

**ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI  
INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ȘI SANOCREATOLOGIE  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**Cu titlu de manuscris  
C.Z.U: 612.17- 053.2**

**GROSU VICTORIA**

**IMPACTUL DISFUNȚIILOR CRONICE ALE MIOCARDULUI  
ASUPRA STĂRII FIZIOLOGICE  
INTEGRALE A CORDULUI ȘI METABOLISMULUI  
ORGANISMULUI**

**165.01 - FIZIOLOGIA OMULUI ȘI ANIMALELOR**

**Autoreferatul  
tezei de doctor habilitat în științe biologice**

**CHIȘINĂU, 2015**

Teza a fost elaborată în laboratoarele: „Fiziologia stresului, adaptării și sanocreatologie generală” al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM, de Pediatrie și de Perinatologie al IMSP Institutul Mamei și Copilului

**Consultanți științifici:**

**FURDUI Teodor**, doctor habilitat în științe biologice, profesor universitar, academician al AȘM, Om Emerit,

**STRATULAT Petru** doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Referenți oficiali:**

**CRIVOI Aurelia**, doctor habilitat în științe biologice, profesor universitar, Om Emerit

**VOVC Victor**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Om Emerit

**BRANIȘTE Teodor**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Componența Consiliului științific specializat:**

**LACUSTA Victor** președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM, Om Emerit

**ȘINCARENCO Irina** secretar științific, doctor în științe biologice

**LUTAN Vasile** doctor habilitat în științe biologice, profesor universitar

**VIȘNEVSCHII Anatolie** doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**MIHU Ion** doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**IVANOV Victoria** doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Susținerea tezei va avea loc la “26” mai 2015, ora 14.00 în cadrul ședinței Consiliului științific specializat DH 07.165.01- 02 de pe lângă Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM (Chișinău, MD 2004, str. Academiei 1) etajul 3, sala de conferințe.

Teza de doctor habilitat și autoreferatul pot fi consultate în Biblioteca Științifică Centrală „Andrei Lupan” a AȘM și pe site-ul [www.cnaa.md](http://www.cnaa.md)

Autoreferatul a fost expediat la “\_\_\_\_\_” aprilie 2015

**Secretar științific**

**al Consiliului științific specializat**

**ȘINCARENCO Irina**, doctor în științe biologice

**Consultanți științifici:**

**FURDUI Teodor**, doctor habilitat în științe biologice, profesor universitar, academician, Om Emerit

**STRATULAT Petru**

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Autor**

**GROSU Victoria**

© Grosu Victoria, 2015

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea temei.** În pofida realizărilor din domeniu în ultimii ani, ce vizează patogenia, managementul de diagnostic și tratament, insuficiența cardiacă cronică (ICC) continuă să dețină întâietatea în structura complicațiilor din afecțiunile cardiovasculare și rămâne actualmente una din cauzele principale de invalidizare a contingentului tânăr și a mortalității infantile, prezentând una din cele mai serioase probleme a sănătății publice. Actualmente, insuficiența cardiacă cronică, sindrom polietiologic este definită ca un proces dinamic în care își semnează contribuția modificările neuroendocrine, factorii hemodinamici, care aduc la remodelarea miocardului și alterarea funcționalității lui, modificări ale metabolismului și alți factori [1].

În prezent se consideră, că la vârsta de copil cauzele declanșării disfuncțiilor cronice ale miocardului pot fi atât cardiopatiile congenitale, cât și afecțiunile inflamatorii și idiopatice ale inimii, endocarditele bacteriene, miocarditele de origine reumatismală și infecțios-alergică, induse de diferiți agenți infecțioși bacterieni, virali (Coxsackievirus B3), cardiomiopatiile hipertrofice și dilatative, pericarditele, diverse valvulopatii, tulburări de ritm cardiac și de conducere, precum și hipertensiunea arterială. Studiile recente cu privire la incidența HTA în populația infantilă în România indică un nivel de până la 7,4% din 4000 de subiecți estimați în vârstele 3-17 ani [2]. Informațiile cu privire la incidența miocarditelor în Germania raportate pentru anul 2010 în populația cu vârstele 3-17 ani denotă un nivel de 4,8-5% și până la 12% la adolescenți și adulții tineri care au avut un stop cardiac subit [3]. În Canada miocarditele sunt cauza morții subite cardiace la 12% copii 3-17 ani [4]. Evident, că incidența progresivă, complexitatea tabloului clinic al insuficienței cardiace, plasează studierea acestei patologii printre primele locuri ale medicinei contemporane, ceea ce a și determinat actualitatea tezei.

### **Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.**

Realizările din ultimii 20 de ani care au înrolat procesele patogenice, diagnostice și terapeutice au evidențiat faptul, că disfuncțiile cronice ale miocardului continuă să reprezinte evenimentul final de evoluție ale oricărei maladii cardiovasculare. Cercetările acumulate au permis înțelegerea mai profundă a cauzelor de apariție, a modalităților de prevenire, diagnostic și tratament ale acestor patologii [5, 6]. Prevalența insuficienței cardiace cronice este în creștere în toată lumea, având un prognostic rezervat și reducând perspectiva supraviețuirii, alterând calitatea vieții, producând invaliditate și fiind asociată de morbiditate crescută. Mortalitatea globală este de 10% în primul an și de până la 50% în primii 5 ani [7]. Insuficiența cardiacă necesită spitalizări frecvente pentru

agravări, rezultând costuri foarte mari și consum enorm de resurse, ca urmare, insuficiența cardiacă este considerată ca una din cele mai costisitoare condiție cardiovasculară în diferite țări.

Evolutiv, disfuncțiile cronice ale miocardului se caracterizează nu doar prin modificări morfofuncționale, dar și prin tulburări metabolice astfel, încât estimarea dereglărilor biochimice, neurohormonale ce survin în cadrul declanșării lor pot avea o semnificație diagnostică. În postfața acestor constatări de decepție se anunță multe abordări nevalorificate în vederea perfectării conceptului etiopatogenic, a diagnosticului și în măsură importantă a tratamentului disfuncțiilor cronice ale miocardului.

Relatările studiilor din domeniu sunt contradictorii, referindu-se doar la unele dereglări ale proceselor metabolice în variabilele sindromului de ICC. Cuantificarea informației despre dinamismul proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor, ale modificărilor în metabolismul proteinelor, ale perturbărilor în statutul antioxidant, precum și ale modificărilor mediatorilor hormonal din sistemul renină-angiotensină-aldosteron și a celui simpato-adrenal s-a aflat la baza inițierii studiului dat și a permis aprofundarea cunoștințelor în patogenia disfuncțiilor cronice ale miocardului [8, 9]. În investigațiile date am încercat să elucidăm evoluția dereglărilor metabolice, caracterul lor în diverse combinații ale componentelor sale, cât și a fiecărei variabile în instalarea disfuncțiilor cronice ale miocardului integru.

Polimorfismul manifestărilor clinice la copii și adolescenți cauzează dificultăți în diagnosticul precoce ale disfuncțiilor cronice ale miocardului și în alegerea unui tratament patogenetic eficient. Aplicarea unor noi teste investigaționale și de laborator în studiul dat a contribuit la facilitarea diagnosticului precoce al disfuncțiilor cronice ale miocardului și a oferit posibilitatea asamblării unor viziuni noi în tratamentul sindromului de insuficiență cardiacă cronică, ceea ce a determinat actualitatea și importanța practică de necontestat a problemei abordate [10, 11, 12]. Tratamentul disfuncțiilor cronice ale miocardului a cunoscut în ultimele două decade progrese remarcabile [13]. Modularea hiperactivității sistemului renină-angiotensină-aldosteron (prin inhibitorii enzimei de conversie și/sau blocantele receptorilor angiotensinei, blocantele receptorilor de aldosteron prin spironolactonă și eplerenonă) și a celui simpato-adrenal prin  $\beta$ -adrenoblocante au avut un puternic impact asupra mortalității și morbidității la bolnavii cu ICC secundară hipertensiunii arteriale, miocarditelor [14, 15, 16].

Actualmente, abordul terapeutic al ICC la copii înrolează strategii definite cu certitudine în urma unui număr impunător de studii multicentrice randomizate placebo controlate care vizează influența diferitor remedii asupra indicilor de morbiditate, mortalitate și a ameliorării calității și prognosticului vieții pacienților [16, 17]. Opțiunile terapeutice poartă o distincție înaltă în funcție de

modulii patogenetici ai dezvoltării sindromului de ICC. În acest context merită atenție cele mai sugestive rezultate din cadrul opiniilor elucidate în trialurile de specialitate observate la copii [17, 18, 19]. Datorită dificultăților de specificare diagnostică a disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii în prezent nu există unanimitate în elaborarea opțiunilor de tratament ale acestei patologii. Astfel, evoluția viziunilor contemporane asupra patogeniei disfuncțiilor cronice ale miocardului a determinat, că modelul neurohormonal, acceptat actualmente, servește drept reper științific pentru elaborarea și aplicarea agenților terapeutici, capabili să influențeze activitatea sistemelor neurohormonale care au rolul principal în dezvoltarea patologiei. Progresele recente în terapia ICC și utilizarea judicioasă a mijloacelor actuale de tratament permite ameliorarea simptomelor și a calității vieții, stabilizare clinică de durată cu reducerea spitalizărilor și prelungirea supraviețuirii.

Utilizarea în tratamentul patogenetic al disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți a remediilor gen inhibitori ale enzimei de conversie a angiotensinei (Captopril, Enalapril) și ale inhibitorului receptorilor de aldosteron (Spironolacton) a determinat interesul nostru investigativ.

Aplicarea pe scară largă a mijloacelor moderne de diagnostic și tratament este, însă, rezervată, cum ar fi reducerea posibilităților tehnice precum și etice de investigații intervenționale în aprecierea stării miocardului la copii ca biopsia endomiocardică, coronaroangiografia, ventriculografia și rezonanța magnetică nucleară. În acest sens, implementarea în diagnosticul și tratamentul ICC a metodelor inofensive moderne la copii constituie primordiul în rezolvarea acestei probleme. Totuși, până la momentul actual există o multitudine de probleme puțin sau practic neelucidate în literatura de specialitate în ceea ce privește managementul clinco-diagnostic și conduita terapeutică în disfuncțiile cronice ale miocardului la copii.

Este insuficient studiat rolul biomarkerilor de leziune și hipoxie ale miocardului, ale enzimelor cardiospecifice, a indicilor metabolismului lipidic, a factorilor sistemului antioxidant, precum și importanța indicatorilor stresului oxidativ, a activității efectorilor sistemului simpato-adrenal în insuficiența cardiacă cronică la copii, ceea ce s-a aflat la baza inițierii acestui studiu.

Cele consemnate asupra situației ce implică domeniul cunoașterii cauzelor, patogeniei și modificărilor precoce în disfuncțiile cronice ale miocardului, implementările practice în domeniul tratamentului de suport al insuficienței cardiace cronice atestă despre existența mai multor divergențe de ordin conceptual, metodologic și curativ, care oferă loc multor căutări ulterioare și elaborări de tentă novatoare sub aspectul creării algoritmilor de conduită în managementul ICC secundare diferitor patologii cardiovasculare la copii și adolescenți.

Problema în cauză prezintă o importanță fiziologico-clinică în cardiologia pediatrică în

vederea elaborării unor programe ample de diagnostic, tratament și prognostic, care ne-a și motivat în formularea obiectivului investigațional de suport.

**Scopul studiului.** Estimarea evoluției disfuncțiilor cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale, precum și ale unor procese metabolice la copii și adolescenți, impactul lor asupra stării fiziologice integrale a cordului, aprecierea tratamentului conform ghidurilor europene și căile de corecție ale acestora.

**Obiectivele studiului:**

1. Estimarea particularităților manifestărilor clinico-paraclinice la copii și adolescenți cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale.

2. Evaluarea dinamicii manifestărilor simptomatologiei clinice și ale parametrilor paraclinici la copiii cu disfuncții cronice ale miocardului în funcție de tratament.

3. Analiza unor parametri biochimici la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale și aprecierea importanței lor informative diagnostice.

4. Aprecierea dinamicii modificărilor unor indici biochimici și hormonalți la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului în evoluția tratamentului.

5. Analiza comparativă a eficienței tratamentului cu inhibitorii enzimei de conversie ale angiotensinei (Captopril, Enalapril) și inhibitorul receptorilor de aldosteron (Spironolacton) la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale.

6. Căile de eficientizare a diagnosticului și tratamentului disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți.

**Metodologia cercetării științifice.** Metodologia cercetării științifice în diagnosticul și tratamentul actual al insuficienței cardiace cronice elucidate în ghidurile Societății Europene și Americane de Cardiologie pediatrică [18] ale Asociației Americane de Cardiologie în prevenția maladiilor aterosclerotice la copii [19], ale Societății Europene de Hipertensiune arterială, 2003, 2007, 2009 s-a bazat pe principiul dependenței funcției sistemului cardiovascular de metabolismul organismului, pe conceptul pluripatogenetic al cardiomiopatiilor inflamatorii și hipertensiunii arteriale, ce declanșează sindromul de insuficiență cardiacă cronică [20, 21, 22, 23]. Studiul științific, în acelaș timp, s-a fundamentat pe conceptul corecției diferențiate a disfuncțiilor cronice ale miocardului ce prevede influența dirijată atât asupra verigilor principale, cât și a celor ce se includ în evoluția nozologiilor [24].

**Noutatea și originalitatea științifică.** A fost efectuat un studiu complex fiziologic, metabolic și clinic a stării organismului copiilor de diferită vârstă cu disfuncții cronice ale

miocardului cu utilizarea atât a metodelor unificate, recomandate de ghidurile internaționale, cât și a celor ce identifică modificările precoce a metabolismului organismului care se reflectă asupra activității fiziologice a cordului. Originalitate științifică reprezintă cercetarea complexă a disfuncțiilor cronice ale miocardului atât asupra stării fiziologice integrale a cordului și metabolismului organismului, ale indicilor și parametrilor hemodinamici care caracterizează funcția integrală a cordului cu aprecierea diferitor modificări în funcție de nozologie. Au fost evidențiați indicii specifici care caracterizează procesul de remodelare ale miocardului ventriculului stâng la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale în cadrul examenului ecocardiografic: majorarea diametrelor cavităților inimii (DTDVS, DTSVS, DAD, DVD) și a volumelor intracavitare (VTDVS, VTSVS), îngroșarea SIV, majorarea masei miocardului ventriculului stâng, reducerea funcției globale a inimii echocardiografic, precum și hipertrofia miocardului VS, majorarea FCC. Originalitate științifică reprezintă și determinarea modificărilor specifice ale indicilor hemodinamici estimate la bolnavii cu miocardite, care au permis aprecierea funcției integrale a inimii prin identificarea severității afectării rezervelor funcționale și a parametrilor de performanță geometrică a miocardului cu dilatarea camerelor drepte (DAD, DVD), majorarea masei miocardului ventriculului stâng și a indicelui masei miocardului ventriculului stâng cu reducerea funcției globale a cordului, ceea ce confirmă apariția disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii.

Pentru prima dată au fost identificați markerii metabolici ce exteriorizează evoluția nozologiilor – miocarditei și hipertensiunii arteriale și reflectă procesele metabolice ce determină activitatea funcțională integrală a cordului: proteinele specifice cordului - albumina modificată de ischemie, mioglobina, troponina I, proteina C reactivă; enzimele cardiospecifice – creatinfosfokinaza - MB, lactatdehidrogenaza serică, indicii stresului oxidativ și a metabolismului lipidic care pot servi în calitate de markeri biologici în diagnosticul insuficienței cardiace cronice.

Inedite sunt datele referitor la modificările specifice pentru ambele nozologii ale unor indici ai metabolismului proteic și lipidic în disfuncțiile cronice ale miocardului ce confirmă prezența unor dereglări metabolice comune pentru ambele nozologii în funcție de verigile specifice a patogenei.

Originalitate prezintă și algoritmul de diagnostic perfectat în baza studiului prezent care prevede aprecierea atât a verigilor sistemelor patogenetice ale insuficienței cardiace cronice (sistemul renină-angiotensină-aldosteron, sistemul simpato-adrenal), dar și a celor ce se implică concomitent în evoluția nozologiilor – miocardite și hipertensiune arterială și a proceselor metabolice ce determină activitatea funcțională integrală a cordului.

Noutate prezintă și conceptul de tratament al disfuncțiilor cronice ale miocardului care prevede corecția diferențiată a dereglărilor atât a verigilor patogenetice ca factor ce determină activitatea funcțională integrală ale sistemului cardiovascular, dar și ale celor implicate concomitent în dezvoltarea tabloului clinico-paraclinic pe o perioadă de timp necesară atât pentru stoparea dereglărilor structural-funcționale ale cordului și hemodinamicii, cât și pentru normalizarea dereglărilor metabolice.

### **Rezultatele principal noi pentru știință și practică obținute**

Au fost determinați factorii hemodinamici care influențează remodelarea geometrică a cordului în special a miocardului ventriculului stâng în vederea estimării unor noi predictor ai dezvoltării semnelor precoce de disfuncții cronice ale miocardului.

În rezultatele cercetării s-a produs identificarea factorilor clinici, hemodinamici, ale parametrilor variabilității ritmului cardiac și ale valorilor tensionale în vederea diagnosticului precoce ale disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți și căutarea noilor căi de optimizare în tratament. Au fost identificate reacții metabolice ce se includ în evoluția disfuncțiilor cronice ale miocardului, noi biomarkeri în diagnosticul acestora, elaborate noi concepte și algoritme de diagnostic și tratament.

Au fost implementate metode noi de diagnostic noninvaziv biochimic și hormonal, au fost aplicate și implementate metode actuale de tratament patogenetic cu inhibitori ale enzimei de conversie ale angiotensinei și inhibitori ale receptorilor de aldosteron la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului.

### **Semnificația teoretică**

Semnificația teoretică constă în obținerea noilor cunoștințe privind modificările statusului morfofuncțional al cordului la copiii și adolescenții cu disfuncții cronice ale miocardului în raport cu unele reacții metabolice, în elaborarea noilor concepte privind eficientizarea diagnosticului și tratamentului nozologiilor studiate.

În rezultatul cercetărilor complexe fiziologice, metabolice și clinice au fost obținute date noi despre evoluția acestor procese, modificările principale fiziologice, a homeostazei care sunt coordonate cu activitatea cordului, ce au permis de a elabora un nou concept privind eficientizarea diagnosticului și tratamentului disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți conform cărui diagnosticul disfuncțiilor cronice ale miocardului prevede determinarea nu numai a nivelului de alterare a funcționalității sistemelor patogenetice – cardiovascular, renină-angiotensină-



aldosteron, sistemului simpato-adrenal, dar și a sistemelor și proceselor ce sunt implicate în formarea tabloului clinico-paraclinic al nozologiilor.

O semnificație aparte prezintă și conceptul, elaborat în rezultatul studiului dat, conform cărui corecția disfuncțiilor cronice ale miocardului prevede influența dirijată atât asupra verigilor principale patogenetice, cât și a celor ce se includ în evoluția nozologiei, ceea ce permite extinderea și aprofundarea cunoștințelor existente în insuficiența cardiacă cronică la copii și adolescenți și constituie nu numai un aport în cardiologia pediatrică, ci și orientează spre noi căi de investigații în scopul perfectării diagnosticului și tratamentului insuficienței cardiace cronice.

Modificările neomogene a diferitor parametri fiziologici și metabolici în procesul de tratament au permis de a evidenția unele particularități de evoluție a insuficienței cardiace cronice ce direcționează acțiunile necesare ce urmează de a fi întreprinse pentru eficientizarea tratamentului.

#### **Valoarea aplicativă a lucrării**

Au fost apreciați markerii biologici, inclusiv, proteinele specifice cordului (troponina I, albumina modificată de ischemie, mioglobina, proteina C reactivă), enzimele cardiospecifice (creatinfosfokinaza, creatinfosfokinaza-MB, lactatdehidrogenaza) și semnificația lor în diagnosticul disfuncțiilor cronice ale miocardului.

A fost elaborat un nou concept de diagnostic care prevede aprecierea atât a sistemelor patogenetice ale insuficienței cardiace cronice (ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron, sistemului simpato-adrenal), cât și ale celor ce se implică concomitent în evoluția nozologiilor – miocardite și hipertensiune arterială, și ale proceselor metabolice ce determină activitatea funcțională integrală a cordului.

A fost elaborată o nouă viziune de corecție diferențiată a disfuncțiilor cronice ale miocardului care prevede acțiunea asupra dereglărilor verigilor patogenetice ca factor ce determină activitatea funcțională integrală ale sistemului cardiovascular, dar și ale celor implicate în dezvoltarea tabloului clinico-paraclinic pe o perioadă de timp necesară pentru stoparea atât a dereglărilor structural-funcționale ale cordului și hemodinamicii, cât și pentru normalizarea dereglărilor metabolice.

#### **Aportul personal al autorului în efectuarea lucrării**

Elaborarea conceptului derulării studiului, selectarea metodelor de studiu, colectarea materialului clinic, oformarea chestionarului și fișelor-cod pentru fiecare pacient, procesarea anchetelor de protocol, participarea nemijlocită în diagnosticul clinic, efectuarea atât a analizelor de laborator, cât și a procedurilor de investigație paraclinice de diagnostic și tratament, analiza curentă, meta-analiza tuturor materialelor acumulate, procesarea statistică și exegeza evidențelor, în final,

oformarea tezei au fost nemijlocit realizate de către autor.

### **Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere**

- Tabloul clinic al disfuncțiilor cronice ale miocardului se conturează în baza dereglărilor verigilor patogenetice ale sistemului cardiovascular: sistemului renină-angiotensină-aldosteron, sistemului simpato-adrenal, dar și a celor sisteme și procese metabolice ce se implică în activitatea cordului.

- Valoarea diagnostică a unor parametri metabolici ca markeri în diagnosticul precoce al disfuncțiilor cronice ale miocardului.

- Eficientizarea algoritmului de diagnostic prin aprecierea atât a sistemelor ce determină activitatea funcțională a cordului, cât și ale proceselor metabolice.

- Rolul biomarkerilor ischemiei miocardului - albuminei modificate de ischemie, ale troponinei I, mioglobinei, ale enzimelor cardiospecifice, precum și ale indicilor stresului oxidativ se confirmă prin creșterea semnificativă a nivelelor concentraționale serice la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului.

- Evoluția insuficienței cardiace cronice la bolnavii estimați se asociază cu sporirea nivelelor concentraționale serice ale catecolaminelor în mediile biologice (ser, urină), ceea ce formează veriga constitutivă a mecanismului oportun al dezvoltării disfuncțiilor cronice ale miocardului.

- Evaluarea factorilor care influențează remodelarea geometrică ale camerelor inimii, în special, al ventriculului stâng în studiul dat este oportună în vederea estimării unor noi predictorii ai dezvoltării semnelor precoce de disfuncții cronice ale miocardului.

- Tratamentul cu formulele existente (inhibitori ale enzimei de conversie, inhibitori ale receptorilor de aldosteron) al bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului nu asigură eficient în toate cazurile clinice normalizarea parametrilor fiziologici și biochimici dereglați.

- Căile de perfecționare a corecției disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți.

- Utilizarea în practica clinică a metodelor biochimice, imunoenzimatică în calitate de metode electivă pentru determinarea gradului de afectare și severitate a proceselor hipoxice în miocard precum și în ghidarea efectelor remediilor gen IECA și a inhibitorilor receptorilor de aldosteron în evoluția disfuncțiilor cronice ale miocardului, prezintă o importanță semnificativă în practica de diagnostic și tratament a insuficienței cardiace cronice.

### **Implementarea rezultatelor științifice**

Rezultatele științifice au fost aprobate ca valoare științifică și implementate în Spitalul Clinic

Republican pentru Copii „Emilian Coțaga”, Spitalul Clinic Municipal pentru Copii ”Valentin Ignatenco”, Institutul Mamei și Copilului, spitalul raional pentru copii din orașul Glodeni și în procesul științific, metodico-didactic și curativ al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

### **Aprobarea rezultatelor științifice**

Rezultatele lucrării au fost prezentate la diferite foruri științifice de nivel național și internațional: al 40-lea Congres Național de Cardiologie, 26-29 septembrie, Sinaia, România, 2001; conferința științifică din Federația Rusă „Педиатрия из XIX в XXI век”, Sankt-Petersburg, 2005; conferința științifică în cadrul Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2005; conferința științifico-practică a Institutului de Cardiologie, Chișinău, 2006; conferința științifică „Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului”, Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2006; conferința științifică „Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului”, Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2007; la al II-lea Congres de Medicină Internă cu participare internațională, Chișinău, 2007; conferința științifică „Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului”, Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2008; conferința Societății Pediatriilor din RM organizată de Catedra Pediatrie și Neonatologie a FPM al Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2009; la Congresul III al fiziologilor din CSI, Ialta, Ucraina, 2011, în materialele Congresului V al Federației Pediatriilor țărilor CSI și Congresului VI al Pediatriilor și Neonatologilor din RM, Chișinău, 2013.

Materialele tezei au fost discutate în cadrul Consiliilor științifice ale Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie ale AȘM în anii 2013, 2014, 2015. Rezultatele științifice ale tezei au fost aprobate la ședința comună a laboratorului „Fiziologia stresului, adaptării și sanocreatologie generală” al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM, a laboratorului de Perinatologie și laboratorului de Pediatrie al IMSP Institutului Mamei și Copilului din 27.11.2013 (proces verbal nr.11); la ședința Seminarului Științific de Profil, specialitatea „Fiziologia omului și animalelor” (165.01) al Universității de Stat din Moldova din 31.01.2014 (proces verbal nr.1); la nivelul Seminarului Științific de Profil, specialitatea „Fiziologia omului și animalelor” (165.01) al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM din 08.07.2014 (proces verbal nr.1).

### **Publicațiile la tema tezei**

Materialele de bază ale tezei au fost publicate în 44 de lucrări științifice, inclusiv 1

monografie, 26 monoautor, 8 articole de sinteză, 3 articole în reviste de circulație internațională, 8 articole în culegeri internaționale, 1 inovație.

### **Volumul și structura tezei.**

Teza este scrisă în limba română și este expusă pe 255 pagini, din care 212 pagini text de bază, procesate la calculator, fiind constituită din adnotări în limba română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografia din 202 titluri și 2 anexe. Materialul ilustrativ include 50 de tabele și 11 figuri.

**Cuvinte cheie:** disfuncții cronice, miocard, hipertensiune arterială, miocardită, diagnostic, tratament.

## **CONȚINUTUL TEZEI**

### **1. DISFUNCȚIILE MIOCARDULUI ȘI INFLUENȚA LOR ASUPRA STĂRII FIZIOLOGICE A CORDULUI.**

Acest capitol relevă o trecere în revistă a literaturii de specialitate, care se referă la complexitatea reperelor conceptuale privind elucidarea mecanismelor patogenetice ale insuficienței cardiace cronice, rolul sistemelor neurohormonale, homeostazice și a diferitor condiții patologice hemodinamice, care induc remodelarea patologică a miocardului și participă în procesul de formare a disfuncțiilor cronice ale miocardului. Sunt expuse dovezile obținute în diverse trialuri clinice de specialitate privind etiopatogenia, managementul diagnostic, aspectele clinice și complexitatea explorărilor paraclinice în insuficiența cardiacă cronică atât la adulți, cât și la copii. În contextul complexității diagnosticului și opțiunilor de tratament al insuficienței cardiace cronice, sunt analizate viziunile contemporane ce se referă la impactul factorilor de risc cardiovascular în apariția insuficienței cardiace cronice secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți. De asemenea, sunt evidențiate și oportunitățile dezvoltării disfuncțiilor cronice ale miocardului în condițiile hemodinamice și homeostazice patologice. Sunt elucidate rezultatele studiilor în care s-au utilizat metode noi contemporane de diagnostic paraclinic și de laborator în dezvoltarea precoce a semnelor de ICC. Sunt relatate posibilitățile de utilizare a biomarkerilor de ischemie, leziune și inflamație în diagnosticul biochimic actual al maladiilor cardiovasculare. Prin prisma relatărilor recente științifice ce vizează ultimele abordări curative cu multiple probleme. ce le ridică prin termenii și metodele de aplicare bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică au fost, de asemenea, tranșate informațiile contemporane cu privire la tehnologiile și investigațiile recomandate în diagnosticul complex al disfuncțiilor cronice ale miocardului.

## **2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE**

### **2.1. Caracteristica generală a materialului de observație clinică**

Planificarea cercetării s-a fundamentat pe materialele de examinare a pacienților din secțiile specializate de cardiologie pediatrică, reanimare și terapie intensivă a SCMC „Valentin Ignatenco”, care au format lotul general de studiu retrospectiv și prospectiv, precum și datele examenelor medicale acumulate pe perioada supravegherii de durată a pacienților, informații care au constituit reperele unui studiu analitic multidimensional, ghidat de Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al Academiei de Științe a Moldovei.

Etapele de inițiere a cercetărilor au abordat crearea și completarea unui chestionar clinic, care a inclus informații acumulate în baza la cca 250 indicatori anamnestici, clinici, investigaționali și curativi, care au fost estimați complex.

Astfel, totalul pacienților incluși în studiu a fost în număr de 198 copii (89 fete și 109 băieți), dintre care au fost selectați 113 bolnavi (44 fete și 69 băieți) căror li s-a confirmat diagnosticul de miocardită și hipertensiune arterială complicate cu insuficiență cardiacă cronică, care în baza datelor investigaționale prezentau semne de disfuncții cronice ale miocardului.

Scopul cercetărilor realizate în prezentul studiu a fost direcționat în domeniul disfuncțiilor cronice ale miocardului, care s-au dezvoltat la pacienții din lotul general cu insuficiență cardiacă cronică secundară diferitor tipuri de afectare a miocardului, confirmate prin metode clinice, fiziologice și biochimice și tehnici non-invazive.

Pornind de la subiectul de bază al cercetărilor și de la lansarea obiectivelor de studiu pe care le-am trasat pentru fiecare din indicatorii selectați ca fiind semnificativi în condiționarea complicațiilor de disfuncții cronice ale miocardului, din totalul de pacienți au fost conturate grupe selecte de pacienți comparabile după o serie de parametri.

Imaginea prezentată mai jos reflectă protocolul studiului realizat de autor, adică metodologia de observație clinico-paraclinică, modalitatea de abord curativ a pacienților încadrați în cercetare (figura 2.1.).

Având în vedere faptul, că scopul cercetării științifice date constă în estimarea evoluției disfuncțiilor cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale și ale unor procese metabolice la copii și adolescenți, impactul lor asupra stării fiziologice integrale a cordului și căile de corecție ale acestora, s-a propus realizarea unui studiu retrospectiv bazat pe un șir de materiale de observație clinică. Este necesar de menționat, că studiul dat cu privire la stabilirea diagnosticului și determinarea cauzelor disfuncțiilor cronice ale miocardului este complex și multidimensional, deoarece încadrează elementele esențiale clinico-patogenetice,

rezultatele investigaționale ale nozologiilor incluse în cercetare și motivează atingerea scopului cercetării date. Criteriile de excludere din studiu în grupul general al bolnavilor cu miocardită au fost: bradicardia cu FCC<50/min, afectarea conductibilității intracardiace (bloc sinoatrial, bloc atrioventricular gr I, II, III), insuficiența cardiacă acută, insuficiența hepatică și/sau renală acută, reumocardita, maladiile de sistem, malformațiile congenitale de cord.

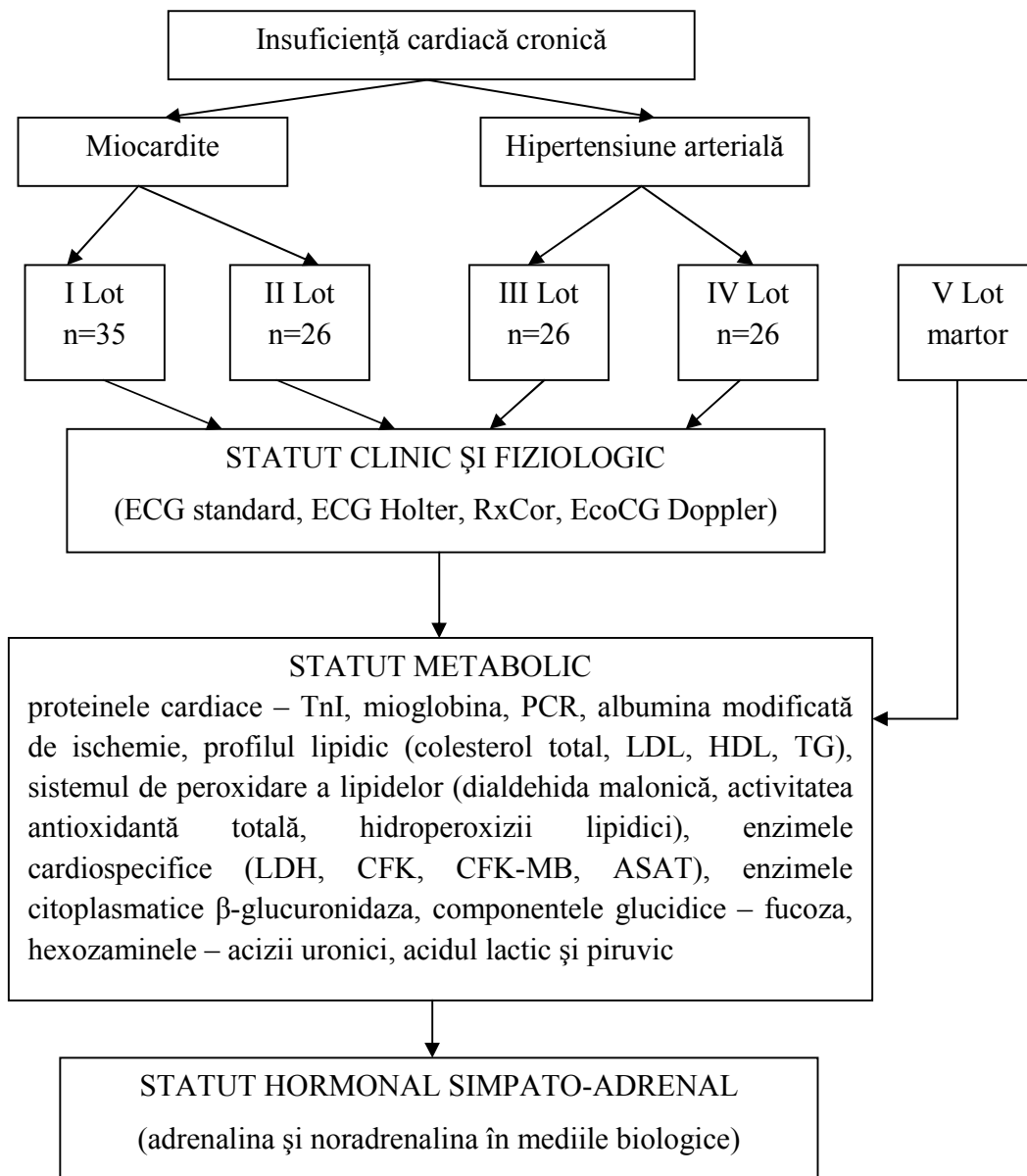


Figura 2.1. Structura programului de studiu

Criteriile de excludere din studiu în grupul general al bolnavilor cu HTA au fost maladiile următoare: coarctare de aortă, feocromocitom, patologia suprarenalelor (sindroamele Cușhing, Conn, Liddle), hipertiroidismul, hipertensiune intracraniană, hipercalcemia, stări

reactive psihice, glomerulonefrita, hipertensiunea Fanconi, polichistoza renală, hidronefroza, hipoplazia renală, medicație cu corticosteroizi, tabagism, consum de droguri, alcool, intoxicații cu medicamente. În funcție de aceste momente specifice, pacienții care s-au atașat față de criteriile de includere în studiu au format materialul de observație clinică.

În studiul dat în materialul de observație clinică au fost incluși 198 copii, selectați conform anumitor criterii clinico-diagnostice (tabelul 2.1.).

Tabelul 2.1. Numărul total și structura pacienților incluși în studiu

| Pacienții investigați  | Pacienții investigați |      | Inclusiv |      |         |      |
|--|-----------------------|------|----------|------|---------|------|
|  | absolut               | %    | Fete     |      | băieți  |      |
|  |                       |      | absolut  | %    | absolut | %    |
| cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică (în HTA și în miocardite ) | 113                   | 57,1 | 44       | 38,9 | 69      | 61,1 |
| condiționat sănătoși   | 85                    | 42,9 | 45       | 52,9 | 40      | 47,1 |
| Total  | 198                   | 100  | 89       | 44,9 | 109     | 55,1 |

După cum observăm din tabelul 2.1., pacienții investigați au fost divizați în două grupe – copii bolnavi cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică și copii condiționat sănătoși astfel, încât din cei 198 copii - 113 bolnavi (57,1 %) sunt cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică, dintre care de sex feminin 44 copii, ce dețin o pondere de 38,9 % cazuri, iar de sex masculin – 69 copii (61,1 %) și 85 copii condiționat sănătoși (42,9 %). Copiii care au format grupa celor condiționat sănătoși nu au avut în anamnezic semne de maladii acute sau cronice, nu au suportat infecții virale acute sau bacteriene frecvente conform sumarului datelor anamnestice clinice și de laborator, la care în cadrul examinărilor medicale nu s-a depistat patologie acută sau cronică ale sistemului bronhopulmonar, gastrointestinal și ale sistemului urogenital, patologie cardiovasculară, modificări în analizele paraclinice. Repartiția pe sexe a copiilor condiționat sănătoși a fost următoarea: de sex feminin s-au înregistrat 45 de copii cu o pondere de 52,9 % cazuri, iar de sex masculin respectiv 40 de copii sau 47,1 % cazuri din totalul pe grup.

Cele două grupe clinice de pacienți, bazate pe cele două forme clinice ale materialului de observație nemijlocit, se caracterizează în felul următor: I grupă clinică este formată din 61 copii bolnavi cu diagnosticul de miocardită acută complicată cu insuficiență cardiacă cronică, ce dețin o pondere de 54,0% din totalul pacienților bolnavi; II grupă clinică include 52 copii bolnavi și se referă la cea de-a doua formă clinică – cu diagnosticul de hipertensiune arterială complicată cu insuficiență cardiacă cronică, ponderea căroră este de 46,0% din totalul pacienților (n=113) (figura 2.2). Fiecare formă clinică a fost divizată după sindromul clinic și administrarea lui în loturi, și în

urma divizării respective s-au format 4 loturi astfel, încât fiecare formă clinică a inclus câte 2 loturi, din care: I formă clinică - lotul I de examinare a inclus un număr de 35 bolnavi cu vârsta medie de  $5,9 \pm 0,91$  ani care deține o pondere de 31,0% din totalul pacienților bolnavi cu diagnosticul clinic de insuficiență cardiacă cronică (ICC) secundară miocarditelor acute, ce au administrat tratament patogenetic cu inhibitorul enzimei de conversie – Captopril, reieșind din calculul  $1\text{mg/kg corp}/24$  ore divizat în 3 prize și inhibitorul receptorilor de aldosteron – Spironolacton, în doze în funcție de masă corp –  $1\text{mg/kg corp}$  în 1-2 prize /24 ore;

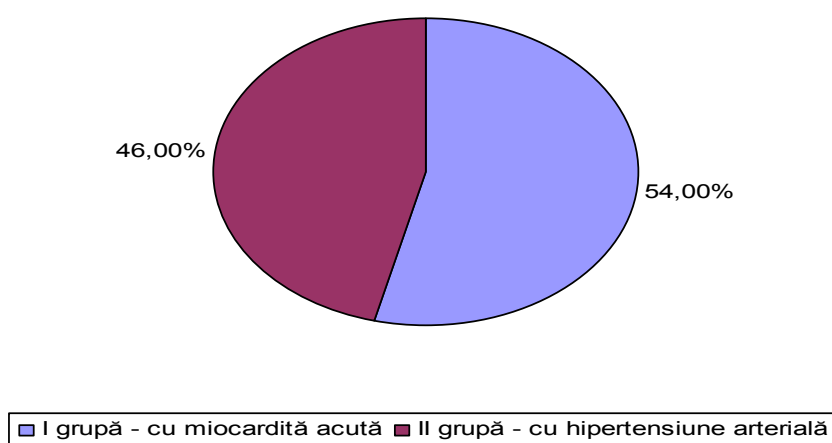


Figura 2.2. Ponderea fiecărei grupe clinice din totalul materialului de observație clinică

lotul II – lotul de studiu, care a fost format din 26 bolnavi (23,0%) cu vârsta de  $7,76 \pm 1,07$  ani cu diagnosticul clinic de insuficiență cardiacă secundară miocarditelor acute, ce au administrat tratament cu inhibitorul enzimei de conversie Enalapril (figura 2.3); II formă clinică: lotul III – lotul de cercetare, ce caracterizează bolnavii cu ICC secundară hipertensiunii arteriale, ce au administrat tratament cu Captopril și Spironolacton și este format din 26 bolnavi (23,0%), vârsta medie de  $14,48 \pm 0,37$  ani; lotul IV – lotul de studiu format din 26 bolnavi (23,0%) cu vârsta medie de  $14,59 \pm 0,42$  ani, cu ICC secundară hipertensiunii arteriale, ce au administrat Enalapril în doză de  $0,06\text{ mg/kg}/24$  ore o dată pe zi (figura 2.3). Convenționalul este primit în calitate de lotul V – lot martor format din 85 copii sănătoși fără semne de ICC. În studiul dat pentru fiecare pacient s-a utilizat acest program investigational după exercitarea căruia a fost posibilă stabilirea diagnosticului clinic. Tratamentul pacienților incluși în studiu a fost inițiat doar în condiții de spitalizare cu monitorizare promptă a indicatorilor clinici, hemodinamici, inclusiv ale valorilor FCC, pulsului, TA, diurezei. Durata tratamentului la acești bolnavi se programa individual în funcție de toleranța



preparatului, îmbunătățirea indicatorilor clinici, hemodinamici, regresia semnelor clinice de ICC, ameliorarea toleranței la efort fizic, precum și de normalizarea indicilor biochimici și hormonal. Datele clinice au fost obiectivate cu suportul investigațiilor paraclinice, electrocardiografice și ecocardiografice.

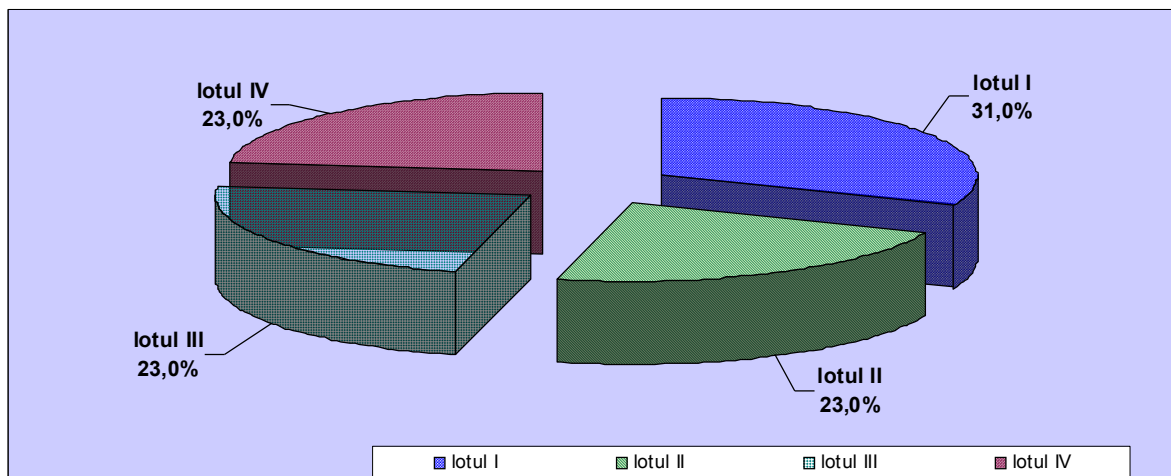


Figura 2.3. Ponderea fiecărui lot în totalul materialului de observație clinică

## 2.2. Metodele de investigație utilizate pentru confirmarea diagnosticului: esență și tipuri

În cercetare s-au inclus o serie de metode care au fost divizate în trei grupe mari:

1. Metode instrumentale;
2. Metode biochimice speciale de investigație;
3. Metode de determinare a concentrației hormonilor.

Este necesar de menționat, că investigația pacienților prin metodele date de cercetare a fost efectuată inițial și după 6 luni de observație clinică.

### 1. Metode instrumentale

Având în vedere specificul studiului dat, este necesar de remarcat, că toți pacienții au fost examinați conform unui bilanț funcțional complex, care a inclus diverse investigații instrumentale:

- Electrocardiograma de repaus efectuată în 12 derivații standard, înregistrată cu viteza de 50 mm/sec în poziție orizontală a pacientului s-a efectuat la aparatul Cardman Fx-3264 (Japonia).

- Radiografia organelor cutiei toracice s-a efectuat după metoda standard inițial, peste 6 luni cu determinarea indicelui cardiotoracic.

- Metoda Holter de înregistrare automată a ECG în 24 de ore a fost efectuată la aparatul Astro -

Card (2000), care a permis analiza variabilității ritmului cardiac, anume a domeniului de timp și frecvență spectral, ambele având valoare echivalentă clinică.

- Metoda de monitorizare automată a valorilor TA în 24 de ore cu ajutorul căreia s-a apreciat variabilitatea valorilor tensionale, profilul diurn și nocturn ale TAS și TAD, valorile maxime, medii și minime ale TAS și TAD în diferite perioade de timp. Înregistrarea automată a permis de a identifica dinamica valorilor tensionale la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale.

- Ecocardiografia a fost înregistrată în regim M, B și Doppler, utilizând aparatul “Aloka” SSD-2000 (Japonia). După metoda standard au fost evaluați următorii parametri: diametrul ventriculului drept (DVD, diastolă-sistolă, cm), diametrul telediastolic al VS (DTD, cm), diametrul telesistolic al VS (DTS, cm), volumul telediastolic (VTD, ml), volumul telesistolic (VTS, ml), fracția de scurtare a VS (FS, %), fracția de ejeție a VS (FE, %), debitul sistolic (DS, ml), indexul sistolic (IS, ml/m<sup>2</sup>), debitul cardiac (DC, l/min), indexul cardiac (Ind C, l/min/m<sup>2</sup>), diametrul atrului stâng (AS, mm), masa miocardului VS (MMVS), indicele masei miocardului VS (IMMVS). Examenul ecocardiografic a fost efectuat inițial și peste 6 luni.

**2.3. Metodele biochimice speciale de investigare.** În studiu au fost efectuate o serie de cercetări biochimice prin metode speciale de investigare efectuate în Laboratorul Central de Cercetări Științifice al IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”:

1) Determinarea concentrației TnI în serul sangvin s-a efectuat prin metoda analizei imunoenzimatică în serul sangvin folosind test-sistemul *Status Firs* TnI. Diagnosticul *in vitro* prin testul *Status Firs* TnI – reprezintă un test expres pentru aprecierea cantitativă a troponinei I în sânge integral, ser sau plasma omului *in vitro*. Analiza calitativă se realizează cu ajutorul analizorului DX Press Reader. Troponina I este o proteină care participă în contracția fibrelor musculare. La afectarea cardiomiocitului ea se elimină în sânge unde se apreciază în decursul a câteva ore din momentul debutului accesului cardiac. Datorită acestui fapt troponinele T și I cardiace reprezintă markeri de înaltă specificitate și sensibilitate de leziune a miocardului.

*Principiul metodei.* Metoda de detectare a TnI în planșetele diagnostice *Status Firs* TnI – este o metodă de cromatografie de fază solidă (anticorpii TnI biotinizanți/streptavidin). După aplicarea probei pe planșeta diagnostică *Status Firs* TnI, planșeta se amplasează în aparatul *DX Press Reader*. Rezultatul se reflectă pe displei – panoul aparatului peste 15 minute după aplicarea probei model. Concentrația proteinei se calculează cu ajutorul datelor de calibrare specifice pentru fiecare lot de reagenți. Reagenții care se conțin în testul *Status Firs* TnI sunt anticorpi conjugați monoclonali anti

TnI, anticorpi anti TnI biotin conjugați policlonali și streptavidin necesari pentru realizarea analizei.

2) Determinarea activității dialdehidei malonice s-a efectuat după procedeul descris de autorii Galactionova L., Molcianov A. și alții (1998) în modificarea propusă de profesorul universitar Gudumac V. [25, 26]. *Principiul metodei*: produsul final al peroxidării lipidelor – dialdehida malonică (DAM) formează cu acidul tiobarbituric un complex trimetic colorat, intensitatea căruia este direct proporțională cu concentrația DAM în proba cercetată.

3) Aprecierea activității antioxidante totale (AAT) s-a efectuat după procedeul descris de Galactionova L., Molcianov A.V., Elicianinova S.A., Varșavskii B.I. (1998) în modificarea propusă de profesorul universitar Gudumac V. [25, 26]. *Principiul metodei*: Dozarea activității antioxidante totale se bazează pe inhibiția oxidării ascorbat – și fero-induse a prooxidantului tween-80 până la dialdehida malonică.

4) În procesul de determinare a hidroperoxidilor lipidici s-a operat după procedeul elaborat de Volcegorskii I.A., Nalimov A.G., Iarovinskii B.G., Livșiț R.I. (1989) în modificarea propusă de savantul Gudumac V. [25, 26]

5) Pentru determinarea activității  $\beta$ -glucuronidazei s-a operat după procedeul elaborat de Fishman (1967), în modificarea propusă de savantul Gudumac V. [25, 26]. *Principiul metodei* se axează pe hidroliza enzimatică a  $p$ -nitrofenil –  $\beta$ -D-glucopiranozidului. Produsul reacției –  $p$ -nitrofenolul are o colorație galbenă, intensitatea căreia se corelează cu activitatea enzimei și se determină spectrofotometric.

6) Determinarea activității fucozei totale s-a efectuat după metoda standard în modificarea propusă de savantul Gudumac V. [25, 26].

7) Determinarea concentrației colesterolului, trigliceridelor s-a efectuat prin metoda analizei imunoenzimatice folosind test sistemul „Elitech” (Franța) în modificarea propusă de savantul Gudumac V. [25, 26].

8) Determinarea concentrației acidului lactic s-a efectuat prin metoda analizei imunoenzimatice folosind test sistemul „Elitech” (Franța) în modificarea propusă de savantul Gudumac V. [25, 26].

9) Mioglobina s-a determinat prin metoda standard al setului „mioglobină” al firmei DAC-Spectro Med în modificarea propusă de savantul Gudumac V. [25, 26].

10) Pentru determinarea acizilor sialici și uronici s-a operat după procedeul elaborat de Kolb V., Camișnicov V. în modificarea propusă de savantul Gudumac V. [25, 26].

11) Pentru determinarea albuminei modificate de ischemie s-a operat după procedeul elaborat de Litus E., Zaițev V., Ostrovskii O. (2008) în modificarea propusă de autorul profesor universitar

Gudumac V. [26]. Albumina modificată de ischemie este un nou marker al ischemiei miocardului. Metoda se bazează pe testul de dozare a capacității de legare a  $\text{Co}^{2+}$  în serul sangvin. Albumina modificată de ischemie posedă o capacitate de legare a  $\text{Co}^{2+}$  mai joasă decât a albuminei native. *Principiul metodei:* materialul biologic se prepară cu soluția de clorură de cobalt, se incubează în mediul reactiv care conține ditiotrietol, soluție tampon HEPES pH 7,4 și clorură de natriu. Densitatea optică a complexului colorat se măsoară la lungimea de undă 485 nm, care corespunde captării maxime a complexului colorat  $\text{Co}^{2+}$  - ditiotrietol.

#### **2.4. Metode de determinare a concentrației hormonilor**

Pentru estimarea modificărilor hormonale ale sistemului simpato-adrenal cu aprecierea concentrației epinefrinei (adrenalinei) și norepinefrinei (noradrenalinei) în mediile biologice (ser sangvin, urină) s-a utilizat metoda standardizată și unificată fluorimetrică.

*Principiul metodei:* absorbția adrenalinei și noradrenalinei cu oxid de aluminiu cu un pH 8,2-8,4 și cu diluția lor ulterioară cu acid acetic și oxidarea adrenalinei și noradrenalinei cu ferocianură de kaliu în ascorbinatul alcalin, pentru diferențierea catecolaminelor se folosește un nivel divers de fluorescență la pH diferit și lungimi de undă diferențiate pentru agitarea maximă și fluorescență.

#### **2.5. Metodele de procesare statistică**

În scopul procesării statistice a materialului au fost elaborate fișe speciale, unde s-au codificat datele anamnezei, rezultatele examenului clinic, a explorărilor paraclinice și a examenărilor în dinamică. Materialele primare ale studiului au fost procesate computerizat cu ajutorul programului „Statistical Package for the Social Science” prin metode de analiză variațională, discriptivă. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat coeficientul de încredere t-Student. Pentru determinarea acestuia s-au calculat valorile mediei aritmetice (M), ale erorii medii a mediei aritmetice (m) și ale sumei devierilor pătrate. Probabilitatea erorii a fost calculată utilizând tabelele speciale pentru valoarea **p** în funcție de valoarea coeficientului de încredere **t**. Devierea valorii medii a indicelui explorat față de valoarea de referință (sau martor) se consideră statistic semnificativă, dacă probabilitatea erorii nu depășește 5%, adică  $p < 0,05$ . Pentru estimarea diferențelor semnificative în valorile ponderilor probelor pozitive a doua grupe s-a utilizat criteriul U-Fischer. Dependența statistică dintre parametrii calitativi s-au prezentat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul „THI<sup>2</sup>” ( $\chi^2$ ).

### **3. ESTIMAREA PARTICULARITĂȚILOR CLINICO-PARACLINICE ÎN DISFUNȚIILE CRONICE ALE MIOCARDULUI ȘI EVALUAREA DINAMICII PARAMETRILOR ÎN FUNCȚIE DE TRATAMENT**

#### **3.1. Particularitățile clinico-fiziologice ale bolnavilor înrolați în studiu și analiza de ansamblu a factorilor de risc în disfuncțiile cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale**

Analizând simptomatologia clinică în grupul I de studiu a bolnavilor cu ICC secundară miocarditelor, am urmărit predominarea următoarelor simptome: bolnavii cu miocardite au prezentat dispnee, fatigabilitate, palpitații cardiace (tahicardie sinusală), bradicardie, cardialgii, hepatomegalie, splenomegalie, edeme periferice, atenuarea zgomotelor cordului, apariția suflurilor sistolice precordiale.

Particularitățile simptomatologiei clinice a bolnavilor cu ICC secundară hipertensiunii arteriale au fost în mare parte identice, dar cu anumite specificități: a persistat dispneea, fatigabilitatea, palpitațiile cardiace, cardialgiile, hepatomegalia, dar au predominat cefaleea, stările de lipotimie, vertijii, bufeurile de căldură.

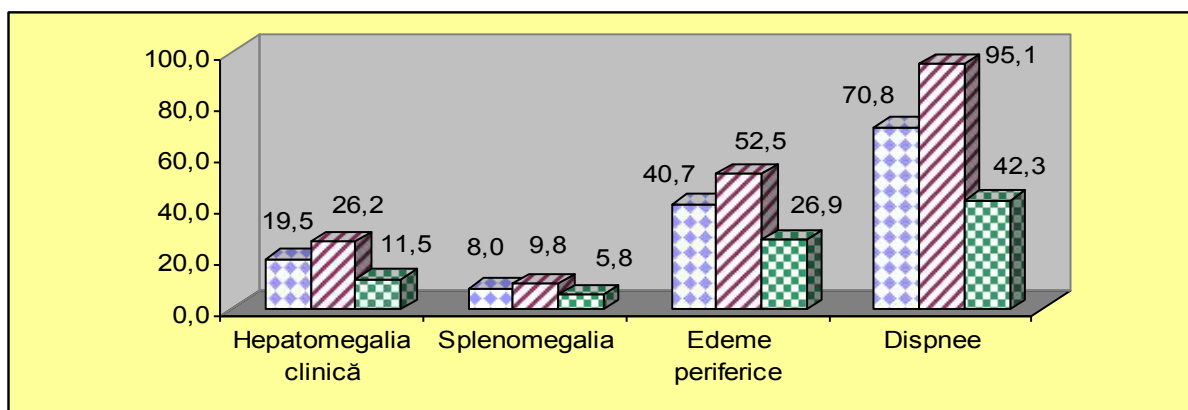
Caracteristica comparativă a indicilor clinici la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului a oferit posibilitatea de a constata, că cele mai frecvent întâlnite simptome la bolnavii cu miocardite sunt: atenuarea zgomotelor cordului – înregistrate la 59 de bolnavi (96,7%) cazuri, ( $p < 0,001$ ), dispnee – la 58 de bolnavi (95,1%) cazuri, cu diferențe semnificative ( $p < 0,001$ ) față de grupul II a bolnavilor cu HTA, tahicardie – determinată la 42 de bolnavi (68,9%) cazuri, cu semnificație statistică ( $p < 0,01$ ) față de grupul II, cardialgii – la 34 de bolnavi (55,7%) cazuri, fatigabilitate – la 53 de bolnavi (86,9%) cazuri din 61 de persoane ale grupului, precum și hepatomegalie în 26,2% cazuri ( $p < 0,05$ ) (tabelul 3.1.). În simptomatologia clinică la bolnavii cu hipertensiune arterială au predominat următoarele semne: tahicardie (palpitații cardiace) – la 46 de bolnavi (88,46%) cazuri ( $p < 0,01$ ), cefalee – la 45 de bolnavi (86,5%) cazuri ( $p < 0,001$ ), fatigabilitate – la 41 de bolnavi (78,8%) cazuri din 52 de persoane ale grupului. Analiza comparativă a simptomatologiei clinice între grupuri a permis de a aprecia diferențe semnificative după astfel de simptome ca: 1) cefalee, 2) lipotimii, 3) vertijii, 4) bufeuri de căldură, 5) atenuarea zgomotelor cordului, unde indicii tabelari 10, 11, 12, 13 nu sunt caracteristici pacienților cu miocardite, care au dezvoltat disfuncții cronice ale miocardului, iar cel de-al 9-lea indice nu este caracteristic pacienților cu HTA (tabelul 3.1.).

Adresarea tardivă la asistența medicală specializată, diagnosticul incomplet, acordarea măsurilor medicale neadecvate la etapele de ambulator și spitalizările necorijate din punct de vedere

diagnostic au contribuit în mare parte la agravări ale insuficienței cardiace cronice în cazurile studiate (figura 3.1.).

Tabelul 3.1. Caracteristica comparativă a indicilor clinici la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului

| Denumirea patologiilor           | Grupurile clinice      |                      |                   |                      | p      |
|----------------------------------|------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|--------|
|                                  | I – cu miocardite n-61 |                      | II – cu HTA n-52  |                      |        |
|                                  | numărul de cazuri      | ponderea, % / cazuri | numărul de cazuri | ponderea, % / cazuri |        |
| 1. Dispnee                       | 58                     | 95,1                 | 22                | 42,3                 | <0,001 |
| 2. Fatigabilitate                | 53                     | 86,9                 | 41                | 78,8                 | >0,05  |
| 3. Tahicardie                    | 42                     | 68,9                 | 46                | 88,5                 | <0,01  |
| 4. Bradicardie                   | 8                      | 13,1                 | 2                 | 3,8                  | >0,05  |
| 5. Cardialgii                    | 34                     | 55,7                 | 28                | 53,8                 | >0,05  |
| 6. Hepatomegalie                 | 16                     | 26,2                 | 6                 | 11,5                 | <0,05  |
| 7. Splenomegalie                 | 6                      | 9,8                  | 3                 | 5,8                  | >0,05  |
| 8. Edeme periferice              | 32                     | 52,5                 | 14                | 26,9                 | <0,01  |
| 9. Atenuarea zgomotelor cordului | 59                     | 96,7                 | 0                 | 0,0                  | <0,001 |
| 10. Cefalee                      | 0                      | 0,0                  | 45                | 86,5                 | <0,001 |
| 11. Lipotimii                    | 0                      | 0,0                  | 8                 | 15,4                 | <0,001 |
| 12. Vertijii                     | 0                      | 0,0                  | 21                | 40,4                 | <0,001 |
| 13. Bufeuri de căldură           | 0                      | 0,0                  | 34                | 65,4                 | <0,001 |
| 14. Palpitații cardiace          | 42                     | 68,9                 | 46                | 88,5                 | >0,05  |



Notă: coloniță verde – bolnavii cu hipertensiune arterială, coloniță roșie – bolnavii cu miocardite, coloniță albastră – numărul total al bolnavilor examinați

Figura 3.1. Ponderea agravărilor la bolnavii cu insuficiență cardiacă la adresarea tardivă

Estimarea simptomatologiei clinice în formele clinice a notat prezența la bolnavii cu miocardite a hepatomegaliei în 26,2% cazuri, splenomegaliei în 9,8% cazuri, edemelor periferice în 52,5% , dispneei – în 95,1%. Repartiția simptomelor de bază a ICC la pacienții cu HTA a fost

următoarea: hepatomegalie – în 11,5% cazuri, splenomegalie – în 5,8%, a edemelor periferice – în 26,9%, dispneei – în 42,3% respectiv.

### **3.2. Aprecierea statutului clinic și ale parametrilor hemodinamicii centrale în funcție de tratamentul patogenetic aplicat la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale**

Caracteristica clinică a bolnavilor a inclus calificativele de vârstă, indicele masei corporale (IMC), luând în considerație limitele de vârstă în grup, s-au evidențiat nivelele tensionale sistemice – TAs și TAd individual pentru fiecare bolnav, precum și FCC, masa miocardului VS (MMVS, g) și indicele masei miocardului VS (IMMVS, g/m<sup>2</sup>). După calificativele de vârstă, indicele masei corporale, FCC, masa miocardului VS și nivelele tensionale ale TAs și TAd grupele se consideră omogene. Au fost evaluate acuzele și simptomele sugestive clinice ale bolnavilor estimate anterior cum sunt dispneea, fatigabilitatea, palpitațiile cardiace, cardialgiile și este necesar de menționat, că din ele au predominat cefaleea, lipotimia, vertijile, bufeurile de căldură.

În scopul definitivării diagnosticului pentru bolnavii cu HTA a fost propus un algoritm de evaluare în disfuncțiile cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale (figura 3.2.). Conform algoritmului propus la 26 bolnavi cu HTA labilă a fost efectuat tratamentul cu Enalapril. Din grupul general al bolnavilor cu HTA la 22 bolnavi (42,3%) a fost constatată HTA labilă care a evaluat cu microalbuminurie sau proteinurie fiziologică, la ceilalți 30 bolnavi a fost determinată HTA labilă fără microalbuminurie fiziologică. La toți bolnavii disfuncțiile cronice ale miocardului au fost confirmate în baza examenului clinic, investigațiilor instrumentale - ecocardiografia, radiografia organelor cutiei toracice, monitorizarea automată a nivelului de TA. La cei 52 de bolnavi cu HTA au fost examinați indicii clinici, inclusiv cei staturo-ponderali, indicele masei corporale (IMC) și parametrii hemodinamicii centrale prin investigații instrumentale.

Aprecierea indicilor hemodinamicii centrale a pacienților incluși în studiu s-a efectuat prin examenul ecocardiografic cu utilizarea metodei de ecocardiografie Doppler transtoracică la aparatul “Aloka” SSD-2000 (Japonia). Caracteristica clinico-hemodinamică a bolnavilor a fost prezentată de repartiția indicilor hemodinamici în loturile investigate (tabelul 3.2.).

Analiza nivelului tensiunii arteriale sistolice și diastolice (TAs, TAd) în ambele loturi de studiu (III și IV) a estimat valori sporite, având semnificație statistică comparativ cu lotul martor ( $p < 0,001$ ), fapt care a stat la baza confirmării diagnosticului clinic concomitent cu examinările paraclinice efectuate. De asemenea, s-a apreciat majorarea FCC medii în ambele loturi (III și IV) de studiu cu diferențe între ele ( $p < 0,01$ ) și cu semnificație comparativ cu lotul martor ( $p < 0,001$ ).

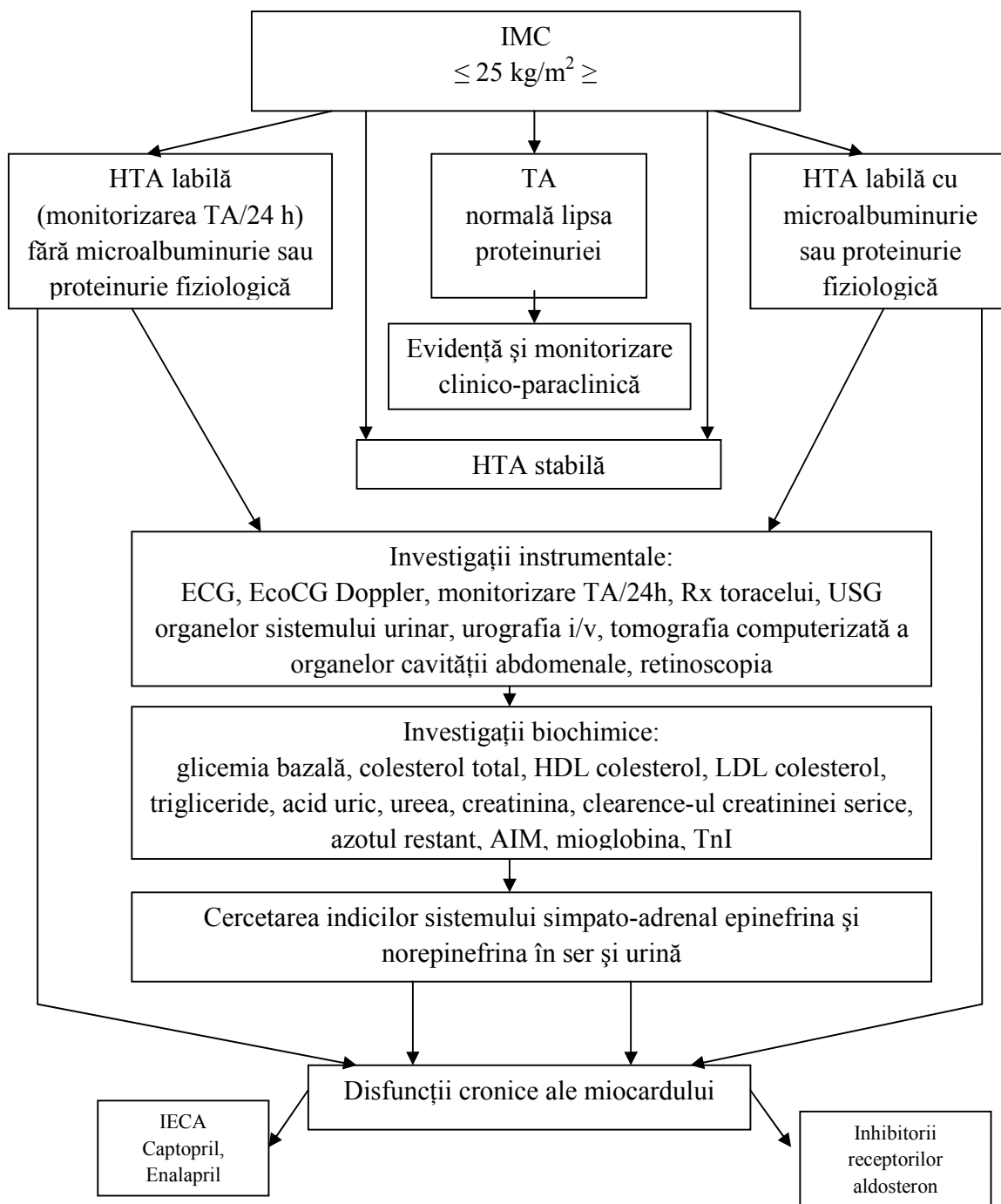


Figura 3.2. Algoritm de evaluare în disfuncțiile cronice ale miocardului la bolnavii cu HTA



Tabelul 3.2. Algoritmul evaluării și caracteristica clinico-hemodinamică inițială a bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale

| Indicele                | Lot martor | HTA Lotul III (n=26) | HTA Lotul IV(n=26) | p       |
|-------------------------|------------|----------------------|--------------------|---------|
| Vârsta, ani             | 8,5±0,6    | 14,48±0,37***        | 14,59±0,42***      | p>0,05  |
| IMC,kg/m <sup>2</sup>   | 23,4±0,6   | 22,6±0,4             | 25,6 ± 0,6*        | p<0,001 |
| TAs,mmHg                | 103,6±0,3  | 158, 0±3,2***        | 158, 6±3,4***      | p>0,05  |
| TAd,mm Hg               | 54,6±2,4   | 96,3±1,35***         | 97,6±1,5***        | p>0,05  |
| FCC,b/min               | 84,5±3,4   | 104,0±4,1***         | 124,2±4,1***       | p<0,01  |
| IMMVS, g/m <sup>2</sup> | 46,5±1,3   | 82,3±2,2***          | 82,4±1,4***        | p>0,05  |
| MMVS, g                 | 82,6±4,2   | 162,7±7,1***         | 187,0±12,8***      | p>0,05  |

Notă: diferențele statistic semnificative în raport cu indicatorii lotului - martor - \*p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\*p<0,001.

Este important de menționat, că printre criteriile cele mai informative ale hipertrofiei miocardului VS care participă nemijlocit în procesele de remodelare a miocardului ventriculului stâng și se dezvoltă în urma acțiunii factorilor hemodinamici, neurohormonali, se numără masa miocardului ventriculului stâng și indicele masei miocardului VS, valorile cărora au evidențiat majorări semnificative în ambele loturi comparativ cu lotul martor (MMVS - p < 0,001; IMMVS - p < 0,001). După estimările enunțate anterior cei mai sensibili indici care caracterizează procesul de remodelare al ventriculului stâng sunt dilatarea cavităților inimii și majorarea masei miocardului ventriculului stâng. Acestea sugerează o esențială modificare a geometriei cordului în cazul dezvoltării insuficienței cardiace secundare sindromului de hipertensiune arterială cu instalarea procesului de „remodelare patologică”. Valorile parametrilor de performanță cardiacă (MMVS, IMMVS) au evidențiat majorări semnificative în ambele loturi comparativ cu lotul martor atât la etapa de includere în studiu, cât și la 6 luni de observație (p<0,001). Pacienții tratați cu terapie combinată cu remediile Captopril și Spironolacton au manifestat o importantă ameliorare atât de ordin clinic cu reducerea semnelor clinice funcționale de insuficiență cardiacă, cât și o reducere semnificativă a valorilor tensionale rezultând cu o diferență autentică între grupuri.

La 6 luni de durată observațională pacienții tratați cu Enalapril și-au îmbunătățit evident prestația dar au cedat semnificativ lotului III cu o diferență veridică după indicii de performanță a inimii ca valoarea masei miocardului VS (g) și indicele masei miocardului VS (IMMVS) (tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Evoluția parametrilor funcționali hemodinamici la bolnavii din grupul II general de studiu

| Indicele                | Lotul | Inițial                  | 6 luni                  | p      | Lot martor |
|-------------------------|-------|--------------------------|-------------------------|--------|------------|
| TAs, mmHg               | III   | 158, 0±3,2***<br>(153 %) | 122,3±2,0***<br>(118%)  | <0,001 | 103,6±0,3  |
|                         | IV    | 158,6±3,4***<br>(153%)   | 124,0±2,1***<br>(120%)  | <0,001 |            |
|                         | p     | >0,05                    | >0,05                   |        |            |
| TAd, mm Hg              | III   | 96,3±1,35***<br>(177%)   | 80,9±1,3***<br>(148%)   | <0,001 | 54,6±2,4   |
|                         | IV    | 97,6±1,5***<br>(179%)    | 82,6±1,2***<br>(151%)   | <0,001 |            |
|                         | p     | >0,05                    | >0,05                   |        |            |
| FCC, b/min              | III   | 104,0±4,1***<br>(123%)   | 77,0±1,4*<br>(91%)      | <0,001 | 84,5±3,4   |
|                         | IV    | 124,2±4,1***<br>(147%)   | 79,6±1,6<br>(94%)       | <0,001 |            |
|                         | p     | <0,01                    | >0,05                   |        |            |
| IMMVS, g/m <sup>2</sup> | III   | 82,3±2,2***<br>(178%)    | 86,9±3,8***<br>(186%)   | >0,05  | 46,5±1,3   |
|                         | IV    | 82,4±1,4***<br>(178%)    | 88,9±4,0***<br>(191%)   | >0,05  |            |
|                         | p     | >0,05                    | >0,05                   |        |            |
| MMVS, g                 | III   | 162,7±7,1***<br>(203%)   | 157,6±7,0***<br>(191%)  | >0,05  | 82,6±4,2   |
|                         | IV    | 187,0±12,8***<br>(228%)  | 171,3±10,7***<br>(208%) | >0,05  |            |
|                         | p     | >0,05                    | >0,05                   |        |            |

Notă: Diferențele statistic semnificative în raport cu indicatorii lotului - martor: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

În datele tabelare ce urmează este prezentată evoluția parametrilor ecocardiografici ai hemodinamicii bolnavilor cu ICC secundară hipertensiunii arteriale apreciați la etapa inițială de adresare și în dinamicul observațional care au administrat terapie combinată cu Captopril și Spironolacton (lotul III, n=26) și a bolnavilor care au primit monoterapie cu Enalapril (lotul IV, n=26) (tabelul 3.4.).

Rezultatele prezentate în tabelul 3.4. relevă modificările indicilor hemodinamicii centrale estimați la bolnavii din loturile III și IV cu ICC secundară hipertensiunii arteriale determinați prin examenul ecocardiografic. Analizând parametrii ecocardiografici în mod separat pentru loturile III și IV investigate, putem stipula că s-au observat modificări concludente la etapa inițială de intrare în studiu după parametrii următori: DAD, DVD, DAS, DTDVS, DTSVS față de lotul - martor.

Dinamicul modificărilor indicilor ecocardiografici peste 6 luni de evoluție a maladei în loturile III și IV a marcat o micșorare statistic semnificativă a diametrelor camerelor cordului – DAD, DVD a DTDVS și DTSVS, precum și a volumelor telediastolic și telesistolic al VS (VTD și VTS).

Tabelul 3.4. Caracteristica parametrilor ecocardiografici ai hemodinamicii bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale (M±m)

| Parametrul       | Lot martor          | Lotul | Inițial               | 6 luni               | p      |
|------------------|---------------------|-------|-----------------------|----------------------|--------|
| <b>DAD, mm</b>   | 29,5±1,6<br>(100%)  | III   | 34,5±1,4*<br>(116%)   | 29,38±1,4<br>(99,3%) | <0,01  |
|                  |                     | IV    | 36,1±1,4*<br>(122%)   | 32,1±1,1<br>(108%)   | <0,05  |
|                  |                     | p     | >0,05                 | >0,05                |        |
| <b>DVD,mm</b>    | 23,4±1,3<br>(100%)  | III   | 28,2±0,8*<br>(120%)   | 27,4±1,3*<br>(117%)  | >0,05  |
|                  |                     | IV    | 29,3±1,2*<br>(125%)   | 27,2±1,2<br>(117%)   | >0,05  |
|                  |                     | p     | >0,05                 | >0,05                |        |
| <b>DAS, mm</b>   | 32,5±1,3<br>(100%)  | III   | 34,1±1,1<br>(104,9%)  | 30,2±0,8<br>(92%)    | <0,01  |
|                  |                     | IV    | 37,3±1,1*<br>(114%)   | 33,4±1,2<br>(102%)   | <0,05  |
|                  |                     | p     | >0,05                 | >0,05                |        |
| <b>DTDVS, mm</b> | 44,1±1,2<br>(100%)  | III   | 50,3±1,1***<br>(114%) | 44,2±1,0<br>(100%)   | <0,001 |
|                  |                     | IV    | 51,4±1,2***<br>(116%) | 46,6±1,0<br>(105%)   | <0,01  |
|                  |                     | p     | >0,05                 | >0,05                |        |
| <b>DTSVS, mm</b> | 29,0±1,5<br>(100%)  | III   | 34,9±0,9**<br>(120%)  | 30,7±0,6<br>(105%)   | <0,001 |
|                  |                     | IV    | 34,6±1,0**<br>(119%)  | 31,1±0,8<br>(107%)   | <0,01  |
|                  |                     | p     | >0,05                 | >0,05                |        |
| <b>VTDVS, ml</b> | 128,6±3,6<br>(100%) | III   | 133,4±7,3<br>(103%)   | 113,9±5,5<br>(88,5%) | <0,05  |
|                  |                     | IV    | 131,9±7,2<br>(102%)   | 116,8±6,1<br>(90,8%) | >0,05  |
|                  |                     | p     | >0,05                 | >0,05                |        |
| <b>VTSVS, ml</b> | 62,3±2,2<br>(100%)  | III   | 65,1±4,5<br>(104%)    | 53,5±3,8*<br>(85%)   | <0,05  |
|                  |                     | IV    | 59,1±4,5<br>(94%)     | 52,0±3,5*<br>(83%)   | >0,05  |
|                  |                     | p     | >0,05                 | >0,05                |        |

Notă: Diferențele statistic semnificative în raport cu indicatorii lotului martor: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

Pentru a identifica severitatea afectării rezervelor funcționale ale inimii și performanța miocardului în ICC secundară HTA la bolnavii estimați au fost determinați următorii parametri: FEVS, FSVS, grosimea SIV, PPVS care au fost redați în tabelul 3.5.

Tabelul 3.5. Estimarea stării funcționale integrale ale inimii la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale

| Parametrul | Lotul     | Inițial              | 6 luni              | p      | Lot martor         |
|------------|-----------|----------------------|---------------------|--------|--------------------|
| FEVS, %    | III (HTA) | 51,9±1,0***<br>(79%) | 59,7±0,8<br>(93%)   | <0,001 | 64,0±2,4<br>(100%) |
|            | IV(HTA)   | 51,5±1,4***<br>(79%) | 59,0±0,9<br>(92%)   | <0,001 |                    |
|            | p         | >0,05                | >0,05               |        |                    |
| FSVS, %    | III (HTA) | 34,6±0,7<br>(102%)   | 30,7±0,4 *<br>(91%) | <0,001 | 33,6±1,3<br>(100%) |
|            | IV(HTA)   | 34,3±0,8<br>(102%)   | 30,8±0,5*<br>(91%)  | <0,001 |                    |
|            | p         | >0,05                | >0,05               |        |                    |
| SIV, mm    | III (HTA) | 8,8±0,3<br>(127%)    | 8,7±0,5<br>(126%)   | >0,05  | 6,9±1,1<br>(100%)  |
|            | IV(HTA)   | 9,9±0,4 *<br>(143%)  | 9,1±0,5<br>(131%)   | >0,05  |                    |
|            | p         | <0,05                | >0,05               |        |                    |
| PPVS, mm   | III(HTA)  | 9,2±0,4<br>(95%)     | 8,9±0,56<br>(92%)   | >0,05  | 9,6±0,6<br>(100%)  |
|            | IV(HTA)   | 10,2±0,5<br>(106%)   | 8,8±0,6<br>(91%)    | >0,05  |                    |
|            | p         | >0,05                | >0,05               |        |                    |

Notă: Diferențele statistice semnificative în raport cu indicatorii lotului martor: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

După cum este redat în tabel funcția globală a inimii tradusă prin indicele FEVS inițial a suferit modificări cu o reducere concludentă comparativ cu lotul - martor (p<0,001) în ambele loturi și a notat o ameliorare semnificativă în perioada observației clinice cu o majorare la 6 luni de evidență până la 93% în lotul III de studiu și până la 92% în lotul IV de studiu (p<0,001). Frația de scurtare ce caracterizează funcția sistolică s-a redus la 6 luni în ambele loturi identic cu 11% (p<0,001). La bolnavii estimați cu ICC secundară hipertensiunii arteriale în cadrul examenului ecocardiografic au fost apreciate îngroșarea SIV inițial la ambele loturi investigaționale.

Pe parcursul cercetărilor au fost determinate modificările electrocardiografice la pacienții cu hipertensiune arterială din loturile corespunzătoare, caracteristicile căror sunt reprezentate în tabelul 3.6. Analiza comparativă a modificărilor electrocardiografice la etapa inițială la pacienții cu HTA a demonstrat diferențe veridice concludente după prezența unor semne electrocardiografice caracteristice pentru disfuncțiile cronice ale miocardului, cum sunt modificări ale morfologiei complexului QRS și ale undei T, inclusiv ale semnelor sugestive de tulburări ale proceselor de repolarizare - modificări diverse ale segmentului ST-T și alungirea intervalului Q-T până la 40"-42". Semnele electrocardiografice de hipertrofie a miocardului VS sunt caracteristice bolnavilor cu HTA,

se prezintă cu semnificație între loturi ( $p < 0,01$ ) și confirmă debutul disfuncțiilor cronice ale miocardului în grupul studiat.

Caracteristica evolutivă ale semnelor electrocardiografice la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale notează ameliorări ale ritmului cardiac cu revenirea la ritm sinusal în 100% cazuri, reducerea tahicardiei sinusale în 57%, ale duratei intervalului QT cu 27,7 ms, ameliorarea morfologiei complexului QRST în 73%, dispariția extrasistoliei ventriculare și reducerea frecvenței extrasistoliilor supraventriculare în 10%, îmbunătățirea proceselor de repolarizare în miocardul VS în 89% și reducerea gradului de remodelare a miocardului prin hipertrofie a VS în 54% respectiv.

Tabelul 3.6. Caracteristica evolutivă ale semnelor electrocardiografice la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale

| Semnele ECG                                   | Grupul HTA (n = 52)<br>inițial |       | Grupul HTA (n = 52)<br>peste 6 luni |      | p      |
|---|--------------------------------|-------|-------------------------------------|------|--------|
|   | N                              | %     | N                                   | %    |        |
| ECG semne – Ritm sinusal                      | 51                             | 98,07 | 52                                  | 100  | >0,05  |
| Tahicardie sinusală                           | 33                             | 63,4  | 3                                   | 5,8  | <0,001 |
| Bradycardie sinusală                          | 2                              | 3,8   | 0                                   | 0    | <0,05  |
| Durata interval Q-T, ms                       | 382,3±13,2                     |       | 354,6±8,4                           |      | >0,05  |
| Depresia segm. ST, mm                         | 1,10±0,06                      |       | 0,6±0,02                            |      | <0,001 |
| Semne de modificări a morfologiei compl. QRST | 46                             | 88,4  | 8                                   | 15,4 | <0,001 |
| Extrasistolie, s/ventriculară                 | 6                              | 11,5  | 1                                   | 1,9  | <0,05  |
| Extrasistolie ventriculară                    | 6                              | 11,5  | 0                                   | 0    | <0,001 |
| Tulburări de repolarizare în miocardul VS     | 49                             | 94,2  | 3                                   | 5,8  | <0,001 |
| Semne de HVS                                  | 32                             | 61,5  | 4                                   | 7,7  | <0,001 |

Notă: Diferențele statistic semnificative între loturi – \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ .

Programul de studiu a inclus evaluarea variabilității ritmului cardiac la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului secundare HTA la înregistrarea automată ECG de durată în 24 de ore după metoda Holter pentru fiecare bolnav. Indicii variabilității ritmului cardiac au fost grupați în conformitate cu diapazonul reflectat a variațiilor intervalelor NN. Parametrii variabilității ritmului cardiac cu frecvență ultrajoasă s-au notat – SDNN, SDANN, TotP și ULFP, iar către parametrii cu frecvență joasă s-au referit – SDNNi, VLFP și LFP, și pentru cei cu frecvență înaltă s-au estimat – rMSSD, pNN50 și HFP. Astfel, în programul de studiu au fost incluși parametrii variabilității

ritmului cardiac – parametri de timp: SDNN, SDNNi, r-MSSD, pNN50 și parametri spectrali: puterea totală ( $ms^2$ ), a frecvenței joase ( $ms^2$ ) și a frecvenței înalte ( $ms^2$ ). Evoluția parametrilor variabilității ritmului cardiac în grupul general al bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică secundară HTA sunt notate în tabelul 3.7.

În rezultatul analizei dinamice pe grup a variabilității ritmului cardiac la bolnavii cu HTA (n = 52) după o redactare minuțioasă a principalelor evenimente ECG în mod automat au fost determinați parametri de timp: SDNN, SDNNi, r-MSSD, pNN50 ce au notat valori semnificativ sporite comparativ cu lotul – martor la etapa de includere în studiu și cei spectrali care de asemenea au prezentat majorări concludente față de lotul – martor. Evaluarea dinamică a acestor parametri a prezentat oscilații neuniforme, valorile fiind semnificativ sporite comparativ cu lotul martor.

Tabelul 3.7. Evoluția parametrilor variabilității ritmului cardiac la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale

| Indicele                        | Grupul II HTA inițial (n = 52) | Grupul II HTA (n = 52) 6 luni | p        | Lot martor  |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------|-------------|
| <b>FCC med</b>                  | 80,7±1,5                       | 75,7±0,8*                     | p<0,01   | 84,5±3,4    |
| <b>SDNN (ms)</b>                | 216,7±7,5***                   | 197,6±6,7*                    | p >0,05  | 168,3±10,2  |
| <b>SDNNi (ms)</b>               | 113,9±4,0**                    | 121,6±5,4***                  | p> 0,05  | 89,1±6,2    |
| <b>SDANN (ms)</b>               | 194,3±6,2***                   | 176,2±5,8***                  | p <0,05  | 108,6±8,5   |
| <b>r-MSSD (ms)</b>              | 109,3±5,4***                   | 103,5±4,9***                  | p> 0,05  | 58,11±8,8   |
| <b>pNN50</b>                    | 43,3±2,3**                     | 38,9±3,0*                     | p> 0,05  | 27,2±4,1    |
| <b>LF</b>                       | 3374,5±221,3***                | 3517,0±210,3***               | p> 0,05  | 2432,3±24,6 |
| <b>HF</b>                       | 3647,2±178,8***                | 2495,1±171,7***               | p <0,001 | 1645±22,6   |
| <b>HRVTI</b>                    | 0,022±0,003                    | 0,023±0,003                   | p> 0,05  | 0,021±0,003 |
| <b>LF/HF</b>                    | 1,44±0,09*                     | 1,3±0,07                      | p> 0,05  | 1,209±0,06  |
| <b>Depresia medie a segm ST</b> | 1,1±0,06***                    | 1,2±0,07***                   | p> 0,05  | 0,8±0,03    |

Notă: SDNN – devierea standard a intervalelor NN; SDNNi – index – media în intervalul de 24 de ore a devierilor standard NN în interval de 5 min de timp; r-MSSD- rădăcina patrată din suma patrată a diferențelor intervalelor NN pe perioada de 24 de ore; pNN50 – numărul intervalelor NN, diferite de cele precedente după modul mai mult de 50 ms, exprimată în procente către numărul total de intervale NN.; Diferențele statistic semnificative comparativ cu lotul – martor – \*p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001.

Evaluând cele relatate anterior conchidem, că în insuficiența cardiacă cronică secundară HTA se produc modificări semnificative ale parametrilor variabilității ritmului cardiac ceea ce denotă o dereglare a sistemelor reglatoare în electrofiziologia cordului și influențează semnificativ starea clinică a bolnavilor și evoluția disfuncțiilor cronice ale miocardului. Specificul modificărilor parametrilor variabilității ritmului cardiac în ICC secundară HTA influențează prognosticul bolnavilor având un risc sporit de moarte subită.

Variantele și criteriile diagnostice de remodelare a inimii la bolnavii cu ICC secundară hipertensiunii arteriale sunt prezentate în tabelul 3.8.

Tabelul 3.8. Tipurile de remodelare ale miocardului ventriculului stâng la bolnavii estimați cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale

| <b>Geometria ventriculului stâng</b> | <b>Indicele masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS, g/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Grosimea relativă a peretelui ventriculului stâng (GRPVS, cm)</b> |
|--------------------------------------|--|--|
| Normală (martor)                     | 39,5±1,3   | 0,37±0,02  |
| Hipertrofia concentrică              | 56,6±12,4  | 0,41±0,25  |
| Hipertrofia excentrică               | 62,4 ±8,6  | 0,42±0,15  |
| Remodelare concentrică               | 42,4±6,2   | 0,44±0,2   |

După estimările tabelare a fost constatat indicele masei miocardului VS la lotul – martor în valoare de 39,5±1,3, iar grosimea relativă a peretelui ventriculului stâng a fost notată în valoare de 0,37±0,02, ceea ce corespunde cu datele din literatură [27]. La bolnavii cu hipertensiune arterială au fost apreciate tipurile de hipertrofie concentrică cu IMMVS - 56,6±12,4 și GRPVS - 0,41±0,25. Este important de accentuat, că în studiu a fost apreciat și tipul de hipertrofie excentrică cu IMMVS de 62,4 ±8,6 și GRPVS 0,42±0,15. Varianta geometrică de remodelare concentrică a notat IMMVS în valoare medie de 42,4±6,2 și GRPVS – 0,44±0,2. În baza acestora au fost determinate câteva tipuri de remodelare cardiacă: hipertrofie concentrică a miocardului VS, hipertrofie excentrică a miocardului VS și remodelare concentrică a miocardului. Tipul de remodelare a miocardului ventriculului stâng actualmente este apreciat drept un criteriu important nu numai al severității maladiei, dar și de prognostic al hipertensiunii arteriale. Hipertrofia concentrică a miocardului se consideră un predictor de risc înalt de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare. Hipertrofia excentrică se însoțește cu un risc cardiovascular mediu a complicațiilor în perioadele de adolescent și adult tânăr, precum și în perioadele ulterioare de vârstă. Așadar, rezultatele studiului consemnează, că apariția remodelării miocardului depinde de varianta hipertensiunii arteriale.

### **3.3. Evaluarea parametrilor clinici și hemodinamici în dependență de terapia patogenetică administrată la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor**

Caracteristica clinico-hemodinamică a bolnavilor a fost prezentată de repartiția indicilor hemodinamici în loturile investigate (tabelul 3.9.). Analizând parametrii ecocardiografici în mod separat pentru loturile I și II investigate de menționat, că s-au observat modificări concludente la etapa inițială de intrare în studiu după parametrii următori: DAD, DAS, DVD, DTSVS, VTDVS, VTSVS, FEVS, FSVS față de lotul – martor. În urma terapiei administrate cu IECA asociate cu spironolacton și cu IECA în monoterapie specifice loturilor, la pacienții cu miocardite în ambele grupuri s-au produs ameliorări ale indicilor hemodinamici, care se traduc prin îmbunătățirea

dimensiunilor DAD, DAS, DVD, DTDVS, DTSVS, al volumelor intracavitare (VTDVS, VTSVS), precum și a funcției globale ale miocardului VS tradusă prin fracția de ejeție cu diferențe semnificative în dinamică. Efectul obținut s-a menținut în dinamicul observațional. Timp de 6 luni nu s-a înregistrat agravarea stării clinice, nici înrăutățirea indicatorilor hemodinamicii centrale.

Tabelul 3.9. Caracteristica clinico-hemodinamică inițială a bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică secundară miocarditelor

| Indicele                | Grupul I de studiu (n=61) inițial | Grupul I de studiu (n=61) 6 luni | Lot martor | p      |
|-------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------|--------|
| Vârsta, ani             | 5,9 ± 0,9*                        | 7,7±1,0                          | 8,5±0,6    | p>0,05 |
| IMC,kg/m <sup>2</sup>   | 22,3±1,2                          | 23,1±1,0                         | 23,4±0,6   | p>0,05 |
| TAs,mmHg                | 89,4±2,1                          | 91,8±1,8                         | 92,6±0,3   | p>0,05 |
| TAd,mm Hg               | 55,3±1,9                          | 53,9±1,5                         | 54,6±2,4   | p>0,05 |
| FCC,b/min               | 109,3±4,7***                      | 94,0±3,7                         | 84,5±3,4   | p<0,05 |
| IMMVS, g/m <sup>2</sup> | 55,3±4,5                          | 49,8±4,1                         | 46,5±1,3   | p>0,05 |
| MMVS, g                 | 97,5±7,6                          | 88,9±6,8                         | 82,6±4,2   | p>0,05 |

Notă: diferențele statistic semnificative în raport cu indicatorii lotului martor - \*p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\*p<0,001.

Indicatorii funcționali ai hemodinamicii în grupul I general de studiu la bolnavii cu miocardite inițial au notat următoarele modificări: se observă o majorare a valorii medii a frecvenței contracțiilor cardiace (p < 0,001), precum și o majorare a IMMVS și a MMVS. Din cele consemnate putem concluziona, că la bolnavii cu miocardite odată cu reducerea funcției globale a cordului se observă o performanță geometrică confirmată prin creșterea valorilor IMMVS și MMVS, ceea ce confirmă apariția disfuncțiilor cronice ale miocardului.

#### **4. EVALUAREA DINAMICII UNOR PARAMETRI METABOLICI CU CONOTAȚIE DIAGNOSTICĂ ÎN DISFUNȚIILE CRONICE ALE MIOCARDULUI ÎN DEPENDENȚĂ DE TRATAMENTUL PATOGENETIC**

##### **4.1. Aprecierea modificărilor indicilor biochimici în dinamica evoluției disfuncțiilor cronice ale miocardului**

Luând în considerație multiple informații de specialitate cu privire la modificările în metabolismul cardiomiocitelor în insuficiența cardiacă, noi ne-am propus un studiu aprofundat al perturbărilor biochimice în serul sangvin la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică secundară miocarditelor și hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți. La bolnavii din ambele grupe de studiu s-a realizat determinarea indicilor metabolismului lipidic. Cercetarea diferitor aspecte a metabolismului lipidic este actuală atât în medicina experimentală, cât și în cea practică. În continuare prezentăm rezultatele testelor de laborator pentru aprecierea indicilor profilului lipidic – colesterolului total, colesterolului LDL și colesterolului HDL, a trigliceridelor în ser sangvin,



precum și a indicilor peroxidării lipidelor sistemului antioxidant, în special al activității dialdehidei malonice, activității antioxidante totale, nivelului hidroperoxidilor lipidici la etapa inițială și peste 6 luni de evoluție a maladiei.

Tabelul 4.1. Evaluarea indicilor metabolismului lipidic și a componentelor stresului oxidativ în serul sangvin în dinamicul evoluției clinice la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului

| Indicatorii evaluați  | P                         | I grup inițial          | II grup inițial        | I grup 6 luni          | II grup 6 luni         | Lot martor          |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| Col total, mmol/l     | pdI <0,001<br>pdII <0,001 | 4,06±0,11<br>(90%)      | 4,29±0,12<br>(95%)     | 3,14±0,10***<br>(68%)  | 3,61±0,11***<br>(80%)  | 4,5±0,2<br>(100%)   |
|                       | P                         | p>0,05                  |                        | p<0,01                 |                        |                     |
| Col LDL, mmoli/l      | pdI <0,001<br>pdII <0,01  | 2,53±0,12**<br>(190%)   | 3,11±0,14***<br>(239%) | 1,92±0,06***<br>(146%) | 2,56±0,15***<br>(192%) | 1,33±0,09<br>(100%) |
|                       | P                         | p<0,01                  |                        | p<0,001                |                        |                     |
| Col HDL, mmoli/l      | pdI <0,01<br>pdII <0,001  | 1,43±0,05<br>(85%)      | 1,63±0,07<br>(97%)     | 1,22±0,04<br>(75%)     | 1,30±0,05<br>(81%)     | 1,68±0,3<br>(100%)  |
|                       | P                         | p<0,05                  |                        | p>0,05                 |                        |                     |
| Trigliceride, mmoli/l | pdI <0,001<br>pdII >0,05  | 2,32±0,05**<br>(116%)   | 1,94±0,12<br>(95%)     | 1,99±0,03<br>(95%)     | 1,89±0,07*<br>(90%)    | 2,09±0,05<br>(100%) |
|                       | P                         | p<0,01                  |                        | p>0,05                 |                        |                     |
| DAM, U/l              | pdI <0,001<br>pdII <0,01  | 20,64±0,93***<br>(68%)  | 20,92±0,95***<br>(69%) | 15,05±0,71***<br>(50%) | 16,39±0,87***<br>(53%) | 30,04±1,8<br>(100%) |
|                       | P                         | p>0,05                  |                        | p>0,05                 |                        |                     |
| AAT, mmol/l           | pdI <0,001<br>pdII <0,01  | 34,48±1,75*<br>(82,9%)  | 33,34±1,80*<br>(80%)   | 22,27±1,13***<br>(53%) | 25,09±1,74***<br>(60%) | 41,6±2,8<br>(100%)  |
|                       | P                         | p>0,05                  |                        | p>0,05                 |                        |                     |
| HPL timp., U/l        | pdI <0,001<br>pdII >0,05  | 0,91±0,05*<br>(138%)    | 0,86±0,06<br>(143%)    | 0,54±0,03<br>(83%)     | 0,68±0,07<br>(100%)    | 0,65±0,1<br>(100%)  |
|                       | P                         | p>0,05                  |                        | p>0,05                 |                        |                     |
| HPL interm., U/l      | pdI <0,001<br>pdII <0,01  | 1,13±0,04<br>(125%)     | 1,06±0,04<br>(111%)    | 0,80±0,03<br>(88%)     | 0,91±0,04<br>(100%)    | 0,98±0,1<br>(100%)  |
|                       | P                         | p>0,05                  |                        | p<0,05                 |                        |                     |
| HPL tardivi, U/l      | pdI <0,001<br>pdII <0,001 | 0,37±0,018***<br>(142%) | 0,36±0,01***<br>(138%) | 0,27±0,01<br>(100%)    | 0,29±0,01<br>(111%)    | 0,26±0,02<br>(100%) |
|                       | P                         | p>0,05                  |                        | p>0,05                 |                        |                     |

Notă: Diferențele statistic semnificative comparativ cu lotul martor – \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001; pdI – semnificația dinamică în I grup, pd II – semnificația dinamică în grupul II.

Datele prezentate în tabel sugerează modificări semnificative ale spectrului lipidelor la bolnavii din ambele grupe după indicii următori: conținutul colesterolului LDL în ambele grupe, ale concentrației trigliceridelor în I grup, a dialdehidei malonice și ale activității antioxidante totale în ambele grupe în raport cu indicatorii lotului – martor. A fost evaluată concentrația produselor oxidării peroxidice, precum și activitatea antioxidantă totală în ser. După cum reiese din tabelul 4.1. la bolnavii cu ICC la etapa inițială s-a înregistrat o scădere uniformă în ambele grupe ale activității antioxidante totale și o sporire semnificativă a colesterolului LDL preponderent la bolnavii din

grupul II. Conform datelor obținute, la internare s-a constatat creșterea intensității peroxidării lipidelor concomitent cu inhibiția activității antioxidante totale. Estimarea rezultatelor indicilor metabolismului lipidic și ale componentelor stresului oxidativ în serul sangvin în dinamicul observațional peste 6 luni la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului a notat diferențe semnificative între ambele grupe după indicii următori: colesterol total, LDL. Concentrațiile serice ale indicilor colesterolului total, HDL, ale trigliceridelor, ale dialdehidei malonice, au prezentat nivele concentraționale scăzute în raport cu valorile indicilor similari ale lotului martor cu semnificație ale valorilor în dinamică.

În studiul dat la bolnavii din ambele grupe de studiu au fost cercetați următorii indici biochimici –  $\beta$ -glucuronidaza, fucoza, acidul piruvic, acizii uronici, acidul lactic, lactatdehidrogenaza, proteinele specifice cordului inițial la etapa de intrare în studiu și peste 6 luni de observație clinică (tabelul 4.2.).

Tabelul 4.2. Dinamica conținutului enzimelor citoplasmatică și ale acizilor în ser sangvin la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului

| <b>Indicato-<br/>rii<br/>evaluați</b> | <b>P</b>                         | <b>I grup (MA)<br/>inițial</b>            | <b>II grup (HTA)<br/>inițial</b> | <b>I grup (MA)<br/>6 luni</b>           | <b>II grup (HTA)<br/>6 luni</b> | <b>Lot<br/>martor</b> |
|---------------------------------------|----------------------------------|---|----------------------------------|---|---------------------------------|-----------------------|
| $\beta$ -glucur,<br>(nmol/s.l)        | pdI>0,05<br>pdII<0,001<br>P      | 18,7±0,4***<br>(157%)<br>p>0,05           | 18,2±0,6***<br>(152%)            | 15,4±0,3<br>(129%)<br>p>0,05            | 13,5±0,5<br>(113%)              | 11,9±<br>1,3          |
| Fucoza,<br>ser $\mu$ mol/l            | pdI<0,001<br>pdII<0,01<br>P      | 520,6±47,8***<br>(376%)<br>p<0,05         | 369,2±36,1***<br>(267%)          | 283,4±27,3***<br>(205%)<br>p>0,05       | 244,5±23,7***<br>(176%)         | 138,8±<br>10,6        |
| Acidul<br>piruvic,<br>$\mu$ mol/l     | pdI<0,001<br>pdII<0,01<br>P      | 0,65 ±0,01 ***<br>(224%)<br>p<0,05        | 0,60±0,02 ***<br>(206%)          | 0,32±0,03<br>(110%)<br>p<0,001          | 0,46±0,02***<br>(158%)          | 0,29±<br>0,02         |
| Acizii<br>uronici,<br>nmol/l          | pdI<0,001<br>pdII<0,001<br>P     | 133,4±5,8***<br>(154%)<br>p>0,05          | 140,3±7,8***<br>(162%)           | 95,3±3,0**<br>(110%)<br>p<0,05          | 106,4±4,0***<br>(123%)          | 86,4±<br>0,5          |
| Acidul<br>lactic,<br>mmol/l           | pdI<0,001<br>pdII<0,01           | 4,17±0,2<br>(112%)                        | 5,6±0,5***<br>(151%)             | 3,1±0,1**<br>(83%)                      | 3,9±0,2<br>(105%)               | 3,7±0,<br>2           |
| Acizii<br>sialici,<br>nmol/l          | P<br>pdI<0,01<br>pdII<0,001<br>P | p<0,01<br>2,4 ±0,1 *<br>(150%)<br>p<0,001 | 1,8±0,09<br>(112%)               | p<0,001<br>1,05±0,05<br>(65%)<br>p>0,05 | 1,07±0,04<br>(62%)              | 1,6±0,3               |

*Notă:* Diferențele statistic semnificative în raport cu lotul – martor – \* p < 0,05, \* \*p < 0,01; \* \*\*p < 0,001; pd I – semnificația dinamică în I grup, pd II – semnificația dinamică în grupul II

Analizând datele prezentate mai sus putem conchide, că enzimele citoplasmatică de rând cu indicatorii hipoxiei și hiperlactacidemia servesc drept indicatori a constatării gradului de alterare tisulară miocardică. La pacienții cu ICC secundară miocarditelor și hipertensiunii arteriale în perioada precoce a procesului patologic la nivelul poliorganic investigațiile date indică gradul de alterare funcțională a miocardului. Modificările activității acidului piruvic, acizilor sialici, acidului lactic și ale acizilor uronici au notat variații concentraționale diverse în ambele grupe de studiu cu exacerbări la etapa de includere în grupul bolnavilor cu miocardite, ceea ce confirmă geneza inflamatorie și hipoxică a dereglărilor proceselor metabolice în organism în insuficiența cardiacă cronică.

Așadar, în rezultatele studiului dat a fost confirmat faptul, că în insuficiența cardiacă cronică la copii se produc modificări în metabolismul lipoproteinelor de densitate mică, ale malondialdehidei serice. În condițiile unei ischemii cronice ale miocardului se declanșează cascada stresului oxidativ cu sporirea nivelului concentrațional al produșilor de peroxidare lipidică, ale hidroperoxidilor lipidici timpurii, intermediari și tardivi, având semnificație diagnostică în evoluția disfuncțiilor cronice ale miocardului.

#### **4.2. Estimarea proteinelor specifice cordului la copiii și adolescenții cu insuficiență cardiacă cronică**

În studiul dat a fost cercetată valoarea diagnostică a diferitor biomarkeri de afectare miocardică la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului, a fost apreciată valoarea conținutului seric concentrațional ale proteinelor specifice cordului (albuminei modificate de ischemie, mioglobinei, troponinei I). În cercetare a fost aplicată una din metodele de estimare a severității ischemiei miocardului prin aprecierea proteinei specifice cordului în serul sangvin – albuminei modificate de ischemie (AIM). Metoda optimizată de apreciere a albuminei modificate de ischemie după capacitatea de legare cu cobaltul CO (II) a fost folosită în studiul nostru la pacienții cu diferite patologii ale sistemului cardiovascular (miocardite, hipertensiune arterială). A fost apreciată AIM în serul sangvin la 62 de bolnavi (42 de băieți și 20 de fete) cu ICC. Din ei 30 bolnavi au format subgrupul A – copiii cu ICC dezvoltată pe fonul miocarditelor și 31 de bolnavi cu ICC secundară hipertensiunii arteriale care au format subgrupul B cu ICC secundară hipertensiunii arteriale. Nivelul concentrațional mediu în subgrupul A a constituit  $0,381 \pm 0,020$  mmol/l, iar în subgrupul B s-a înregistrat  $0,357 \pm 0,020$  mmol/l, ceea ce s-a dovedit a fi sporit cu 18% și cu 10% respectiv comparativ cu controlul. Astfel, putem menționa că în insuficiența cardiacă cronică se produce o sporire moderată a nivelului de AIM în serul sangvin, ceea ce confirmă o ischemie moderată de geneză cardiacă. În studiu a fost identificat nivelul concentrațional al troponinei I, mioglobinei,

lactatdehidrogenazei serice, proteinei C reactive în serul sangvin la bolnavii cu ICC. Estimarea modificărilor biomarkerilor cardiospecfici sunt prezentate în tabelul 4.3.

Tabelul 4.3. Dinamica modificărilor proteinelor cardiospecifice în evoluția insuficienței cardiace la bolnavii incluși în studiu

| Indicato-<br>rii<br>evaluați   | p            | I grup<br>inițial | II grup<br>inițial | I grup<br>6 luni | II grup<br>6 luni | Lot<br>martor |
|--------------------------------|--------------|-------------------|--------------------|------------------|-------------------|---------------|
| <b>Troponin<br/>a I, ng/ml</b> | pdI < 0,01   | 1,20±0,3***       | 0,21±0,06**        | 0,03±0,01        | 0,01±0,01         | 0,01±0,001    |
|                                | pdII > 0,05  | p < 0,01          |                    | p > 0,05         |                   |               |
| <b>Mioglobi<br/>na, ng/ml</b>  | pdI < 0,001  | 33,2±1,7**        | 28,4±1,7           | 19,5±1,3         | 18,8±1,4          | 22,9±3,04     |
|                                | pdII < 0,001 | p > 0,05          |                    | p > 0,05         |                   |               |
| <b>PCR, UI/l</b>               | pdI < 0,001  | 3,32±0,4***       | 2,86±0,4***        | 0,22±0,09        | 0,45±0,17         | 0,64±0,2      |
|                                | pdII < 0,001 | p > 0,05          |                    | p > 0,05         |                   |               |
| <b>LDH, UI/l</b>               | pdI < 0,001  | 521,5±18,2***     | 449,6±15,7***      | 277,3±10,5**     | 279,4±11,2**      | 235,6±6,4     |
|                                | pdII < 0,001 | p < 0,01          |                    | p > 0,05         |                   |               |

Notă: Diferențele statistic semnificative în raport cu lotul – martor – \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001; pd I – în I grup, pd II – semnificația dinamică în grupul II

Analiza nivelului concentrațional a enzimelor citoplasmatică a permis a oferi o semnificație diagnostică ale acestor markeri în evoluția sindromului de insuficiență cardiacă congestivă și a servit drept indicator în abordul terapeutic patogenetic al acestuia. Rezultatele studiului nostru au relevat semnificația clinico-diagnostică a determinării concentrației în ser sangvin a proteinelor specifice cordului – Troponinei I, mioglobinei, albuminei modificate de ischemie în diagnosticul precoce ale afectării miocardului de genă inflamatorie și hipoxică la copiii cu disfuncții cronice ale miocardului, notând o pondere semnificativă a concentrațiilor serice ale acestora.

În baza studiului dat s-a elaborat o schemă de lucru a patogeniei în disfuncțiile cronice ale miocardului (figura 4.2.). Reieșind din aceasta putem conchide, că imaturitatea morfofuncțională a țesutului miocardului în special în miocardite, tulburările hemodinamice, catabolismul crescut al proteinelor, ischemia celulară, dezorganizarea structurii mitochondriale, distrugerea lizozomilor, activitatea sporită a enzimelor și a produșilor stresului oxidativ, eliberarea biomarkerilor de ischemie, de leziune, de inflamație și a unor markeri metabolici, activarea sistemelor responsabile simpato-adrenal și renină-angiotensină-aldosteron, prezintă factori patogenetici importanți în dezvoltarea insuficienței cardiace cronice (sindrom clinico-biologic rezultat din insuficiența poliorganică). Prezența inflamației în țesutul cardiac, remodelarea patologică a miocardului prin performanța geometrică cauzată de dilatarea compartimentelor cordului și de apariția proceselor de hipertrofie a miocardului conduc la insuficiența cordului prin disfuncții cronice ale miocardului. Reieșind din schema de lucru a patogeniei, a fost efectuat un tratament individualizat al insuficienței

cardiace cronice pentru fiecare bolnav cu aplicarea remediilor gen IECA, inhibitori ale receptorilor de aldosteronă.

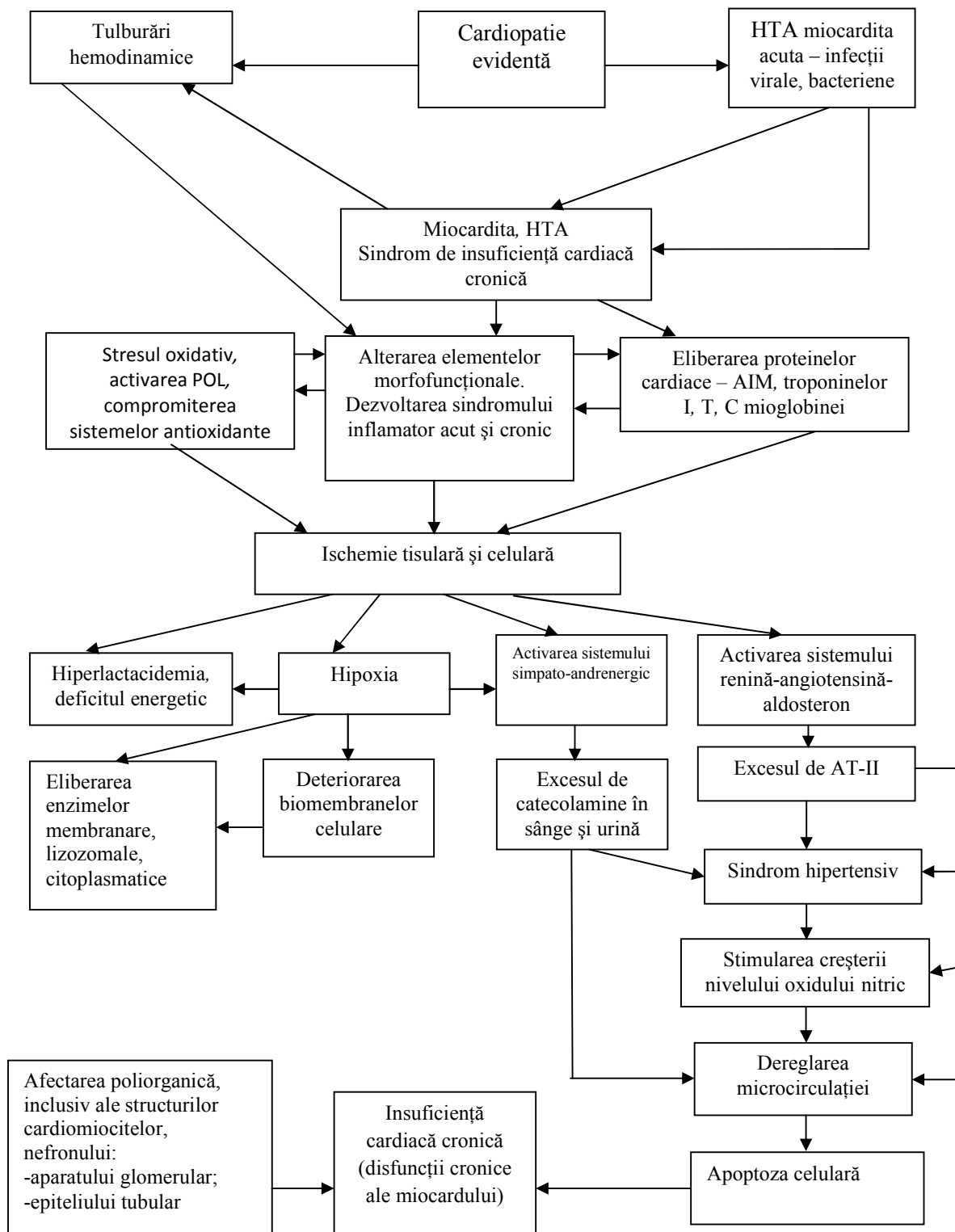


Figura 4.2. Schema de lucru a patogenezei în disfuncțiile cronice ale miocardului

### 4.3. Determinarea modificărilor activității hormonale ale sistemului simpato-adrenal în disfuncțiile cronice ale miocardului

În studiul dat au fost cercetați indicii hormonalii ale sistemului simpato-adrenal la 85 de copii condiționat sănătoși fără semne de boli acute și cronice, normoponderali, omogeni după masa corporală și indice ponderal, care au constituit lotul martor, fiind apreciat statutul hormonal fiziologic. De rând cu aceasta a fost estimată concentrația hormonilor sistemului simpato-adrenal la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor și HTA. Din indicii hormonalii a fost apreciat nivelul concentrațional al catecolaminelor – al epinefrinei și norepinefrinei în ser și în urină, astfel, a fost estimată activitatea lor biologică. Nivelul concentrațional al hormonilor sistemului simpato-adrenal la bolnavii cu ICC din ambele grupe este prezentat în tabelul 4.4.

Tabelul 4.4. Parametrii catecolaminelor în mediile biologice la pacienții incluși în studiu

| Indicii/grupa                                | inițial (M±m)                           | 6 luni                                   | p         | Control             |
|--|---|--|-----------|---------------------|
| Epinefrina ser, nmol/l, I grup               | 3,31±0,15***<br>(157%)                  | 3,19±0,28**<br>(151%)                    | pd >0,05  | 2,1±0,3<br>(100%)   |
| Epinefrina ser, nmol/l, II grup              | 2,90±0,17*<br>(138%)<br>p 1,2>0,05      | 2,82±0,11*<br>(133%)<br>p 1,2>0,05       | pd >0,05  |                     |
| Norepinefrina ser, nmol/l, I grup            | 7,83±0,33<br>(150%)                     | 6,66±0,36*<br>(128%)                     | pd <0,05  | 5,2±1,6<br>(100%)   |
| Norepinefrina ser, nmol/l, II grup           | 6,25±0,26<br>(120%)<br>p 1,2<0,001      | 7,37±,38<br>(141%)<br>p 1,2>0,05         | pd <0,05  |                     |
| Epinefrina în urină, nmol/24 ore, I grup     | 98,60±3,38***<br>(217%)                 | 112,13±5,40***<br>(248%)                 | pd <0,05  | 45,4±8,4<br>(100%)  |
| Epinefrina în urină, nmol/24 ore, II grup    | 243,46±8,40***<br>(540%)<br>p 1,2<0,001 | 286,54±17,75***<br>(635%)<br>p 1,2<0,001 | pd <0,05  |                     |
| Norepinefrina în urină, nmol/24 ore, I grup  | 244,98±10,92***<br>(274%)               | 148,77±8,31***<br>(166%)                 | pd <0,001 | 89,2±11,3<br>(100%) |
| Norepinefrina în urină, nmol/24 ore, II grup | 152,23±6,88***<br>(170%)<br>p 1,2<0,001 | 188,50±10,16***<br>(211%)<br>p 1,2<0,01  | pd <0,01  |                     |

Notă: Diferențe statistice semnificative între loturi - \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\*p<0,001; pd –semnificația dinamică în grup

În studiul dat a fost confirmat rolul hormonilor sistemului simpato-adrenergic prin evaluarea concentrației lor în mediile biologice (sânge și urină), importanța factorilor fiziologici în verigile patogenetice ale evoluției disfuncțiilor cronice ale miocardului. Conform datelor obținute se observă creșterea activității nivelului adrenalinei și noradrenalinei în serul sangvin inițial în ambele grupe de studiu, atât la bolnavii cu miocardite, cât și la cei cu HTA astfel, încât în grupa I activitatea a sporit

cu 57%, iar în grupa II cu 38% comparativ cu lotul de control. În dinamica observațională peste 6 luni nivelele activității au avut o scădere în I grup doar cu – 6%, iar în grupul II respectiv cu – 5%, în general rămânând înalte comparativ cu controlul cu 51% (I grup) și cu 33% (II grup). Nivelul activității norepinefrinei în ser inițial în I grup a fost sporită cu 50%, iar în al II-lea grup cu 20% față de lotul de control, iar peste 6 luni nivelul activității a scăzut în I grup cu – 22%, iar în al II-lea grup activitatea a crescut cu 21%.

Activitatea epinefrinei în urină în grupul I inițial a sporit cu 117%, iar în grupul II s-au notat nivele exagerat majorate cu 440%, iar peste 6 luni activitatea epinefrinei în urina a crescut cu 31% în I grup și cu 95% în grupul al II-lea. La bolnavii cu ICC a fost cercetată activitatea norepinefrinei în urină la includere în studiu care a notat valori majorate cu 174% în grupul bolnavilor cu miocardite și cu 70% în grupul bolnavilor cu HTA. În dinamica observațională în I grup activitatea s-a redus cu - 108%, iar la bolnavii cu HTA a sporit cu 41%.

În baza datelor obținute putem constata, că la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului se produce sporirea evidentă ale nivelelor concentraționale ale catecolaminelor în sânge și urină, preponderent la bolnavii cu insuficiență cardiacă secundară hipertensiunii arteriale, însă în tratamentul de durată cu inhibitorii enzimei de conversie și inhibitorul de aldosteron am obținut reducerea activității concentraționale în ser și urină cu aproximativ 50% de la valorile inițiale. Acest lucru confirmă implicarea nemijlocită în evoluția insuficienței cardiace a efectorilor sistemului simpatic, dar și merită atenție faptul că, corecția de jugulare a valorilor fiziologice concentraționale este extrem de dificilă și, posibil în astfel de cazuri, este indicată terapie cu antagoniști  $\beta$ -adrenergici după criterii selective speciale, ceea ce ar constitui domeniul de cercetări ulterioare în cardiologie pediatrică. Probele biologice efectuate au evidențiat impactul deosebit de important al mediatorilor catecolaminergici în patogenia disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii.

## **5. CĂILE EFICIENTIZĂRII CORECȚIEI DISFUNCȚIILOR CRONICE ALE MIOCARDULUI**

### **5.1. Caracteristica comparativă a indicatorilor clinici și hemodinamici la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică tratați conform metodelor existente**

Caracteristica generală a clasei funcționale de insuficiență cardiacă conform clasamentului NYHA la bolnavii incluși în studiu inițial și în dinamică peste 6 luni de tratament este prezentată în tabelul 5.1. În ceea ce privește rezultatele obținute în studiul dat, este necesar de menționat, că am notat lipsa efectului scontat a tratamentului de durată la bolnavii cu hipertensiune arterială. Acest

fapt este elucidat în estimarea generală a numărului de bolnavi repartizați pe clasele funcționale de insuficiență cardiacă peste 6 luni de tratament.

Tabelul 5.1. Repartiția bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale după clasa funcțională de insuficiență cardiacă NYHA în evaluare

| Lotul de studiu / nozologia        | Pacienții total investigați | Insuficiența cardiacă cronică după NYHA |      |                     |      |                           |      |                            |                         |
|------------------------------------|-----------------------------|---|------|---------------------|------|---------------------------|------|----------------------------|-------------------------|
|                                    |                             | ICC NYHA I Inițial                      |      | ICC NYHA II Inițial |      | ICC NYHA I după tratament |      | ICC NYHA II după tratament | lipsa IC după tratament |
|                                    |                             | abs.                                    | %    | abs.                | %    | abs.                      | %    | abs.%                      | abs%                    |
| I (MA, captopril spironolacton)    | 35                          | 4                                       | 11,4 | 31                  | 88,6 | 1                         | 2,9  | 0                          | 34<br>97,1              |
| II (MA, enalapril)                 | 26                          | 1                                       | 3,8  | 25                  | 96,2 | 1                         | 3,8  | 7<br>26,9                  | 18<br>69,2              |
| III (HTA, captopril spironolacton) | 26                          | 3                                       | 11,5 | 22                  | 84,6 | 5                         | 19,2 | 11<br>42,3                 | 10<br>38,5              |
|                                    |                             |   |      | ICC NYHA III        |      |                           |      |                            |                         |
|                                    |                             |   |      | 1                   | 3,8  |                           |      |                            |                         |
| IV (HTA, enalapril)                | 26                          | 5                                       | 19,2 | 21                  | 80,8 | 9                         | 34,6 | 11<br>42,3                 | 6<br>23,1               |

Notă: MA- miocardită acută, HTA- hipertensiune arterială.

Datele menționate în tabelul 5.1. atestă și despre efectul relativ insuficient al tratamentului la bolnavii cu miocardite ce au primit monoterapie (enalapril) – 8 bolnavi (30,8%) prezentau încă semne de insuficiență cardiacă clasa funcțională I-II NYHA. În ceea ce privește bolnavii cu hipertensiune arterială, conform datelor prezentate în tabel, starea clinică a lor comparativ cu cei cu miocardită era mult mai nesatisfăcătoare: în 61,5% cazuri (12 bolnavi) la aplicarea tratamentului combinat (captopril, spironolacton) ameliorarea semnelor de insuficiență cardiacă nu a atins nivelul scontat, iar în condițiile tratamentului cu enalapril în monoterapie numărul de bolnavi care nu și-au ameliorat pe deplin statusul funcțional era și mai mare - 20 (76,9%). Reieșind din cele expuse anterior, este necesar de menționat, că în conformitate cu algoritmul existent efectul tratamentului la bolnavii cu hipertensiune arterială este mult mai redus, decât la cei cu miocardite.

## 5.2. Perfecționarea algoritmului de diagnostic și de tratament al disfuncțiilor cronice ale miocardului în calitate de căi de eficientizare

Datele epidemiologice noi, ultimele rezultate ale cercetărilor clinice și standardele actuale bazate pe ghidurile internaționale în etiopatogenia, diagnosticul și tratamentul hipertensiunii arteriale au adus viziuni noi semnificative în managementul bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale. În rezultat, în ultimii 5-10 ani s-au produs modificări esențiale în viziunea factorilor declanșatori, diagnosticul și tratamentul bolnavilor cu HTA. A fost



confirmată poligenitatea hipertensiunii arteriale, ceea ce impune necesitatea de a înțelege această patologie nu numai din punctul de vedere al supravaloarelor TA în evoluția cronică a maladiei, dar și ca un complex de modificări interrelaționale ale factorilor genetici, hemodinamici, metabolici și neurohormonali.

Rezultatele multiplelor studii internaționale au confirmat efectivitatea terapiei combinate hipotensive la majoritatea bolnavilor cu HTA, însă în vârstele pediatrice situațiile clinice rămân a fi problematice și necătând la faptul, că se cunosc implicările patogenetice ale multiplelor mecanisme, până la momentul actual noi nu avem criterii prognostice, care ar permite de a aprecia calea evolutivă a hipertensiunii arteriale la bolnav în fiecare caz clinic concret.

Analiza diversității datelor obținute în acest studiu clinic a confirmat faptul, că eficiența tratamentului depinde de influența dirijată asupra verigilor patogenetice de declanșare a disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și are o legătură indispensabilă extrem de importantă cu etiologia multifactorială ale hipertensiunii arteriale, precum și ale miocarditelor, și cu anumite particularități de evoluție ale insuficienței cardiace cronice la copii și adolescenți în funcție de vârstă. Anume de aceasta noi nu am putut trece cu vederea problema precizării verigilor patogenetice a evoluției disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii, fiind siguri că precizarea acestora v-a permite de a favoriza eficacitatea tratamentului, mai mult ca atât, tratamentul în eșantionul bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului care s-a efectuat conform recomandărilor ghidurilor europene, a confirmat faptul, că diverși indici fiziologici și biochimici nu se normalizau definitiv, deoarece etiopatogeneza miocarditelor și a hipertensiunii arteriale fiind polietologică și mecanismele de declanșare și evoluție a maladiei de bază pot fi diferite pentru fiecare caz clinic. În conformitate cu formulele actuale de tratament, propuse de medicina bazată pe dovezile și recomandările ghidurilor internaționale de specialitate europene în managementul insuficienței cardiace cronice la copii, se influențează preponderent doar numai asupra unor verigi patogenetice, despre ce confirmă rezultatele studiului nostru, expuse anterior, precum și de implicarea altor procese metabolice. Aceste date confirmă, că tratamentul conform recomandărilor ghidurilor europene influențează expresiile clinico-paraclinice în mod neomogen astfel, încât semnele clinice, datele investigațiilor instrumentale și de laborator deseori nu sunt similare la diferiți bolnavi cu insuficiență cardiacă cronică. Reieșind din cele menționate a fost perfecționat algoritmul de diagnostic al disfuncțiilor cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale (figura 5.1).

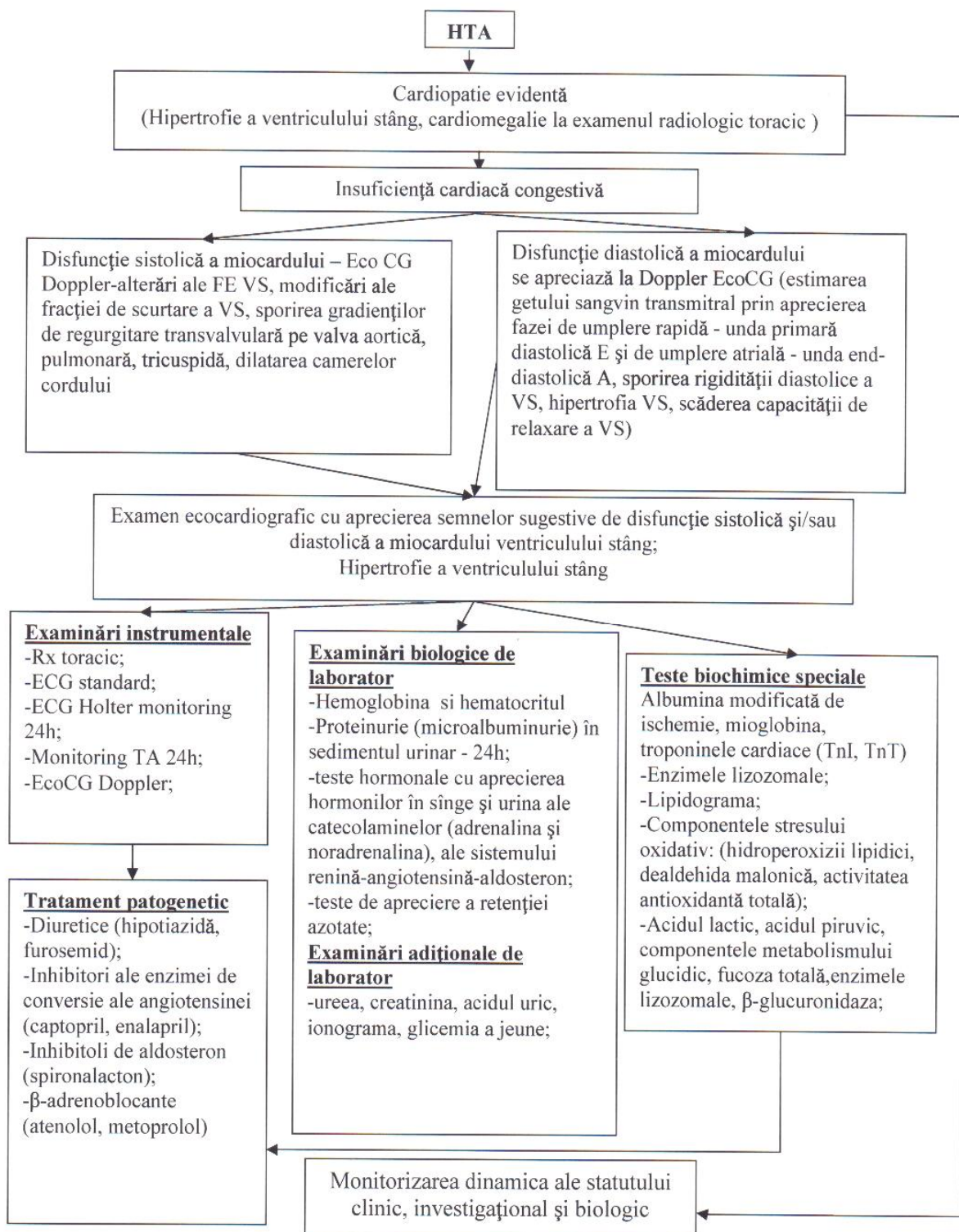


Figura 5.1. Algoritm de diagnostic în disfuncțiile cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale

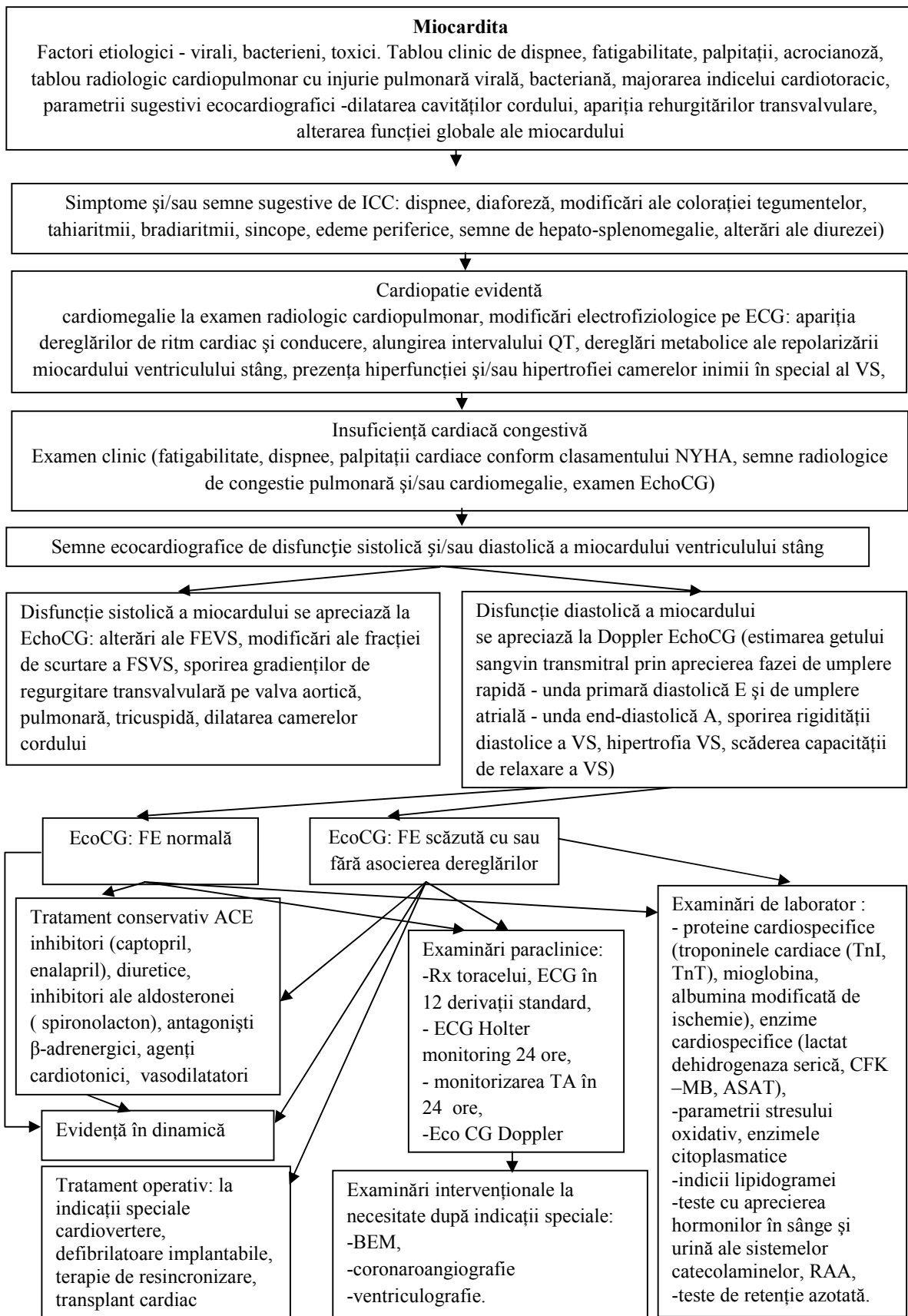


Figura 5.2. Algoritm de diagnostic în disfuncțiile cronice ale miocardului secundare miocarditelor

S-a stabilit, că în vârstele pediatrice se produce afectarea organelor țintă mult mai rapid și din punct de vedere clinic factorii de risc sunt traduși prin expresia simptomatologiei clinice de insuficiență cardiacă care deseori are o evoluție severă. De aceea, este foarte important de a aprecia primele modificări în statutul hemodinamic, metabolic, biochimic și hormonal până la apariția simptomatologiei clinice manifeste de insuficiență cardiacă cu instituirea disfuncțiilor ventriculare cu prognostic uneori ireversibil și nefavorabil pentru calitatea vieții bolnavilor.

Era firesc, ca în conformitate cu algoritmul perfecționat de diagnostic privind precizarea verigilor patogenetice a disfuncțiilor cronice ale miocardului de a specifica și conduita de tratament ale acestora, în funcție de particularitățile proceselor fiziologice, structurale și morfofuncționale ale sistemului cardiovascular și ale altor sisteme (figura 5.1, figura 5.2).

Această conduită prevede efectuarea unui tratament patogenetic cu doze mici și medii ale remediilor din grupul inhibitorilor de enzimă de conversie ale angiotensinei (captopril, enalapril) și inhibitorului receptorilor de aldosteron (spironolacton) în vederea modulării evoluției sindromului de insuficiență cardiacă, aprecierii performanței indicilor hemodinamici, stabilizării procesului patologic, prevenirii complicațiilor, ceea ce am considerat inovator în aprecierea acțiunii lor asupra indicatorilor clinici de comun cu cei hemodinamici și metabolici care participă nemijlocit în evoluția disfuncțiilor cronice ale miocardului. Aplicarea metodelor noninvazive în diagnosticul disfuncțiilor cronice ale miocardului aparține prezentului și viitorului în cardiologie pediatrică. Rezultatele acestui studiu au demonstrat eficiența net superioară a inhibitorilor enzimei de conversie în terapie combinată cu inhibitorii receptorilor de aldosteron versus monoterapie cu inhibitorii de enzimă de conversie în terapia de durată al bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor prezentând o performanță a indicilor funcționali hemodinamici, clinici și metabolici, precum și faptul, că un rol important în diagnosticul precoce a disfuncțiilor cronice ale miocardului îl are aprecierea modificărilor metabolice prin implementarea metodelor de diagnostic de laborator cu determinarea concentrațiilor serice ale metaboliților biochimici, imunoenzimatici și hormonal. În funcție de indicii metabolici, clinici, hemodinamici este posibilă alegerea unei strategii de tratament patogenetic cu selectarea individuală a abordului medicamentos care să influențeze remodelarea patologică a miocardului și să ofere un prognostic benefic al vieții bolnavilor.

Așa dar, eficientizarea tratamentului disfuncțiilor cronice ale miocardului este posibilă prin efectuarea investigațiilor clinico-paraclinice în conformitate cu algoritmul de diagnostic a implicării nemijlocite a verigilor patogenetice ce provoacă insuficiența cardiacă cronică și prin utilizarea

conduitei de tratament, ce prevede corecția diferențiată a dereglărilor funcțiilor acestor verigi patogenetice corespunzătoare.

### **CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI**

1. Studiul complex fiziologic, metabolic și clinic a stării funcționale a organismului copiilor și adolescenților cu disfuncții cronice ale miocardului a evidențiat tulburări funcționale ale sistemelor fiziologice, ce determină starea integrală a cordului care se traduc prin modificări ale parametrilor hemodinamicii centrale, frecvenței și variabilității ritmului cardiac, ale valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice, prin remodelarea miocardului ventriculului stâng, cât și a altor parametri fiziologici ale sistemelor simpato-adrenal, renină-angiotensină-aldosteron, ale unor componente ale metabolismului lipidic, proteic, care se utilizează în estimarea tabloului clinico-paraclinic ale nozologiilor studiate – miocardite și hipertensiune arterială.

2. Particularitățile simptomatologiei clinico-paraclinice ale insuficienței cardiace secundare miocarditelor la copii și adolescenți se caracterizează prin diminuarea mecanismelor compensatorii ale sistemului cardiovascular și se manifestă prin: tahicardie în 68,9%, atenuarea zgomotelor cordului – în 96,7%, palpitații cardiace – în 68,9%, fatigabilitate – în 86,9%, edeme periferice – în 52,5% cazuri, reducerea funcției globale ale miocardului ventriculului stâng, majorarea masei miocardului ventriculului stâng ( $97,5 \pm 8,0$  g).

3. Majoritatea pacienților cu miocardită acută și hipertensiune arterială la internare au fost selectați în funcție de expresia clinică a insuficienței cardiace cronice după clasamentul NYHA și manifestau semne caracteristice clasei funcționale II NYHA în 92,4% și 82,7% cazuri respectiv, iar în rezultatul tratamentului au fost constatate ameliorări ale expresiei semnelor de insuficiență cardiacă la bolnavii cu miocardită în 65,5% cazuri și în 40,4% cazuri la cei cu hipertensiune arterială, pe când în 26,9% și în 42,3% cazuri respectiv s-au menținut simptome de insuficiență cardiacă.

4. Indicii clinici și hemodinamici la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale au următoarea conotație: tahicardie în 88,5% cazuri, fatigabilitate în 78,8% cazuri, cardialgii în 53,8% cazuri, vertigii în 40,4% cazuri, bufeuri de căldură în 65,4% cazuri, palpitații cardiace în 88,5% cazuri, modificări ale indicilor de performanță a parametrilor funcționali hemodinamici – majorarea grosimii relative ale peretelui ventriculului stâng, sporirea masei miocardului VS ( $174,8 \pm 0,5$  g) și ale indicelui masei miocardului ventriculului stâng, semne de hipertrofie ale miocardului ventriculului stâng în 61,5% cazuri.

5. Rezultatele investigațiilor clinice în evoluția disfuncțiilor cronice ale miocardului la bolnavii cu hipertensiune arterială denotă, că în 61,5% cazuri (12 bolnavi) la aplicarea tratamentului combinat (Captopril, Spironolacton) ameliorarea semnelor de insuficiență cardiacă nu a atins nivelul scontat, iar în condițiile tratamentului cu enalapril în monoterapie numărul de bolnavi care nu și-au ameliorat pe deplin statusul funcțional era și mai mare - 20 (76,9%), ceea ce relevă lipsa efectului scontat în tratamentul de durată cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și inhibitorul receptorilor de aldosteron la bolnavii cu hipertensiune arterială.

6. Analiza comparativă a eficienței terapiei combinate cu inhibitorul enzimei de conversie ale angiotensinei (Captopril) și inhibitorul receptorilor de aldosteron (Spironolacton) versus monoterapie cu IECA (Enalapril) la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale a evidențiat un efect net superior la bolnavii cu miocardite ce au primit terapie combinată în ameliorarea indicilor de performanță a miocardului și regresia clasei funcționale de insuficiență cardiacă.

7. La copiii cu insuficiență cardiacă cronică au fost determinate modificări pregnante ale metabolismului lipidic la nivelul lipoproteinelor de densitate mică (LDL), ale trigliceridelor și creșterea intensității peroxidării lipidelor cu inhibarea activității antioxidante totale, sporirea valorilor hidroperoxidilor lipidici timpurii, intermediari și tardivi și reducerea conținutului seric al activității dialdehidei malonice, ce au semnificație diagnostică în evoluția disfuncțiilor cronice ale miocardului.

8. Bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului suportă modificări ale metabolismului proteic, ceea ce a fost confirmat prin sporirea concentrației serice ale proteinelor specifice cordului – troponinei I, mioglobinei, albuminei modificate de ischemie, ale proteinei C reactive, lactatdehidrogenazei serice indiferent de nozologie nivelul numeric ale cărora cu excepția lactatdehidrogenazei serice în rezultatul tratamentului se normalizează.

9. La bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică s-a determinat un conținut sporit în ser sangvin ale acidului piruvic, acizilor uronici, acidului lactic, valoarea numerică ale cărora după o perioadă de 6 luni de tratament se reduce nesemnificativ, ceea ce reflectă insuficiența diminuării reacțiilor inflamatorii.

10. La copiii și adolescenții cu disfuncții cronice ale miocardului s-a constatat o stare funcțională sporită a sistemului simpato-adrenal, indiferent de forma insuficienței cardiace cronice, care se manifestă printr-un nivel crescut de catecolamine - epinefrină și norepinefrină în mediile biologice (ser, urină), dinamica valorilor nominale ale cărora în rezultatul tratamentului patogenetic



pe parcursul perioadei de 6 luni are un caracter descendent diferit de valorile normale. Probele biologice efectuate au evidențiat impactul deosebit de important al mediatorilor catecolaminergici în patogenia insuficienței cardiace cronice la copii.

11. Proteinele specifice cordului (mioglobina, troponina I, albumina modificată de ischemie, proteina C reactivă) și enzimele cardiospecifice (lactatdehidrogenaza serică, creatinfosfokinaza, CFK-MB), precum și conținutul epinefrinei și norepinefrinei în mediile biologice pot servi ca markeri biologici al procesului inflamator și hipoxico-ischemic cardiac în diagnosticul precoce biochimic, imunoenzimatic și hormonal al disfuncțiilor cronice ale miocardului, precum și în determinarea eficienței terapeutice și în evoluția maladiei de bază.

12. Apariția modificărilor precoce complexe metabolice (în metabolismul lipidic, proteic, enzimatic) la copiii și adolescenții cu insuficiență cardiacă cronică ce anticipă procesele de remodelare ale miocardului ventriculului stâng, poartă o conotație importantă clinico-hemodinamică în dezvoltarea disfuncției sistolice și diastolice ventriculare.

13. S-a argumentat un nou algoritm de diagnostic al disfuncțiilor cronice ale miocardului care prevede aplicarea unui complex de metode investigaționale și teste de laborator biochimice și hormonale care reflectă implicarea nemijlocită ale sistemelor patogenetice ale insuficienței cardiace cronice, dar și ale celor ce se includ concomitent în evoluția miocarditelor și hipertensiunii arteriale și ale proceselor metabolice ce determină activitatea funcțională integrală a cordului.

14. S-a elaborat un nou concept de tratament a disfuncțiilor cronice ale miocardului care prevede corecția diferențiată a dereglărilor verigilor patogenetice a insuficienței cardiace cronice precum și ale celor ce se implică concomitent în dezvoltarea tabloului clinico-paraclinic pe o durată de timp ce stopează modificările structural - funcționale ale cordului și hemodinamicii și normalizează dereglările metabolice.

## **RECOMANDĂRI**

1. Implementarea în practica clinică a determinării biomarkerilor afectării verigilor patogenetice, ce determină evoluția disfuncțiilor cronice ale miocardului (troponinei I, mioglobinei, albuminei modificate de ischemie, lactatdehidrogenazei, creatinfosfokinazei - MB) va contribui la micșorarea ratei evoluțiilor nefavorabile ale sindromului de ICC congestivă care însoțește diverse maladii cardiovasculare la copii și adolescenți, precum și în reducerea semnificativă a mortalității prin maladii cardiovasculare odată cu perfectarea diagnosticului și strategiilor terapeutice.

2. Pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului în dependență de clasa funcțională de insuficiență cardiacă cronică și de modificările indicilor hemodinamici și bioumoralii necesită tratament conservativ patogenetic inițiat în secțiile specializate sub controlul tuturor parametrilor

nominalizați. Scopul medicației este de reechilibrare a metabolismului și a modificărilor funcționale ale sistemelor patogenetice implicate, precum și de prevenire a severității evoluției evenimentelor clinice și a gradului de remodelare patologică a miocardului.

3. Toți pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiacă cronică secundară miocarditelor și hipertensiunii arteriale și inițiați într-un anumit tratament patogenetic necesită a fi evaluați și observați în condiții de ambulator o dată în lună și mai frecvent pentru agravări de către cardiolog pediater, pe o perioadă nu mai puțin de 5 ani cu evaluări clinico-diagnostice cu scop de prevenire a agravărilor și a riscurilor cardiovasculare.

4. Complexitatea măsurilor medicale cu asigurarea tratamentului selectat cu remedii patogenetice la acest contingent de bolnavi vor contribui la ameliorarea prognosticului pe termen lung al funcționalității sistemului cardiovascular al viitorului adult și la îmbunătățirea esențială a calității vieții.

5. Utilizarea în practica clinică a metodelor biochimice, imunoenzimatică în calitate de metode electivă pentru determinarea gradului de afectare și severitate a proceselor hipoxice în miocard precum și în ghidarea efectelor remediilor gen inhibitori ale enzimei de conversie a angiotensinei și inhibitori ale receptorilor de aldosteronă în evoluția insuficienței cardiace cronice la copii și adolescenți.

6. Explorările privind diverse opțiuni farmacoterapeutice cu utilizarea remediilor gen inhibitori ale enzimei de conversie ale angiotensinei și inhibitori ale receptorilor de aldosteron care să acționeze asupra reducerii expresiei clinico-hemodinamice a insuficienței cardiace congestive sunt utile în prevenirea disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți.

#### **BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

1. Sugimoto M., et al. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in children. Correlation with the heart failure score and comparison with B-type natriuretic peptide. In: *Circ. J.*, 2010, vol. 74, p. 998–1005.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K.. [2013 ESH-ESC Guidelines for the management of Hypertension](#). In: *European Heart J*, 2013, vol. 34: 28, p. 2159-2219.
3. Patel M. S., et al. Serum parameters and echocardiographic predictors of death or need for transplant in newborns, children, and young adults with heart failure. In: *Am. J. Cardiol.*, 2010, vol. 105, p. 1798-1801.
4. Paul F. Kantor et al. Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines. In: *Canadian Journal of Cardiology*,



- 2013, vol. 29, p. 1535-1552. [http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(13\)01363-9/fulltext](http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(13)01363-9/fulltext) (vizitat 05.01.2014).
5. Гросу В.В. Ранние изменения некоторых показателей физиологического состояния сердца и интегрального метаболизма организма при дисфункциях миокарда у детей и подростков. В: Научные труды III Съезда Физиологов СНГ, Украина, 2011, стр. 212.
  6. Jefferies J., Chang A. The neurohormonal axis and biochemical markers of heart failure. In: *Cardiol. Young*, 2005, vol. 15, p. 333-344.
  7. Ho K., Pinsky J., Kannel W., Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Heart Study. In: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1993, vol. 32 (Suppl. A), p. 6A-13A.
  8. Grosu Victoria. Viziuni noi în mecanismele patogenice ale insuficienței cardiace cronice la copii și criterii de clasificare. În: *INFO-MED*, nr.1, Chișinău, 2006, p. 27-30.
  9. Thakur V., et al. Diagnosis and management of fetal heart failure. In: *Can. J. Cardiol.*, 2013, vol. 29, p. 759-767.
  10. Grosu Victoria. Noi oportunități în diagnosticul precoce a disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*. Chișinău, 2011, nr. 2 (314), p. 51-61.
  11. Al-Biltagi M., et al. Circulating cardiac troponins levels and cardiac dysfunction in children with acute and fulminant viral myocarditis. In: *Acta. Paediatr.*, 2010, vol. 99, p. 1510–1516.
  12. Sugimoto M., et al. Volume overload and pressure overload due to left-to-right shunt-induced myocardial injury. Evaluation using a highly sensitive cardiac Troponin-I assay in children with congenital heart disease. In: *Circ. J.*, 2011, vol. 75, p. 2213–2219.
  13. Auerbach S.R., et al. BNP levels predict outcome in pediatric heart failure patients: post hoc analysis of the Pediatric Carvedilol Trial. In: *Circ. Heart. Fail.*, 2010, vol. 3, p. 606–611.
  14. ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). In: *Eur Heart J*, 2013, vol. 34, p. 2159-219. [http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Web\\_EM\\_Hypertension\\_2013.pdf](http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Web_EM_Hypertension_2013.pdf) (vizitat 10.12.2013).
  15. Empar Lurbe, Cifkova R., Kennedy J. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. In: *Journal of Hypertension*, 2009, vol. 27, p.1719-1742.
  16. Schwartz S.M., Wessel D.L. Medical cardiovascular support in acute viral myocarditis in children. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute viral myocarditis. In: *Pediatric*

- Critical Care Medicine, 2006, vol. 7, no. 6, p. S12-S16.
17. The Fourth report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, May, 2005 (vizitat-15.08.2010). [http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp\\_ped.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_ped.pdf).
  18. Guideline for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005): The Tasc Forse for the diagnosis and treatment of the CHF of the European Society of Cardiology. In: European Heart Journal, 2005, vol. 26, p. 1115-1140.
  19. Arnett D. K., Glasser S. P., McVeigh G. Blood pressure and arterial compliance in young adults. The Minnesota Children's Blood Pressure Study. In: Am. J. Hypertens, 2001, vol. 14, p. 200-205.
  20. ESH-ESC Guidelines Committee. ESH-ESC guidelines for management of arterial hypertension. In: J. Hypertens, 2007, vol. 25, p. 1005-1087.
  21. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and invited experts). In: Eur. Heart J., 2003, vol. 24, p. 1601-1610.
  22. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. In: Hypertens J., 2003, vol. 21, p. 1011-1053.
  23. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III ). In: JAMA, 2001, vol. 285, p. 2486-2497.
  24. Grosu V. Rolul biomarkerilor de leziune miocardică în diagnosticul disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți. În: Revista Medicală Română. România, București, 2014, vol. LXI, nr.4, p. 248-255.
  25. Gudumac V., Baciu E., Marin V. Metode de dozare a activității enzimatică. Elaborare metodică. Chișinău: EDITURA, 2001. 60 p.
  26. Gudumac V., Niguleanu V., Carajia S. Investigații biochimice. Elaborare metodică. Chișinău: Elena - VI SRL, 2008. 72 p.
  27. Arnett D. K., Glasser S. P., McVeigh G. Blood pressure and arterial compliance in young adults. The Minnesota Children's Blood Pressure Study. In: Am. J. Hypertens, 2001, vol. 14, p. 200-205.

## LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

### 1. Monografii

1. **Grosu V.** Aritmiile cardiace și insuficiența cardiacă cronică la copii și adolescenți. Aspecte de diagnostic și tratament. Chișinău, 2013. 144 p.

### 2. Articole în reviste științifice din străinătate

2. **Гросу В.** Опыт применения препарата Кардонат в лечении функциональных нарушений сердечного ритма при нейровегетативных дисфункциях у детей. В: Искусство врачевания, Киев, 2008, № 2 (48), с. 84-87.
3. **Grosu V.** The research of parameters of cardiac rythm variability of arterial hypertension in children and adolescents. În: Practica Medicală. România, București, 2014, vol. IX, nr. 4 (37), p. 264-271. CNCSIS: categoria B+.
4. **Grosu V.** Rolul biomarkerilor de leziune miocardică în diagnosticul disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți. În: Revista Medicală Română. România, București, 2014, vol. LXI, nr.4, p. 248-255. CNCSIS: categoria B+.

### 3. Articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil

5. **Grosu V.** Hipertensiunea arterială la copii și adolescenți: probleme de clasament, diagnostic și tratament. În: INFO-MED. Chișinău, 2004, nr. 3 (5), p. 28-33. Categoria C.
6. **Grosu V.** Semnificația haptoglobinei în diagnosticul biochimic al afecțiunilor inflamatorii ale miocardului la copil. În: INFO-MED. Chișinău, 2004, nr. 4 (6), p. 32-34. Categoria C.
7. **Grosu V., Mătrăgună N.** Pondere modificărilor markerilor biochimici în afecțiunile inflamatorii ale miocardului la copii. În: Buletin de perinatologie. Chișinău, 2004, nr. 2-3, p.246-249. Categoria C.
8. **Gudumac V., Grosu V., Caraman T.** Importanța testelor enzimaticice în diagnosticul precoce a miocarditelor acute la copii. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2005, vol.V, ediția a VI-a, p. 245-250. Categoria C.
9. **Grosu V.** Unele aspecte ale semnificației fosfatazelor serice în diagnosticul afecțiunilor inflamatorii ale miocardului la copii. În: Buletin de perinatologie. Chișinău, 2005, nr. 2, p. 23-26. Categoria C.
10. **Grosu V.** Semnificația troponinelor cardiace în diagnosticul biochimic al maladiilor cardiovasculare. În: INFO-MED. Chișinău, 2005, nr.1 (7), p. 23-29. Categoria C.
11. **Popovici M., Grosu V.** Rolul troponinelor cardiace în afecțiunile inflamatorii ale miocardului la copii. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2005, vol. III A, ediția VI, p. 7-10. Categ.C.
12. **Grosu V.** Viziuni noi în mecanismele patogenice ale insuficienței cardiace cronice la copii și criteriile de clasificare. În: INFO-MED. Chișinău, 2006, nr.1, p.27-33. Categoria C.
13. **Popovici M., Grosu V.** Evaluarea eficacității tratamentului  $\beta$ -adrenoblocant în sindromul de insuficiență cardiacă în miocardite la copii. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2006, vol. V, ediția a VII-a, p. 95-100. Categoria C.

14. **Grosu V.** Sincopa ca predictor al cardiomiopatiei hipertrofice obstructive la copil. În: Buletin de perinatologie. Chișinău, 2006, nr. 4, p. 49-52. Categoria C.
15. **Grosu V.** Semnificația indicilor metabolismului purinic în sindromul de insuficiență cardiacă în hipertensiunea arterială la copii și adolescenți. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie " Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2007, vol. V, ediția a VIII-a, p. 106-109. Categoria C.
16. Popovici M., **Grosu V.** Importanța tulburărilor metabolismului lipidic ca marker a riscului aterogen în sindromul de insuficiență cardiacă în hipertensiunea arterială la copii și adolescenți. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie " Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2007, vol. V, ediția a VIII-a, p. 102-106. Categoria C.
17. Mătrăgună N., Ciobanu N., Stamati A., **Grosu V.**, Cojocari S., Bichir-Thoreac L. Strategii de diagnostic și tratament în miocarditele acute la copii. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2008, nr. 2 (16), p. 130-136. Categoria C.
18. **Grosu V.** Semnificația modificărilor indicilor hemodinamici în sindromul de insuficiență cardiacă cronică la copii și adolescenți. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2008, vol.V, ediția a IX -a, p. 139-143. Categoria C.
19. **Grosu V.** Estimarea parametrilor variabilității ritmului cardiac la bolnavii cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2008, vol. V, ediția a IX-a, p. 143-147. Categoria C.
20. **Grosu V.** Semnificația modificărilor metabolismului lipidic în disfuncțiile cronice ale miocardului la copii și adolescenți. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2010, vol. 5, ediția a XI –a, p. 247-250. Categoria C.
21. **Grosu V.** Importanța indicatorilor stresului oxidativ în evoluția sindromului de insuficiență cardiacă congestivă la copii. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2010, vol. 5, ediția a XI – a, p. 251-255. Categoria C.
22. **Grosu V.** Rolul catecolaminelor în disfuncțiile cronice ale miocardului la copii și adolescenți. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2010, vol. 5, ediția a XI – a, p. 255-260. Categoria C.
23. **Grosu V.** Semnificația albuminei modificate de ischemie în diagnosticul insuficienței cardiace cronice la copii și adolescenți. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții. Chișinău, 2011, nr. 1 (313), p. 24-33. Categoria B.
24. **Grosu V.** Noi oportunități în diagnosticul precoce a disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții. Chișinău, 2011, nr.2 (314), p. 51-60. Categoria B.
25. Revenco N., **Grosu V.**, Beniș S., Iavorscaia E., Dolganiuc C., Braniște N. Impactul infecției cu cytomegalovirus asociate cu o malformație congenitală - sindromul Pierre-Robin la sugar. În: Curierul Medical. Chișinău, 2012, nr. 3 (327), p. 282-285. Categoria B.

26. Revenco N., Iavorscaia E., **Grosu V.**, Beniș S., Dolganiuc C., Braniște N. Evaluarea copiilor cu greutate mică la naștere în practica medicului de familie. În: Curierul Medical. Chișinău, 2012, nr. 3 (327), p. 277-279. Categoria B.
27. Soare O., Revenco N., **Grosu V.**, Beniș S., Iavorscaia E. Sindromul insuficienței cardiace cronice secundar tetralogiei Fallot: considerații clinice și diagnostice pe marginea unui caz. În: Curierul Medical. Chișinău, 2012, nr. 3 (327), p. 314-316. Categoria B.
28. **Grosu V.** Aspecte de evaluare în insuficiența cardiacă congestivă la copii și adolescenți. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții. Chișinău, 2013, nr. 2 (320), p. 54-69. Categoria B.
29. **Grosu V.** Evaluarea indicilor variabilității ritmului cardiac în disfuncțiile cronice ale miocardului la copii și adolescenți. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții. Chișinău, 2013, nr. 3 (321), p.18-30. Categoria B.
30. Gorbunov G., **Grosu V.**, Iavorschii E., Balan O. Sindromul Apert (acrocefalosindactilie). În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2013, vol. 5, ediția a XIV-a, p. 275- 281. Categoria C.
31. Gorbunov G., **Grosu V.**, Iavorschii E., Eremia V. Distrofia musculară de tip facio-scapulo-humeral. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2013, vol. 5, ediția a XIV-a, p. 281-285. Categoria C.
32. **Grosu V.**, Cebotari A., Revenco N., Gorbunov G. Encefalopatia toxico-infecțioasă la sugăr. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2013, vol. 5, ediția a XIV-a, p. 285-289. Categoria C.
33. Revenco N., **Grosu V.**, Gorbunov G., Grosu E. Hipertensiunea arterială la adolescenți: particularitățile unui caz clinic. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2013, vol. 5, ediția a XIV-a, p. 374-380. Categoria C.
34. Revenco N., Oglindă A., **Grosu V.**, Gorbunov G., Cănațui A. Impactul înecului la copilul de vârstă fragedă: particularitățile unui caz clinic. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2013, vol. 5, ediția a XIV-a, p. 380-384. Categoria C.
35. Stratulat L., Lozovanu S., **Grosu V.** Activitatea elastazei neutrofilice în politraumatism asociat cu leziunea pulmonară acută. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2013, vol.1, ediția a XIV-a, p. 195-199. Categoria C.

#### **4. Articole în culegeri științifice**

36. **Grosu V.** Opțiuni în evaluarea și tratamentul sindromului de insuficiență cardiacă în hipertensiunea arterială la adolescenți. În: Materialele celui de al II-lea Congres de Medicină Internă cu participare internațională. Chișinău, 2007, p. 76-79.

#### **5. Materiale/teze la forurile științifice**

37. Мэтрэгунэ Н., Донос А., **Гросу В.** Изоферментный спектр при неревматических миокардитах у детей. В: Российская научная конференция „Педиатрия из XIX в XXI век”. Санкт-Петербург, 2005, с. 138-139.

38. **Grosu V.** Unele sufragii în prevenția bolilor cardiovasculare la copii în dezvoltarea medicinei primare la nivel rural. În: Materialele Congresului II Național de Oncologie. Chișinău, 2005, p. 300-302.
39. **Grosu V.** Valoarea informativă a troponinelor cardiace în miocardite la copii. În: Materialele Congresului II Național de Oncologie. Chișinău, 2005, p.302-303.
40. **Grosu V., Caraman T.** Rolul primordial al asistenței medicale în mediul rural în vederea depistării precoce a hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți în Republica Moldova. În: Materialele Conferinței Naționale „Comunitățile rurale și renașterea satului” ale Academiei de Științe din Moldova. Chișinău, 2005, p. 196-198.
41. **Гросу В.В.** Ранние изменения некоторых показателей физиологического состояния сердца и интегрального метаболизма организма при дисфункциях миокарда у детей и подростков. В: Научные труды III Съезда Физиологов СНГ. Москва-Ялта, 2011, с. 212.
42. Ревенко Н., Яворская Э., **Гросу В.**, Бениш С., Горбунова Г., Бабов С., Кучер И. Наблюдение детей с низкой массой тела при рождении в практике семейного врача. În: Materialele Congresului V al Federației Pediatriilor țărilor CSI și Congresului VI al Pediatriilor și Neonatologilor din RM. Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2013, nr. 2 (58) -3 (59), p. 293-294. Categoria B.
43. Горбунова Г., Яворский Э., **Гросу В.** Синдром Шершевского-Тернера в практике семейного врача. În: Materialele Congresului V al Federației Pediatriilor țărilor CSI și Congresului VI al Pediatriilor și Neonatologilor din RM. Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2013, nr. 2 (58) - 3 (59), p. 242. Categoria B.
- 6. Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloane de invenții**
44. **Grosu V., Gudumac V., Popovici M.** Certificat de inovator nr. 3707 din 27.11.2000. Metodă de tratament a miocarditelor non reumatice.



## ADNOTARE

**Grosu Victoria**, „Impactul disfuncțiilor cronice ale miocardului asupra stării fiziologice integrale a cordului și metabolismului organismului”. Teză de doctor habilitat în științe biologice. Chișinău, 2015.

Structura tezei constă din introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografia din 202 titluri, 2 anexe, 212 pagini de text de bază, 11 figuri, 50 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 44 lucrări științifice. **Cuvinte cheie:** disfuncții cronice, miocard, hipertensiune arterială, miocardită, diagnostic, tratament. **Domeniul de studiu:** fiziologia omului și animalelor, cardiologia, pediatria. **Scopul cercetării:** estimarea evoluției disfuncțiilor cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale, precum și ale unor procese metabolice la copii și adolescenți, impactul lor asupra stării fiziologice integrale a cordului, aprecierea tratamentului conform ghidurilor europene și căile de corecție ale acestora. **Obiectivele cercetării:** Estimarea particularităților și dinamicii manifestărilor simptomatologiei clinice și ale parametrilor paraclinici la copiii cu disfuncții cronice ale miocardului în funcție de tratament, evaluarea unor parametri biochimici la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale și aprecierea importanței lor informative diagnostice, evidențierea dinamicii modificărilor unor indici biochimici și hormonalni la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului în evoluția tratamentului, analiza comparativă a eficienței tratamentului cu inhibitorii enzimei de conversie ale angiotensinei (Captopril, Enalapril) și inhibitorul receptorilor de aldosteron (Spironolacton) la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale, estimarea căilor de eficientizare a diagnosticului și tratamentului disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți. **Noutatea și originalitatea științifică:** a fost studiată cu utilizarea unui complex de metode dinamice manifestării simptomatologiei clinice și parametrilor paraclinici la copiii cu disfuncții cronice ale miocardului în procesul evoluției și tratamentului acestora, în premieră au fost identificați markerii metabolici, propuși pentru utilizare în diagnosticul insuficienței cardiace cronice; s-a demonstrat lipsa efectului scontat a tratamentului cu inhibitorii enzimei de conversie și a receptorilor de aldosteron; argumentate noi viziuni privind diagnosticul și tratamentul disfuncțiilor cronice ale miocardului. **Rezultatele principale noi pentru știință și practică obținute:** au fost identificate reacții metabolice ce se includ în evoluția disfuncțiilor cronice ale miocardului, noi biomarkeri în diagnosticul acestora, elaborate noi concepte și algoritme de diagnostic și tratament. De asemenea au fost identificate modificările caracteristice ale statusului morfofuncțional al cordului în raport cu unele tipuri de reacții metabolice la copiii și adolescenții cu disfuncții cronice ale miocardului în procesul de evoluție și tratament ale acestora, fapt ce a permis precizarea simptomatologiei clinico-paraclinice, a unor verigi patogene și elaborarea noilor concepte privind eficientizarea diagnosticului și tratamentului acestora. **Semnificația teoretică:** constă în obținerea noilor cunoștințe privind modificările statusului morfofuncțional al cordului la copiii și adolescenții cu disfuncții cronice ale miocardului în raport cu unele reacții metabolice, precum și privind verigile patogenetice comune și specifice a disfuncțiilor cronice ale miocardului secundare miocardielor și hipertensiunii arteriale.

**Valoarea aplicativă a lucrării:** identificarea noilor markeri în aprecierea disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți, elaborarea noilor algoritme și recomandări practice privind eficientizarea diagnosticului și tratamentului nozologiilor studiate.

**Implementarea rezultatelor științifice:** în Spitalul Clinic Republican de Copii „Emilian Coțaga”, în Spitalul Clinic Municipal de Copii ”Valentin Ignatenco”, în Institutul Mamei și Copilului, în Spitalul Raional Glodeni, în procesul metodic și curativ al Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”.

## АННОТАЦИЯ

**Гросу Виктория.** Влияние хронических дисфункций миокарда на физиологическое интегральное состояние сердца и метаболизм организма. Диссертация на соискание степени доктора хабилитат биологических наук. Кишинев, 2015. Структура диссертации состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографии из 202 источников, 2 приложений, 212 страниц основного текста, 11 рисунков, 50 таблиц. Результаты исследования опубликованы в 44 научных работах. **Ключевые слова:** хронические дисфункции, миокард, артериальная гипертензия, миокардит, диагностика, лечение. **Область исследования:** физиология человека и животных, детская кардиология. **Цель исследования:** исследование эволюции хронических дисфункций миокарда у детей и подростков, их влияние на интегральное физиологическое состояние сердца, метаболизм организма и новые пути их коррекции. **Задачи исследования:** исследование клинко-параклинических данных у больных с хроническими дисфункциями миокарда, определение некоторых биохимических маркеров и их диагностической значимости у детей с хроническими дисфункциями миокарда, определение динамики изменений некоторых биохимических и гормональных показателей у больных с хроническими дисфункциями миокарда на фоне лечения, сравнительный анализ эффективности лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторами рецепторов альдостерона, пути эффективности коррекции диагностики и лечения хронических дисфункций миокарда у детей и подростков. **Научная новизна и оригинальность:** было проведено комплексное исследование физиологических, метаболических и клинических изменений организма детей разного возраста с хроническими дисфункциями миокарда; была изучена динамика клинко-параклинических методов в процессе их эволюции, определены метаболические биомаркеры рекомендуемые в диагностике хронической сердечной недостаточности; было выявлено снижение ожидаемого эффекта при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторов рецепторов альдостерона у больных с хроническими дисфункциями миокарда. Научная проблема решенная в диссертации состоит в концептуализации развития симптоматики хронических дисфункций миокарда и фундаментализации путей эффективности их лечения. **Принципиально новые полученные результаты для науки и практики:** состоит в выявлении характерных морфофункциональных изменений сердца в зависимости от некоторых типов метаболических реакций у детей и подростков с хроническими дисфункциями миокарда в процессе их эволюции и лечения, что позволило уточнить клинко-параклинические данные, а также некоторые патогенетические звенья и разработать новые концепции эффективности диагностики и лечения. Были выявлены метаболические изменения в процессе эволюции хронических дисфункций миокарда, новые биомаркеры в их диагностике, разработаны новые концепции и алгоритмы диагностики и лечения. **Теоретическая значимость:** состоит в получении новых данных об изменениях морфофункционального статуса миокарда у детей и подростков с хроническими дисфункциями миокарда в зависимости от определенных метаболических реакций, разработке новых концепций эффективности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности. **Практическая значимость работы:** идентификация новых маркеров в диагностике хронических дисфункций миокарда у детей и подростков, разработка новых методов диагностики и лечения. В качестве практических рекомендаций предложены эффективные методы лечения хронических дисфункций миокарда у детей. **Внедрение научных результатов:** в Республиканской Клинической Детской Больнице им. Емилиан Коцага, в Клинической Детской Больнице им. Валентин Игнатенко, в Институте Матери и Ребёнка, в клинической детской больнице района Глодень, а также в научно-методическом процессе и клинической практике в Кишинёвском Государственном Университете Медицины и Фармации им. Николае Тестемицану.



## ANNOTATION

**Grosu Victoria**, “**The impact of chronic myocardial dysfunctions on the physiological integrative state of the heart and body metabolism**”, postdoctoral thesis in biology, Chisinau, 2015.

The thesis consists of introduction, 5 chapters, conclusions, practical recommendations, bibliography with 202 references, 2 annexes, on 212 pages of main text, 11 figures and 50 tables. The obtained results were published in 44 scientific articles.

**Key words:** chronic dysfunctions, myocardium, arterial hypertension, myocarditis, diagnosis, treatment.

**Domains of research:** human and animal physiology, cardiology, paediatrics.

**Aim of research:** Analysis and estimation of evolution of chronic myocardial dysfunctions, secondary to myocarditis and arterial hypertension, metabolic pathological processes and pathways, in children and adolescents, also the impact on the physiological integrative state of the heart and their therapeutic correction.

**Objectives of research:** Estimation of evolution of chronic myocardial dysfunctions, secondary to myocarditis and arterial hypertension, evaluation of biochemical parameters in patients with chronic myocardial dysfunction depending on the treatment strategy, appreciation of dynamics in hormonal and biochemical index changes in treatment outcomes, comparative analysis of treatment efficacy with angiotensin conversion enzyme inhibitors and inhibitors of aldosterone receptors, in patients with chronic myocardial dysfunctions, secondary to myocarditis and arterial hypertension, elaboration of the necessary concepts and algorithms in diagnosis and treatment options. **Novelty and originality of research:** there was elaborated an relational complex study regarding the physiological, metabolic and clinical evaluation of children and adolescents with chronic myocardial dysfunctions; estimation of evolution of chronic myocardial dysfunctions, secondary to myocarditis and arterial hypertension, identifying new metabolic markers in diagnosis of chronic heart failure, and therefore to elaborate new schemes and concepts for the efficiency of diagnosis and treatment of chronic myocardial dysfunctions.

**Main new results for science and application:** there were identified the characteristic modifications of the morphological and functional state of the heart in correlation with certain metabolic modifications in children and adolescents with chronic myocardial dysfunction, during the evolution of the pathology and the treatment directions, that allowed to underline the specific clinical and paraclinical data congruence, also pathological pathways, and therefore to elaborate new schemes and concepts for the efficiency of diagnosis and treatment. There were identified the specific metabolic pathways that describe and proper evaluates the evolution of chronic myocardial dysfunctions, also new biomarkers and their activity measurements for early and correct diagnosis, and the preparation of new concepts and algorithms of diagnosis procedures and treatment orientation. **Theoretical significance:** consists of the new information acquired from the results of the research, namely the functional and morphological changes of the heart in children and adolescents with chronic myocardial dysfunction and the specific metabolic index, together with the elaboration of new relevant schemes for diagnostic and therapeutic criteria. **Applied value of the research:** identifying new markers for evaluation of chronic dysfunction of the myocardium in children and adolescents, elaboration of new recommendations and schemes for resultative and efficient guidelines in diagnosis and treatment measures, within the studied nosologies. **Implementation of the scientific results:** The results of the study were approved as trustful scientific background and have been implemented in the Republican Pediatric Clinical Hospital “Emilian Cotaga”, in Pediatric Clinical Hospital “Valentin Ignatenco”, in the Institute of Scientific Research for Mother and Child Care, in the Hospital of Glodeni, State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”.

**GROSU VICTORIA**

**IMPACTUL DISFUNȚIILOR CRONICE ALE MIOCARDULUI  
ASUPRA STĂRII FIZIOLOGICE  
INTEGRALE A CORDULUI ȘI METABOLISMULUI  
ORGANISMULUI**

**165.01 - FIZIOLOGIA OMULUI ȘI ANIMALELOR**

**Autoreferatul**

**tezei de doctor habilitat în științe biologice**

---

Aprobat spre tipar: 17.04.2015  
Hârtie ofset. Tipar ofset.  
Coli de tipar 2,75

Formularul hârtiei 60x84 1/16  
Tirajul 60 ex.  
Comanda nr. 65

---

Tipografia „Ericon” SRL