 0.15, 95% CI 0.11 - 0.20). Există evidențe privind impactul pozitiv al stării adecvate a depozitului de fier matern [10] asupra depozitului de fier neonatal [13]. Gravidele care prezintă deficit de fier mai des nasc copii, care prezintă deficit de fier, dar această discrepanță nu poate fi evidențiată la momentul nașterii. Starea depozitului de fier a fost mai favorabilă la copiii în vârstă de 8 săptămâni și, mai ales, de 6 luni născuți de mame suplimentate cu fier. Acest fapt este explicat prin aceea, că o parte a fierului depozitat la făt și nou-născut se găsește în eritrocite și abia mai târziu, pe parcursul dezvoltării, se localizează în macrofagi [14]. Determinarea feritinei eritrocitare ar fi un test mult mai util pentru evaluarea stării depozitului la nou-născuți. Bazându-se pe evidențe existente, este rezonabil de postulat, că suplimentarea cu fier duce la creșterea rezervelor de fier la nou-născuți și previne apariția deficitului de fier la copiii sub un an de viață și la mame după naștere [15].

În prezent există două strategii ale suplimentării cu fier în scop profilactic: selectivă, care include numai gravide cu depozit de fier sărac și de rutină, conform căreia suplimentul de fier se folosește la toate gravidele de la prima vizită prenatală.

Argumentele „pro” și „contra” pentru folosirea de rutină a preparatelor de fier au un caracter preponderent teleologic decât rațional [16]. În primul rând este necesar de apreciat dacă administrarea fierului exercită sau nu un efect nefast asupra sarcinii.

Majoritatea obstetricienilor americani susțin necesitatea administrării de rutină a preparatelor de fier la gravidele non anemice, dar colegii lor din Marea Britanie și Europa consideră că mai acceptabilă este folosirea strategiei selective a profilaxiei [11]. Ghidul clinic al Centrului Național de Ocrotire a Sănătății Mamei și Copilului din Marea Britanie recomandă efectuarea screeningului anemiei în primul trimestru al sarcinii și la 28 săptămâni de gestație. Administrarea suplimentului de fier în timpul sarcinii este recomandată numai în caz de prezența anemiei fierodeficitare [17]. Ghidul de îngrijire

prenatală al Colegiului național de sănătate din Norvegia [18] recomandă aplicarea suplimentării selective cu fier, efectuată după nivelul feritinei serice, determinate până în săptămâna a 12-a de sarcină. Dacă feritina serică este mai mare de 60 µg/l, se consideră că suplimentarea nu este necesară, iar dacă nivelul feritinei serice variază între 20-60 µg/l, e necesară suplimentarea cu fier din săptămâna a 20-a de gestație. Când feritina serică este mai mică de 20 µg/l trebuie aplicat suplimentul de fier din a 12-14-a săptămână de gestație.

Recomandările pentru prevenirea și combaterea deficitului de fier în Statele Unite ale Americii (1998) sugerează necesitatea administrării suplimentului de fier la toate gravidele de la prima vizită prenatală [11]. Centrul de control și prevenire a maladiilor și Asociația dietetică americană recomandă suplimentarea zilnică cu 30-60 mg de fier elementar [19]. Colegiul American al obstetricienilor și ginecologilor [11] recomandă 30 mg de fier elementar pe zi în trimestrele doi și trei ale sarcinii la toate gravidele, fără a ține seama de starea depozitului de fier. Colegiul național de sănătate din Danemarca [20] recomandă administrarea de rutină cu scop profilactic a 60-70 mg de fier elementar la gravide, de la 20 săptămâni de gestație. Organizația Mondială a Sănătății recomandă 60 mg de fier pe zi în regiuni, unde prevalența deficitului de fier este mai mică de 20% și dublul acestei doze în regiuni, unde prevalența este mai mare de acest indice [21].

Multe controverse induc dozele de fier, necesare pentru suplimentarea în timpul sarcinii cu scop profilactic [7, 13]. Galan și al [7] raportează un efect pozitiv la administrarea a 40 mg de fier zilnic. Taylor și al [10] și Miliman au demonstrat, că suplimentul zilnic de 65 mg de fier în timpul sarcinii adecvat previne deficitul de fier la 80-90% din gravide și la toate gravidele previne dezvoltarea anemiei fierodeficitare. Unii autori recomandă suplimentarea zilnică cu fier la gravide în doze de 100-200 mg [13], argumentând necesitatea administrării dozelor mari cu efectele semnificative asupra indicilor hematologici. La administrarea acestor scheme, nivelul feritinei serice și al hemoglobinei la momentul nașterii ating nivelul acestor indici la femeile ne gravide [9].

În același timp, Sjöstedt și al [9] raportează, că creșterea maximă a hemoglobinei s-a obținut cu doza de 100 mg de fier. Din aceste motive, multe suplimente de fier destinate în special pentru gravide conțin 100 mg de fier elementar. Cu creșterea dozei fierului de la 40 mg/zi la 200 mg/zi în comparație cu tratamentul placebo, crește nivelul hemoglobinei, atingând valori maxime la administrarea dozelor de 200 mg [8, 13, 16].

Din datele expuse mai sus reiese, că eficiența suplimentării cu fier depinde de doza fierului administrat. Beneficii substanțiale au fost evidențiate numai cu suplimentare în doze mai mari de 91 mg pe zi. Efectul a fost mai important la gravidele cu nivelul inițial al hemoglobinei mai mic de 110 g/l. Durata tratamentului este mult influențată de dozele fierului administrat, dar totuși creșterea duratei suplimentării duce la diminuarea efectului. Se consideră că în cazul acesta crește numărul de efecte adverse, care influențează complianța gra-

videlor la tratament, provocând diminuarea efectului utilizării preparatelor de fier [6].

Extrem de importantă este ajustarea recomandărilor internaționale în condițiile țării noastre. Studiul Național de Nutriție în raportul final din 1996 prezintă, că prevalența anemiei fierodeficitare (hemoglobina mai mică de 120 g/l) la femei fertile din Republica Moldova este de 19,7% [22]. Centrul Științifico-Practic Sănătate Publică și Management Sanitar în raportul Sănătatea publică în Moldova atestă, că nivelul anemiei fierodeficitare la gravide în R Moldova a crescut de la 34,1% în anul 1993 până la 50,1% în anul 2005 [22].

Recomandările referitoare la suplimentarea cu fier în timpul sarcinii în diferite surse naționale sunt destul de contradictorii. Ghidul A și B Național de Perinatologie recomandă tuturor gravidelor suplimentarea universală cu fier, fără a ține cont de nivelul hemoglobinei în doza de 12,5 mg/24 ore [22]. Compendiul de pregătire psiho-emotională a gravidei și membrilor familiei ei susține recomandările Ghidului național [23]. În manualul Oficiului european regional al OMS, destinat Republicii Moldova „Основная дородовая, перинатальная и постнатальная помощь” este recomandată administrarea preparatelor de fier cu scop profilactic în doza de 60 mg, de două ori pe zi, nu mai puțin de 90 zile consecutive, sau cum este indicat în recomandările naționale [21]. Ghidul practic în asistența antenatală pentru medicii de familie pentru prevenirea anemiei recomandă 60 mg de fier elementar, iar în caz de anemie – 120 mg [24]. Corcimaru I în recomandările metodice «Anemiile la gravide» consideră, că «deoarece deficitul de fier la gravide este foarte frecvent, depășește 70% din numărul total de gravide, se recomandă începând cu săptămâna a 12-14 a gravidității de indicat la toate gravidele preparate de fier în doză curativă (2 tablete – 200 mg de fier elementar pe zi) pe tot parcursul sarcinii, care trebuie prelungite câte 1 pastilă o dată pe zi încă 6 luni după naștere».

Un studiu efectuat de noi a evidențiat, că gravidele cu nivelul feritinei serice mai înalt de 60 µg/l la începutul sarcinii, fără utilizarea pe parcursul perioadei de gestație a preparatelor de fier, nu s-a anemizat, însă feritina serică la naștere s-a redus de 2 ori (de la 69,3 ± 5,5 până la 30,5 ± 5,2). În valori ale feritinei serice mai joase de 60 µg/l, anemie la naștere s-a înregistrat la 50% de gravide, iar feritina serică s-a micșorat către săptămâna a 28-a de la 50,6 ± 6,9 până la 18,8 ± 5,3 µg/l, la sfârșitul sarcinii constituind 11,4 ± 2,5, ceea ce argumentează necesitatea administrării preparatelor de fier la toate gravidele. La sfârșitul sarcinii la gravidele din lotul cu administrarea preparatelor de fier nu s-a dezvoltat nici deficit de fier și nici anemie fierodeficitară, pe când la 41,7% din gravidele fără utilizarea fierului la naștere s-a înregistrat anemie fierodeficitară, iar deficit de fier s-a evidențiat în 50,8% cazuri.

Studierea comparativă a eficacității preparatelor de fier în doza de 100 mg/zi și 200 mg/zi a demonstrat, că nivelul feritinei serice s-a menținut la un nivel mai înalt la doza de 200 mg/zi de fier elementar. La aceste gravide conținutul hemoglobinei a fost în limite normale până la naștere, pe când la doza de 100 mg/zi la 3,2% de gravide s-a dezvoltat anemie. La

administrarea a 100 mg/zi de fier, feritina serică la începutul sarcinii a constituit $46,7 \pm 20$, la 28 – 32 săptămâni $28,2 \pm 11$, la naștere $33,4 \pm 9,8$, pe când la utilizarea a 200 mg/zi de fier la aceleași termene de gestație feritina serică a constituit respectiv 44 ± 17 , 46 ± 15 , $50 \pm 14,7$.

Concluzie

În rezultatul reviuului de literatură în problema dată, constatăm argumentată administrarea de rutină a 200mg de fier elementar la toate gravidele, începând cu săptămânile 12-14 de gestație.

Bibliografie

1. Beard J, Stoltzfus R. Iron deficiency anemia: reexamining the nature and magnitude of the public health problem. *J Nutr.* 2001;131:563S.
2. Gabbe EE. Iron deficiency anemia. In: *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies.* 3-rd edition. *Churchill Livingstone.* 1996;1176-1177.
3. Pitkin RM. Nutritional influences during pregnancy. *Med Clin North Am.* 1977;61:3.
4. DeMaeyer EM, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Sta.* 1985;38:302.
5. Larrabee KD, Monga M. Women with sickle cell trait are at increased risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:425.
6. Sloan Nancy L, Jordan Elizabeth, Winikoff D, et al. Effects of Iron Supplementation on Maternal Hematologic Status in Pregnancy. *Am J Public Health.* 2002;92(2):288-293.
7. Galan P, Wainer R, De Benaze C, et al. Prevention de l'anemie ferriprive au cours de la grossesse: effet de la supplementation precoce en fer. In: Herberg S, Galan P, Dupin H. (eds). *Recent knowledge on iron and folate deficiencies in the World.* Paris: *INSERM.* 1990;615-21.
8. Fleming AF, Martin JD, Hahnel R, et al. Effects of iron and folic acid antenatal supplementats on maternal haematology and fetal wellbeing. *Med J Austr.* 1974;2:429-36.
9. Sjöstedt JE, Manner P, Nummi S, et al. Oral iron prophylaxis during pregnancy: a comparative study of different dosage regimens. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;(Suppl. 60):3-9.
10. Taylor DJ, Mallen C, McDougall N, et al. Effect of iron supplementation on serum ferritin levels during and after pregnancy. *Br J Obstet Gynecol.* 1982;89:1011-17.
11. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. The Centers for Disease Control and Prevention. LA: ENG SO. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998;3;47(RR-3):1-29.
12. Cuervo LG, Mahomed K. Treatments for iron deficiency anaemia during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001;(2).
13. Romslo I, Haram K, Sagen N, et al. Iron requirement in normal pregnancy as assessed by serum ferritin, serum transferrin saturation and erythrocyte protoporphyrin determinations. *Br J Obstet Gynecol.* 1983;90:101-107.
14. Tchernia G, Archambeaud MP, Yvart J, et al. Erythrocyte ferritin in human neonates: maternofetal iron kinetics revisited. *Clin Lab Haematol.* 1996;18:147-53.
15. Blot I, Diallo D, Tchernia G. Iron deficiency in pregnancy: effects on the newborn. *Curr Opin Hematol.* 1999;6:65-70.
16. Potter L, Wright S, Berrio D, et al. Oral contraceptive compliance in rural Colombia: knowledge of users and providers. *Int Fam Plann Perspect.* 1988;14(1):27-31.
17. Screening for haematological conditions. In *Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman.* National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. London. 2003;67-68.
18. Norwegian National Board of Health. Guidelines for maternal welfare in primary health care. *Veiledningsserie.* 1995;5:48-50.
19. Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112:440.
20. Danish National Board of Health. Recommendations about iron supplementation during pregnancy. *Ugesks Laeger.* 1992;154:3445.
21. ВОЗ. Европейское региональное бюро. „Основная дородовая, перинатальная и постнатальная помощь”. 2001; Модуль 7,5.
22. Centrul Științific - Practic Sănătate Publică și Management Sanitar. Sănătatea publică în Moldova Chișinău. 2005;23.
23. Pregătirea psiho - emotională a gravidei și membrilor familiei ei. ICȘDOSM și C – UNICEF. Compendiu. 2003;36.
24. Friptu V, Stratulat P, Buzdugan T, et al. Protocol de profilaxie și tratament al anemiei în sarcină. În: Ghid practic în asistența antenatală pentru medici de familie. Chișinău, 2006;67-70.

Corresponding author

Mohammad Aldiabat, doctorand
Catedra de Obstetrică și Ginecologie
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Melestiu, 20
Telefon: 541233, 274080
E-mail: dr.diaabat@yahoo.com

Manuscript received April 29, 2010; revised manuscript June 19, 2010



ANNIVERSARIES



La 27 mai 2010 s-au împlinit 70 de ani din ziua nașterii dnei Galina Rusu, șefa catedrei Boli infecțioase la copii, USMF „Nicolae Testemițanu”, doctor în medicină, conferențiar universitar, specialist principal în domeniu al MS RM.

Dna Galina Rusu s-a născut într-un obișnuit sat moldav, Olișcani, Șoldănești, într-o familie de oameni onești și harnici. După absolvirea școlii de șapte ani din satul natal și-a continuat studiile în școala medie nr. 1 din or. Rezina. A trecut onorabil barierele admiterii la ISMC, la Facultatea Pediatrie. În 1962 a absolvit facultatea și startul în profesie și l-a luat la spitalul de circumscripție din satul Târnova, Dondușeni, unde a activat în calitate de șef secție Boli Infecțioase, mai mult de șapte ani. Apreciată ca o specialistă de înaltă valoare, se bucură de o mare popularitate în sat și în raion.

Anul 1969 a fost un an de răscruce pentru destinul profesional al dumneaei – a fost transferată cu serviciul în capitală, la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, catedra Boli infecțioase la copii, unde activează până astăzi – inițial, ca asistentă a dnei profesor Valentina Halitov, apoi conferențiar (1982-1991), iar din 1991 – șef catedră.

Munca științifică, munca pedagogică și munca în clinică – toate s-au suprapus și completat. Face doctoratul fără frecvență la aceeași catedră, în 1977 susține teza de doctor în medicină la Institutul de Epidemiologie din or. Moscova.

Destinul dumneaei este destinul unui cadru universitar obișnuit, care printr-un mare efort și talent profesional, prin demnitate și perseverență, a știut să se manifeste și să se afirme. Este un diagnostician excelent, dispune de cunoștințe profunde, clinician cu gândire clinică perfectă, cu multă generozitate își împărtășește colegilor bogata experiență acumulată.

Este autor și coautor a peste o sută șaptezeci de lucrări științifice, inclusiv un manual, 2 monografii, 4 ghiduri, 2 culegeri de teste, 12 protocoale clinice naționale, 9 protocoale pentru medicina de familie etc. A participat activ la implementarea Programelor OMS. A fost conducător a două teze de doctorat. În prezent, împreună cu colaboratorii catedrei studiază infecțiile herpetice: *Herpes simplex* 1,2, mononucleoza infecțioasă, infecția cu citomegalovirus, larg răspândite în republică.

De o rezonanță deosebită este și activitatea-i pedagogică, în care a reușit să se manifeste. Pe lângă prelegeri și lecțiile practice cu studenții, dna Galina Rusu a ținut în repetate rânduri cursuri pentru medicii de boli infecțioase și pediatri, a pregătit medici secundari și rezidenți, medici de familie, neuropediatri în problemele patologiei infecțioase la copii.

Dna Galina Rusu, în calitate de specialist principal în domeniu al MS RM, de circa 20 de ani consultă copii în instituțiile medicale din republică, inclusiv pe linia Aviasan, ia parte la elaborarea programelor naționale de imunizări, de eradicare a poliomielitei, de combatere a hepatitelor virale B, C, D, a bolilor diareice acute, de eliminare a rubeolei etc. A contribuit la stingerea diverselor focare de infecții (febră tifoidă, toxiinfecții alimentare, poliomielită, infecții meningococice, etc.). Activează în cadrul programelor de profilaxie și tratament al infecțiilor HIV la copii.

Dna Galina Rusu pe parcursul întregii sale activități a fost preocupată de educația tineretului, fiind aleasă în repetate rânduri în organele de conducere ale organizațiilor obștești.

Pentru munca asiduă și talent profesional și managerial a fost decorată cu mai multe Diplome de onoare ale Legislativului, cu medalia OMS „Pentru eradicarea poliomielitei”, cu ordinul „Gloria Muncii”. I s-a conferit titlul onorific „Om Emerit”.

Dna Galina Rusu – personalitate energică cu un echilibru sufletesc perfect, inteligentă, calmă, binevoitoare, săritoare la nevoie, devotată profesiei alese.

Vă urăm sănătate, noi cuceriri în opera de instruire, tratament și cercetare. La mulți ani!

Cu profund respect, colectivul catedrei Boli infecțioase la copii, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Ludmila Serbenco, dr., conferențiar
 Șef de studii, catedra Boli infecțioase la copii
 USMF „Nicolae Testemițanu”



Pe parcursul carierei sale profesionale, profesorul Petru Bujor a desfășurat o vastă activitate științifico-practică și didactică, reușind să atingă diverse performanțe în domeniul chirurgiei, contribuind considerabil la dezvoltarea științei medicale autohtone, precum și la formarea și pregătirea cadrelor medicale tinere la un nivel european.

S-a născut la 20 iunie 1950, în comuna Ocolina, raionul Soroca. Între anii 1957-1967 este elev al școlii medii generale din comuna Ocolina.

Anume în acești ani își determină ferm opțiunea profesională, legându-și destinul de medicină. În anul 1967 își continuă studiile la Colegiul de Medicină din Soroca, pe care îl absolveste cu mențiune în 1970. Fiind repartizat în comuna Ciripcău, raionul Florești, își începe activitatea în calitate de felcer cu multă străduință și abnegație. În 1972 decide să-și continue studiile la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Anume în anii de studenție participă la cercul de chirurgie și ia decizia de a deveni chirurg.

După absolvirea Universității în 1978, urmează un an de internatură, după care este repartizat și angajat la Spitalul Clinic Republican, unde își continuă activitatea în calitate de chirurg-endoscopist.

Din 1986 până în anul 1990 este doctorand la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, la catedra Chirurgie de facultate sub conducerea vestitului

chirurg Anton Spânu. Susține teza de doctor în medicină în 1991 și este angajat în funcție de asistent la catedră. În 1996 Petru Bujor este numit în funcția de Conferențiar universitar la catedra chirurgie.

În acest timp în centrul activității profesionale rămâne a fi cercetarea științifică, care este consacrată „Boli ulceroase duodenale”. Sute de bolnavi tratați și salvați de la moarte, acesta este rodul activității practice în acest domeniu.

Rezultatele științifice obținute sunt reflectate în mai multe lucrări publicate și apreciate atât în Republica Moldova, cât și peste hotarele ei.

În anul 2001 în or. Moscova susține teza de doctor habilitat în medicină, intitulată „Aspectul chirurgical al ulcerului postbulbar duodenal”. În 2009 i se conferă titlul de profesor universitar la catedra Chirurgie nr. 2, unde își continuă activitatea până în prezent. Chirurgia digestivă permanent s-a aflat în vizorul profesorului Petru Bujor. Mai mult de 20 de ani participă activ la pregătirea cadrelor medicale tinere. A publicat peste 150 de lucrări științifice și metodice publicate în edițiile științifice periodice din țară și de peste hotare, care includ 6 monografii, articole științifice, teze ale rapoartelor științifice, elaborări metodico-științifice cât și metodico-didactice. Este autorul a 6 brevete de inovator.

Despre valoroasele realizări științifice ale domnului Petru Bujor, despre calitățile domniei sale ca specialist se poate vorbi la infinit, deoarece contribuția sa la dezvoltarea științei și învățământului universitar autohton este incontestabilă.

Cu ocazia acestui remarcabil jubileu, toți colegii și numeroși discipoli îi urează multă sănătate, succese remarcabile în domeniul chirurgiei, viață lungă, noi realizări.

La mulți ani, domnule Petru Bujor!

Vladimir Hotineanu, dr. h., profesor
Om emerit, laureat al Premiului de Stat
Ministrul Sănătății al Republicii Moldova
Șef catedră Chirurgie nr. 2
USMF „Nicolae Testemițanu”



ÎM KABION-MEDICAL SRL

2004, R. Moldova, mun. Chişinău
bd. Stefan cel Mare, 182, of. 109
tel/fax +37322 29 57 56 (serv.)
tel/fax +37322 22 19 66 (serv.)
E-mail: kabionmedical@mail.ru

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

- ☛ Лабораторное оборудование и комплектующие
- ☛ Оборудование для ЛОР кабинетов
- ☛ Лазерное оборудование для хирургии и терапии
- ☛ Компьютерные томографы, литотриптеры, рентген - аппараты
- ☛ Наркозно-дыхательное оборудование
- ☛ Оборудование для интенсивной терапии и реанимации
- ☛ Физиотерапевтическое оборудование

НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ

- ☛ Проектирование и оснащение лабораторий: КДЛ, IVF, PCR, цитогенетических, и иммунологических.
- ☛ Оснащение рабочих мест специалистов: реаниматологов, хирургов, ЛОР, лаборантов, рентгенологов
- ☛ Обучение и методологическая поддержка специалистов.



Ion Motânga

În cei 65 de ani de existență, circa 37 de mii de medici și farmaciști au absolvit Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, majoritatea dintre ei îndeplinind cu cinste misiunea, acordând servicii medicale, fiind responsabili de starea de sănătate a populației. O bună parte dintre ei s-au manifestat ca specialiști de înaltă competență, au dus faima Universității noastre peste hotarele Moldovei. Alții după absolvirea doctoratului în centre științifice din Rusia au demonstrat un nivel înalt de pregătire și li s-a propus să-și prelungească activitatea de cercetare în aceste instituții.

Printre ei a fost și Ion Motânga, absolventul facultății Stomatologie (1968), care spre marele nostru regret s-a stins din viață la 24 februarie 2009.

Ion Motânga s-a născut la 8 octombrie 1941, în orașelul Grigoriopol. Mama Alexandra a lucrat toată viața infirmieră la spitalul raional. Tatăl Andrei a meșterit mai mult prin atelier la brigada de tractoare. În 1960 a absolvit Colegiul de Medicină din Tiraspol, iar în 1963 ia admiterea la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău.

În anul 1973 Institutul de Stat de Medicină din Chișinău l-a recomandat pe Ion Motângă pentru a-și aprofunda studiile în doctorat la catedra de Medicină Socială și Organizarea Ocrotirii Sănătății a Institutului Central de Perfecționare a Medicilor. În acea perioadă catedra era condusă de patriarhul medicinei sociale din Uniunea Sovietică, academicianul Nicolae Vinogradov. Era foarte greu, dar în același timp onorabil să-ți faci studiile sub îndrumarea acestei marcante personalități. Pentru rezultatele deosebite în știință și activitate fructuoasă în viața institutului, în 1976 i s-a acordat bursa leninistă, care pe atunci era cea mai prestigioasă pentru studenți și doctoranzi. După absolvire, la propunerea academicianului Vinogradov, Ion Motânga a fost angajat la catedră în calitate de cercetător științific, ulterior în calitate de asistent. În 1977 susține cu succes teza de doctor în medicină.

După decesul academicianului Vinogradov, Ion Motânga construiește relații de colaborare și prietenie cu academicianul Iurii Lisițan, care se prelungesc până la sfârșitul vieții. Sub îndrumarea academicianului Lisițan susține în 1990 teza de doctor habilitat în medicină.

Peste 5 ani rectoratul îi propune să creeze în cadrul institutului o nouă catedră: Filozofia și Modul Sănătos de viață. Disciplina Filozofie era preconizată pentru doctoranzii din instituțiile de cercetări științifice în domeniul medicinei. A elaborat un program special de instruire a medicilor. În cadrul catedrei, profesorul Ion Motânga a dat dovadă de apțiitudini și calități de pedagog, a organizat procesul didactic la un înalt nivel. Lecțiile ținute de domnia sa erau înalt apreciate de medicii-cursanți.

Pe parcursul activității sale, profesorul Ion Motânga în permanență s-a ocupat și cu știința. A publicat peste 200 de lucrări științifice, inclusiv 4 monografii, 2 manuale, peste 10 îndrumări metodice. A participat la multiple foruri științifice din Rusia și de peste hotare. Era recunoscut ca specialist notoriu în promovarea modului sănătos de viață. În toamna anului 2009, Ministerul Sănătății și Protecției Sociale din Rusia i-a poruncit să elaboreze un proiect, care a fost visul lui de mai mulți ani.

Ion Motânga, în calitate de conducător științific, a pregătit 7 doctori în științe în domeniul respectiv.

Ion Motânga a fost un om cumsecade, bun la suflet, un prieten devotat, sincer și deschis cu cei apropiați. Ținea foarte mult la tinerii doctoranzi și secundari clinici, acorda toată susținerea medicilor care veneau din Moldova la studii în Moscova. În calitate de membru, apoi secretar științific al Consiliului Științific Specializat a promovat mai multe persoane, care au obținut grade științifice. Profesorul Nicolae Testemițanu permanent îl numea „reprezentant al medicinei moldave în Moscova”. Pe parcurs a întreținut relații de colaborare cu Institutul (Universitatea) de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Chișinău și mai ales cu unii șefi de catedră, cum ar fi: Nicolae Testemițanu, Vladimir Cant, Ion Prisăcari, Gheorghe Ghidirim, Leonid Cobălean-schi, Eugen Gladun, Eugen Popușoi, Constantin Ețco și alții.

Considerăm că personalitatea profesorului Ion Motânga face parte dintre cei mai proeminenți absolvenți ai Universității noastre, care va servi drept exemplu de urmat pentru absolvenți și tinerii savanți.

Ion Ababii, dr. h, profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”

GHID PENTRU AUTORI

* **Articolele vor fi prezentate în** formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5 și cu marginile 2 cm.

* **Articolele** se publică în limba prezentată.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

1. **Foaia de titlu** va conține prenumele și numele autorilor, titlul/gradul științific, instituția, numărul de telefon, adresa electronică.

2. **Rezumatele** vor fi prezentate consecutiv, inclusiv 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.

Atriclele de sinteză nu vor depăși 20 de pagini, bibliografia până la 20 surse.

4. **Tabelele și figurile** să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile color se vor publica din sursele autorului.

5. **Bibliografia** în ordinea referinței în text, care va corespunde cerințelor International Committee of Medical Journal Editors pentru publicațiile medico-biologice.

* **Lucrările vor fi prezentate** în 3 exemplare și pe suport electronic.

* **Scrisoarea de însoțire.** Articolele vor fi însoțite de o scrisoare în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr.h., prof., din partea autorului, responsabil pentru corespondență.

Scrisoarea va confirma, că toți autorii sunt de acord cu conținutul și, că articolul dat nu a fost publicat anterior.

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

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ

* **Статью печатают** на бумаге формата А4, через 1,5 интервала, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, в Microsoft Word.

* **Статьи** публикуются на языке оригинала.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. **Титульный лист** включает имя и фамилию авторов, их степени и звания, название учреждения, из которого работа выходит, номер телефона, электронный адрес.

2. **Рефераты** печатают, начиная на титульном. 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 статьи не должны превышать 20 страниц и включать более 20 источников.

4. **Таблицы и рисунки** нумеруют и сопровождают пояснениями. Цветные фото печатаются из средств авторов.

5. **Список литературы** печатают в порядке появления в тексте ссылок и в соответствии с требованиями, предъявляемыми к медико-биологическим статьям Международным комитетом издателей медицинских журналов.

* **Статью подают** в 3-х экземплярах и в электронной форме.

* **Сопроводительное письмо.** Статью сопровождают письмом от имени автора, ответственного за переписку на имя главного редактора, д.м.н., проф. Б. М. Топор. Письмо должно также содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием и представленные материалы прежде не публиковались.

Пр. Стефана Великого, 192,
MD-2004 Кишинёв,
Республика Молдова
Телефон: (+37322) 222715
Факс: (+37322) 295384
www.usmf.md
e-mail: curiermed@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 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

* **Articles** are published in the original language.

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, phone number, e-mail.

2. **The abstract** should be of 8-12 lines in the original language and in English. It 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.

Review articles must not exceed 20 pages or contain more than 20 references.

4. **Tables and figures** type, numbering consecutively with explanatory matter.

Color illustration will be reproduced at the Author's expense.

5. **References** are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in superscript at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in International Committee of Medical Journal Editors requirements for manuscripts submitted to biomedical articles.

* **Submit three hard copies of article and one electronic copy.**

* **Cover letter** must be written to Editor-in-Chief Boris Topor, M.D., Ph.D., Professor, from the author who is responsible for correspondence. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

192, Bd. Stefan cel Mare
Chisinau, MD-2004,
Republic of Moldova, Europe
Telephone: (+37322) 222715
Fax: (+37322) 295384
www.usmf.md
e-mail: curiermed@usmf.md