

**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

Teză de doctor habilitat în științe biologice

Consultanți științifici: _____ **Teodor FURDUI,**
doctor habilitat în științe biologice
profesor universitar,
academician al AȘM,
specialitatea 165.01
fiziologia omului și animalelor

Petru STRATULAT,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar,
specialitatea 322.01
pediatrie și neonatologie

Autorul: _____ **Victoria GROSU**
doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

CHIȘINĂU, 2015

© Grosu Victoria, 2015

CUPRINS

ADNOTARE	6
LISTA ABREVIERILOR	9
INTRODUCERE	11
1. DISFUNȚIILE MIOCARDULUI ȘI INFLUENȚA LOR ASUPRA STĂRII FIZIOLOGICE A CORDULUI	23
1.1. Probleme actuale de etiopatogenie și patofiziologie ale insuficienței cardiace cronice.....	23
1.2. Hipertensiunea arterială și rolul ei în apariția disfuncțiilor cronice ale miocardului.....	29
1.3. Impactul disfuncțiilor cronice ale miocardului asupra metabolismului în organism.....	37
1.4. Semnificația proteinelor cardiace ca biomarkeri în diagnosticul biochimic al maladiilor cardiovasculare.....	49
1.5. Metodele actuale de corecție a disfuncțiilor cronice ale miocardului: efectele inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei asupra evoluției clinice ale insuficienței cardiace cronice	61
1.6. Influența inhibitorilor receptorilor de aldosteronă asupra activării neuroendocrine și a statusului clinico-funcțional în disfuncțiile cronice ale miocardului.....	66
1.7. Concluzii la capitolul 1.....	69
2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE	71
2.1. Caracteristica generală a materialului de observație clinică	71
2.2. Metodele de investigare utilizate pentru confirmarea diagnosticului: esență și tipuri	84
2.3. Metodele biochimice speciale de investigare	95
2.4. Metode de determinare a concentrației hormonilor	102
2.5. Metodele de procesare statistică	104
2.6. Concluzii la capitolul 2	108
3. ESTIMAREA PARTICULARITĂȚILOR CLINICO-PARACLINICE ÎN DISFUNȚIILE CRONICE ALE MIOCARDULUI ȘI EVALUAREA DINAMICII PARAMETRILOR ÎN FUNCȚIE DE TRATAMENT	110

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.....	110
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	120
3.3. Evaluarea parametrilor clinici și hemodinamici în dependență de terapia patogenetică administrată la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor	143
3.4. Concluzii la capitolul 3	150
4. EVALUAREA DINAMICII UNOR PARAMETRI METABOLICI CU CONOTAȚIE DIAGNOSTICĂ ÎN DISFUNCȚIILE CRONICE ALE MIOCARDULUI ÎN DEPENDENȚĂ DE TRATAMENTUL PATOGENETIC	153
4.1. Aprecierea modificărilor indicilor biochimici în dinamica evoluției disfuncțiilor cronice ale miocardului	153
4.2. Estimarea proteinelor specifice cordului la copiii și adolescenții cu insuficiență cardiacă cronică	158
4.3. Determinarea modificărilor activității hormonale ale sistemului simpato-adrenal în disfuncțiile cronice ale miocardului	161
4.4. Concluzii la capitolul 4	165
5. CĂILE EFICIENTIZĂRII CORECȚIEI DISFUNCȚIILOR CRONICE ALE MIOCARDULUI	166
5.1. Caracteristica comparativă a indicatorilor clinici și hemodinamici la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică tratați conform metodelor existente.....	166
5.2. Perfecționarea algoritmului de diagnostic și de tratament al disfuncțiilor cronice ale miocardului în calitate de căi de eficientizare	176
5.3. Evaluarea complexă a rezultatelor studiului	192
5.4. Concluzii la capitolul 5	206
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	208
BIBLIOGRAFIE	212
Anexe	229
Anexa 1. Acte despre implementarea realizărilor științifico-practice	230

Anexa 2. Act despre implementare inovațională	250
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	251
CV AUTORULUI	252

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 miocarditelor 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: s-a realizat 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 клинико-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 клинико-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:** состоят 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 клинико-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 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, разработка новых методов диагностики и лечения. В качестве практических рекомендаций предложены эффективные методы лечения хронических дисфункций миокарда у детей. **Внедрение научных результатов:** в РКДБ 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”.

LISTA ABREVIERILOR

AAT	activitatea antioxidantă totală
AD	atriul drept
AIM	albumina modificată de ischemie
AL	acidul lactic
AS	atriul stâng
ASAT	Aspartataminotransferaza
CF	clasa funcțională
CFK –MB	creatinfosfokinaza izoenzima MB
Col	Colesterol
DAD	diametrul atriului drept
DAM	dialdehida malonică
DAS	diametrul atriului stâng
DTD	diametrul telediastolic
DTS	diametrul telesistolic
ECG	Electrocardiograma
EcoCG	Ecocardiografia
FCC	frecvența contracțiilor cardiace
FE	fracția de ejeție
HDL col	colesterolul lipoproteinelor cu o densitate înaltă
HPL	hidroperoxizii lipidici
HTA	hipertensiune arterială
HVS	hipertrofie a ventriculului stâng
IC	insuficiența cardiacă
ICC	insuficiența cardiacă cronică
ICT	indice cardiotoracic
IECA	inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
IMC	indexul masei corporale (kg/m ²)
IMMVS	indexul de masă a miocardului VS
IU	unități internaționale
IU/l	unități internaționale /litru
LDH	Lactatdehidrogenaza

LDL col	colesterolul lipoproteinelor cu o densitate joasă
MA	miocardita acută
Mg	miligram
Mio	mioglobină
Mmol	milimol
MMVS	masa miocardului VS
Nmol	nanomol
NYHA	New York Heart Association
PPVS	peretele posterior al ventriculului stâng
RAA	renină - angiotensină – aldosteron
Tad	tensiune arterială diastolică
Tas	tensiune arterială sistolică
TnI	troponina I
U/l	unități /litru
Un	unități convenționale
VD	ventriculul drept
VS	ventriculul stâng
VTD	volumul telediastolic
VTS	volumul telesistolic
μmol/l	micromol/l

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei

În pofida realizărilor din domeniu în ultimii ani, ce vizează disfuncțiile cronice ale miocardului, patogenia, managementul de diagnostic și tratament, insuficiența cardiacă cronică 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 stringente probleme a sănătății publice.

Disfuncțiile cronice ale miocardului continuă să reprezinte evenimentul final de evoluție ale oricărei maladii cardiovasculare și mențin constant la un nivel înalt morbiditatea prin maladii cardiovasculare.

Rezultatele acumulate mai cu seamă în ultimii 20 de ani au permis înțelegerea mai profundă a cauzelor de apariție, a modalităților de prevenire, diagnostic și tratament ale acestor dereglări [111, 114, 132].

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 până la 50% în primii 5 ani [103, 106, 110]. 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 [87]. 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 [113]. În Canada miocarditele sunt cauza morții subite cardiace la 12% copii 3-17 ani [159].

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.

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 cum sunt endocarditele bacteriene, miocarditele de origine reumatismală și infecțio-alergică, induse de diferiți agenți infecțioși, virali (Coxsackievirus B3), cardiomiopatiile hipertrofice și dilatative, pericarditele, diverse valvulopatii, tulburări de ritm cardiac și de conducere, precum și sindromul de hipertensiune arterială. Evident, că incidența progresivă, complexitatea tabloului clinic al sindromului de insuficiență cardiacă plasează studiarea acestuia pe primele locuri ale medicinei contemporane [57, 65, 200].

Actualmente, insuficiența cardiacă cronică, sindrom polietiologic este definită ca un proces dinamic în care își semnează contribuția modificările neuroendocrine, factorii hemodinamici, ce provoacă remodelarea miocardului și alterarea funcționalității lui, modificări ale metabolismului și altor dereglări [82, 107, 139].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare

Tratamentul disfuncțiilor cronice ale miocardului a cunoscut în ultimele două decade progrese remarcabile. Modularea hiperactivității sistemului renină-angiotensină-aldosteron (prin inhibitorii enzimei de conversie și/sau blocantele receptorilor de angiotensină, inhibitorii ale receptorilor de aldosteron prin spironolactonă și eplerenonă) și a celui simpato-adrenal prin β -adrenoblocante au avut un puternic impact asupra mortalității și morbidității la adulți [86, 87, 88, 89, 106]. 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 [38, 121, 125, 128]. 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 [41, 52, 173]. 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 [44, 110, 111, 178].

Relatările studiilor de domeniu sunt contradictorii, referindu-se doar la unele dereglări ale sistemelor patogenetice în variabilele sindromului de ICC [83, 97, 107]. Este insuficient studiat rolul proteinelor contractile, a indicilor metabolismului lipidic, a factorilor sistemului antioxidant, importanța indicatorilor hipoxiei – acidului lactic și piruvic în serul sangvin, concentrației unor componente glucidice – fucozei, hexozaminelor (acizilor uronici), acizilor sialici, evaluarea activității efectorilor sistemului simpato-adrenergic în sindromul de insuficiență cardiacă cronică la copii, ceea ce s-a aflat la baza inițierii acestui studiu. 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 în 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.

Urmărind această schemă de corelații patogenetice, am încercat să relevăm o serie de

momente de interes pentru cercetare care determină actualitatea și importanța practică de necontestat a problemei abordate. În prezent, însă, nu există unanimitate pentru a argumenta, că sindromul de insuficiență cardiacă cronică este un complex strict determinat de asocierea tuturor componentelor ce-l definesc și/sau al manifestărilor identice la fiecare pacient.

În special în studiul dat am încercat să elucidăm evoluția unor procese metabolice, caracterul lor în diverse combinații ale componentelor sale, cât și a fiecărei variabile în instalarea disfuncțiilor cronice ale miocardului integru.

Evolutiv, disfuncțiile cronice ale miocardului se caracterizează nu doar prin modificări morfofuncționale, ci sunt determinate după cum s-a menționat anterior și de tulburări metabolice astfel, încât estimarea dereglărilor biochimice, neurohormonale ce survin în cadrul declanșării lui pot avea o semnificație diagnostică. 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 hormonalți 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.

Astfel, evoluția viziunilor contemporane asupra patogeniei disfuncțiilor cronice ale miocardului a determinat, că modelul neurohormonal, servește drept reper științific pentru elaborarea și aplicarea agenților terapeutici, capabili să influențeze activitatea sistemelor neurohormonale care au rolul principal în dezvoltarea patologiei.

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

Progresele recente în terapia ICC și utilizarea judicioasă a mijloacelor actuale de tratament permite ameliorarea în mare măsură a simptomelor și a calității vieții, stabilizare clinică de durată cu reducerea spitalizărilor și prelungirea supraviețuirii.

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 cum sunt biopsia endomiocardică, scintigrafia miocardului, ventriculografia și rezonanța magnetică nucleară.

Recomandările ultimilor ghiduri legate de diagnosticul și tratamentul ICC la copii și adolescenți se bazează pe conceptul actual și indicațiile elaborate de Asociația Americană a cardiologilor (AHA/ACC, 1995), Comitetul în Ateroscleroză, Hipertensiune și Obezitate la adulții tineri și de Consiliul în Maladii Cardiovasculare la copii și adulții tineri ale Asociației

Americane de Cardiologie (2002), precum și a ghidurilor în prevenția primară a maladiilor cardiovasculare de genă aterosclerotică la copii ale Asociației Americane de Cardiologie (2003), a ghidurilor practice în managementul insuficienței cardiace la copii a Societății Internaționale de Transplantare a Inimii (2004), a ghidurilor în diagnosticul și tratamentul miocarditelor acute virale la copii și adulți (2006) [44, 46, 60, 89, 98, 106]. În acest sens, aplicarea în diagnosticul și tratamentul IC a metodelor inofensive moderne la copii constituie primordiul în rezolvarea acestei probleme. 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.

Cele consemnate asupra situației ce atestă 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 eficientizării algoritmilor de conduită în managementul ICC secundare diferitor patologii cardiovasculare la copii și adolescenți, care au și determinat necesitatea studiului dat.

Problema în cauză prezintă o importanță teoretico-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. Evaluarea 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 s-a bazat pe conceptul de diagnostic și tratament actual al insuficienței cardiace cronice elucidate în ghidurile Societății Europene și Americane de Cardiologie pediatrică [35, 44, 61, 69] ale Asociației Americane de Cardiologie în prevenția maladiilor aterosclerotice la copii [110], ale Societății Europene de Hipertensiune arterială, 2003, 2005, 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 [30, 48, 173].

S-a fundamentat pe conceptul corecției disfuncțiilor cronice ale miocardului ce prevede influența dirijată atât asupra verigilor principale, cât și a celor ce se includ în evoluția nozologiilor [53, 110, 115, 131, 178].

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 indicilor și parametrilor hemodinamici care caracterizează funcția integrală a cordului cu aprecierea diferitor modificări în funcție de nozologie. După estimările din studiu s-a constatat, că indicii specifici care caracterizează procesul de remodelare ale miocardului ventriculului stâng la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale sunt 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 ecocardiografic, precum și hipertrofia miocardului VS, majorarea FCC. Originalitate științifică reprezintă modificările specifice ale indicilor hemodinamici estimate la bolnavii cu miocardite, care au permis a aprecia funcția integrală 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 parametrii metabolici ce se includ în evoluția nozologiilor – miocardite și hipertensiune arterială și în procesele metabolice ce determină activitatea funcțională integrală a cordului.

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.

În debut au fost identificați unii parametri biochimici: 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.

Noutate prezintă 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, ale celor fiziologice, 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.

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.

Rezultatele principial 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 predictorii 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.

Problema științifică soluționată în teză constă în identificarea modificărilor 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, ce a permis precizarea simptomatologiei clinico-paraclinice, a unor verigi patologice și elaborarea noilor concepte privind eficientizarea diagnosticului și tratamentului acestora.

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, 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.

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 de întreprins pentru eficientizarea tratamentului.

Valoarea aplicativă a lucrării

Au fost apreciați markerii biologici - ca 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 nu numai aprecierea sistemelor patogenetice ale insuficienței cardiace cronice (ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron, sistemului simpato-adrenal), dar 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, ale celor fiziologice, 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.

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 constituie mecanismul 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, a prezentat o importanță deosebită în studiul dat.

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, metodic-didactic și curativ al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor științifice

Aprobarea temei tezei a avut loc în cadrul ședinței Consiliului Științific al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM, proces verbal nr.7 din 12 septembrie 2008. Materialele monografiei „Aritmiile cardiace și insuficiența cardiacă cronică la copii și adolescenți. Aspecte de diagnostic și tratament” au fost aprobate pentru publicare de către Consiliul Științific al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al Academiei de Științe a Moldovei, proces verbal nr.6 din 29.05.2013 și de către Consiliul Științific Specializat al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, proces verbal nr.7 din 27.05.2013.

Materialele tezei au fost discutate în cadrul Consiliilor Științifice ale Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie ale AȘM în anii 2013, 2014, 2015. Rezultatele tezei au fost aprobate în cadrul ședinței comune a laboratorului „Fiziologia stresului, adaptării și sanocreatologie generală” al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie ale AȘM, a laboratorului de Perinatologie și laboratorului de Pediatrie al IMSP Institutului Mamei și Copilului, 27 noiembrie 2013, și în cadrul Seminarului Științific de Profil ale Universității de Stat din Moldova pe data de 31 ianuarie 2014, proces verbal nr.1 și Seminarului Științific de Profil ale Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie ale AȘM pe data de 08 iulie 2014, proces verbal nr.1. Materialele tezei au fost raportate în cadrul diferitor foruri științifice:

- la al 40-lea Congres Național de Cardiologie, 26-29 septembrie, 2001, Sinaia, România;
- Conferința științifică în cadrul Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", consacrate jubileului de 60 de ani de învățământ superior medical din Republica Moldova, octombrie, 2005, Chișinău;
- Conferința științifico-practică a Institutului de Cardiologie, septembrie, 2006, Chișinău;
- în cadrul sesiunii „Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului” în cadrul Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" consacrate celor 15 ani de la proclamarea independenței RM 19-20 octombrie, 2006, Chișinău;
- în cadrul sesiunii „Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului”, Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" consacrate anului „Nicolae Testemițanu” cu prilejul aniversării a 80 de ani de la naștere, octombrie, 2007, Chișinău;
- în cadrul Conferinței Științifice „Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului”, Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", octombrie, 2008, Chișinău; în cadrul Conferinței Societății Pediatrilor din RM organizate de Catedra Pediatrie și Neonatologie a FPM al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", mai, 2009, Chișinău; la Congresul III al fiziologilor din CSI, 1-6 octombrie, 2011, Ialta, Ucraina, în materialele Congresului V al Federației Pediatrilor Țărilor CSI și Congresului VI al Pediatrilor și Neonatologilor din RM, Chișinău, 2013.

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.

Sumarul compartimentelor tezei

Teza 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, recomandări practice, 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.

În compartimentul *Introducere* este abordată actualitatea și importanța temei prin evidențierea conceptelor ei oportune. Sunt descrise scopul și obiectivele tezei, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și semnificația practică, implementarea rezultatelor științifice, aprobarea rezultatelor.

În *capitolul I* se analizează viziunile conceptuale contemporane privind evoluția

disfuncțiilor cronice ale miocardului. Sunt elucidate mecanismele prin care inflamația și hipertrofia susțin disfuncția miocardului secundară proceselor metabolice și neurohormonale ce compromit remodelarea miocardului. Sunt stipulate mecanismele patogenetice ce includ neurotoxicitatea indusă de catecolamine. Sunt analizați factorii ce pot influența notabil evoluția insuficienței cardiace și sunt aduse la apel rezultatele studiilor de calibru și a trialurilor clinice internaționale în cadrul cărora s-au estimat modulele diagnostice ale miocarditelor și hipertensiunii arteriale, nozologii care au un factor de impact asupra evoluției disfuncțiilor cronice ale miocardului.

Capitolul II prezintă caracteristicile formelor clinice cu repartiția pe loturi în funcție de nozologie și de medicație. Sunt stratificate inerențele de vârstă, sex, comorbiditățile bolnavilor cu ICC secundară miocarditelor și hipertensiunii arteriale. Este efectuată analiza de ansamblu a factorilor de risc eredo-colaterali, a stresului cronic și ale deficiențelor alimentare la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale. De asemenea este evaluată ponderea pacienților cu ICC secundară miocarditelor și HTA, sunt indicate tipurile de ICC, este stipulată simptomatologia clinică în funcție de nozologie și clasa funcțională de IC. Se specifică tratamentul cu diverse remedii IECA și cu inhibitor a receptorilor de aldosteron administrate la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului. Schematic este prezentat *design-ul* studiului în care se indică loturile de pacienți și componența investigațiilor efectuate. Sunt estimate particularitățile fiziologice ale miocardului și ale parametrilor electrofiziologici și hemodinamici la copii și adolescenți. Sunt descrise metodele de cercetare, precum și complexul metodelor de procesare statistică a datelor obținute pentru determinarea veridicității între indicii din loturile comparate.

Capitolul III include expunerea cercetărilor proprii. Sunt analizate particularitățile evolutive ale indicatorilor clinici, hemodinamici ale bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică secundară miocarditelor și hipertensiunii arteriale. A fost estimat rolul factorilor cu impact hemodinamic asupra proceselor de remodelare a miocardului. Estimarea indicilor hemodinamici în cadrul examenului ecocardiografic a elucidat variantele și criteriile diagnostice de remodelare a inimii la bolnavii cu ICC secundară hipertensiunii arteriale astfel, încât la această categorie de pacienți au fost apreciate tipurile de hipertrofie concentrică, hipertrofie excentrică și remodelare concentrică a miocardului ventriculului stâng. 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. A fost constatat, că modificarea profilului tensiunii arteriale în cadrul monitorizării automate timp de 24 de ore la

bolnavii cu hipertensiune arterială contribuie la dezvoltarea disfuncției diastolice. În scopul definitivării diagnosticului pentru bolnavii cu HTA a fost propus un algoritm de evaluare în disfuncțiile cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale. În capitolul dat au fost estimate modificările indicilor hemodinamici ce caracterizează funcția integrală a cordului la bolnavii cu ICC secundară miocarditelor, care au notat sporirea frecvenței contracțiilor cardiace, dilatarea diametrelor camerelor drepte ale inimii, precum și o majorare a IMMVS și a MMVS cu reducerea funcției globale ale miocardului VS. A fost constatat faptul, că la bolnavii cu miocardite odată cu reducerea funcției globale a cordului se observă o performanță geometrică documentată prin creșterea valorilor IMMVS și MMVS, ceea ce confirmă apariția disfuncțiilor cronice ale miocardului.

Capitolul IV de asemenea conține expunerea cercetărilor proprii. Sunt relatate rezultatele investigațiilor biochimice și neurohormonale realizate la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului. De asemenea sunt elucidate particularitățile modificărilor biochimice precoce, care presupun apariția subclinică a insuficienței cardiace cronice, printre care sunt importante tulburările în metabolismul lipidelor, în special al lipoproteinelor de densitate mică, malondialdehidei serice, dar și a declanșării stresului oxidativ cu sporirea concentrațiilor serice ale hidroperoxidilor lipidici, ceea ce confirmă dereglările homeostazice. În acest capitol a fost cercetată valoarea diagnostică a diferitor biomarkeri de afectare miocardică la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului, la care s-a realizat analiza parametrilor hemodinamicii centrale și a indicatorilor clinico-paraclinici. Pe parcursul cercetărilor efectuate a fost apreciată valoarea diagnostică a proteinelor specifice cordului (AIM, mioglobinei, troponinei I). În baza studiului dat s-a elaborat o schemă de lucru a patogeniei în disfuncțiile cronice ale miocardului. Reieșind din schema de lucru a patogeniei a fost efectuat un tratament individualizat în insuficiența cardiacă cronică.

Capitolul V vizează estimarea rezultatelor obținute în lucrare, fiind consolidate conceptual evidențele cu privire la factorii ce au impact asupra dezvoltării disfuncțiilor cronice ale miocardului, precum și mecanismele ce aduc la dezvoltarea insuficienței cardiace secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale la copii. Sunt trecute în exegeză cauzele remodelării patologice ale miocardului, precum și sunt valorificate modificările electrofiziologice, ce au loc în insuficiența cardiacă cronică la copii. Se semnifică valoarea markerilor biochimici și neurohormonali specifici în patogenia insuficienței cardiace cronice și aduce apel utilitatea implementării lor practice în diagnosticul precoce al disfuncțiilor cronice ale miocardului. Ipotezele expuse vizavi de semnificația științifică a datelor obținute sunt tratate în plan conceptual și includ aspectele clasice ale patogeniei, fiziopatologiei ICC la copii.

1. DISFUNCTIILE MIOCARDULUI ȘI INFLUENȚA LOR ASUPRA STĂRII FIZIOLOGICE A CORDULUI

1.1. Probleme actuale de etiopatogenie și patofiziologie ale insuficienței cardiace cronice

Pe măsura evoluției și a progreselor obținute în medicină, savanții din domeniu s-au confruntat cu un șir de probleme privind performanța metodelor diagnostice, a opțiunilor de tratament, în vederea creării unor programe internaționale destinate ameliorării calității vieții pacienților, precum și definirea unor măsuri de o importanță strategică asupra stării fiziologice a organismului uman, cât și a unor căi de prevenire a mortalității cauzate de maladiile cardiovasculare care constituie o problemă de o importanță majoră în morbiditatea și mortalitatea populației pe glob. La rândul său, diferiți specialiști din domeniul cardiologiei de-a lungul deceniilor au inițiat cercetări în etiopatogenia și patofiziologia sindromului de insuficiență cardiacă [1, 2, 3, 28, 48].

Terenul de insuficiență cardiacă utilizat pentru prima dată de Vacquez (1913), încadrează pe parcursul aproape a unui secol multiple probleme de definire. În ultimul deceniu diferiți autori au adus anumite precizări, respectând definiția clasică a insuficienței cardiace după E. Braunwald (1992) ce caracterizează insuficiența cardiacă drept un sindrom clinic determinat de incapacitatea inimii de a asigura debitul circulator necesar acoperirii necesităților metabolice ale organismului sau „asigură acest debit cu prețul unor presiuni diastolice excesive” [48].

În cadrul studiilor de specialitate s-a constatat, că termenul de insuficiență cardiacă congestivă include manifestările de congestie venoasă secundară creșterii presiunii venoase. Deși, acest termen este încă larg utilizat, el nu mai este recomandat, deoarece, la mulți pacienți cu insuficiență cardiacă (IC) severă, semnele de congestie pot lipsi datorită tratamentului diuretic. De aici rezultă, că pentru practică terminologia recomandată este de insuficiență cardiacă cronică (ICC). Acest termen corespunde IC sistolice, care se definește prin IC produsă de disfuncția sistolică a VS. Insuficiența cardiacă diastolică este condiția caracterizată prin simptome de IC, disfuncție diastolică documentată cu ajutorul ecocardiografiei Doppler sau prin ventriculografie izotopică și FEVS normală (peste 40%) [161, 162].

În acest sens, Societatea Europeană de Cardiologie (2005) a stipulat actualitatea termenului de ICC și a intervenit cu unele propuneri cu referire la completarea definiției clasice a IC în baza criteriilor de diagnostic. Astfel, pentru elucidarea esenței termenului de insuficiență cardiacă, Societatea Europeană de Cardiologie a considerat binevenită definirea acestuia drept un sindrom clinic care poate fi reprezentat prin următoarele criterii obligatorii: (1) existența simptomelor de insuficiență cardiacă în repaus sau la efort; (2) prezența disfuncției VS în repaus care trebuie documentată prin metode obiective: ecocardiografie, cardiomegalie pe radiologia

toracică, ventriculografie izotopică. Un al treilea criteriu considerat neobligator, care poate fi utilizat doar când diagnosticul rămâne nesigur sau, când criteriul este inaccesibil, este răspunsul favorabil al simptomelor la tratamentul insuficienței cardiace [98].

Cardiomiopatia inflamatorie și hipertensiunea arterială de cele mai frecvente ori sunt cauze importante în declanșarea ICC și au un impact negativ asupra morbidității și mortalității la copii și adolescenți [112, 116, 125, 148]. În dependență de zona geografică, starea socio-economică a țării și progresele medicale datele despre istoria naturală, etiopatogenia miocarditelor la copii rămân a fi controversate [118, 128, 152, 181].

Cercetarea mecanismelor patogenetice în miocardite reprezintă cu certitudine o problemă, care a generat multiple studii și va constitui domeniul investigațiilor ulterioare [128, 137, 138]. Afecțiunea miocardului poate fi difuză sau focală, ceea ce determină în mare măsură tabloul clinic. Perturbările în miocard includ procese alterativ-necrotice și exudativ-proliferative, fiind mai evidente ele pot cauza tulburări în metabolismul proteic, enzimatic și electrolitic al miocardului [53]. Studiile ultimilor ani se referă la rolul crucial al expresiei citochine, al peptidului de tip β -natriuretic, precum și al endotelinelor în miocard, care induc aberant procesul de apoptoză celulară și ca consecință declanșează disfuncțiile cronice ale miocardului la diferite vârste [127, 132, 139].

După datele unui studiu morfologic efectuat în Dallas au fost primite criteriile morfologice ale miocarditei - care reprezintă infiltrat interstițial cu necroză și/sau distrofia cardiomiocitelor ce aderă la infiltrat [37].

În ultimii ani tot mai frecvent se accentuează faptul, că sindromul de insuficiență cardiacă reprezintă o tulburare complexă cu evoluție progresivă, în cadrul căruia la rând cu deteriorarea structurii și a funcției cardiace, activarea neurohormonală endogenă joacă un rol destul de semnificativ [104, 183]. Opiniile savanților ce susțineau mecanismele patogenice de realizare ale insuficienței cardiace, de-a lungul deceniilor au suportat o transformare esențială, de unde au rezultat trei modele de dezvoltare ale ei: cardiorenală, cardiocirculatorie și neurohormonală [48, 155].

Modelul cardiorenal a fost propus pentru prima dată cu 200 de ani în urmă. Potrivit acestui concept ce se dezvoltă activ în anii '40-60 ai secolului XX, unica metodă în acel timp a fost stimularea inimii cu preparate digitale. Conform opiniilor ale adepților acestui concept, cauza principală a insuficienței cardiace se considera sindromul apariției edemelor, un fenomen ce explica scăderea perfuziei sangvine renale din cauza funcției cardiace compromise și mărirea presiunii venoase [48, 155].

Modelul cardiocirculator dezvoltat în anii '60-80 ai secolului XX a motivat, că tulburările

hemodinamice și anume scăderea funcției contractile a inimii, provoacă vasoconstricția arterelor și a venelor periferice cu mărirea pre- și postsarcinii, precum și deteriorarea ulterioară a funcției inimii cu dezvoltarea hipertrofiei, dilatării cordului și a hipoperfuziei periferice în diferite organe și țesuturi. Confirmarea dovezilor importanței tulburărilor hemodinamice în dezvoltarea insuficienței cardiace a servit drept reper pentru implementarea pe scară largă în practica clinică a vasodilatatorilor periferici și a remediilor inotrope nedigitalice, însă evidența prospectivă a bolnavilor care administrau vasodilatatoare a determinat riscul dezvoltării efectelor adverse și acțiune negativă în sensul supraviețuirii [48, 155].

Conceptul neurohormonal este unul din cele mai contemporane teorii, inițiat în anii '80-'90 ai secolului XX, care explică apariția insuficienței cardiace cronice și a permis depășirea carențelor observate de cercetători și clinicieni în primele două modele [157]. Un rol esențial în realizarea mecanismelor compensatorii hemodinamice care se includ în IC este oferit atât hiperactivării neurohormonale, în special a sistemului simpato-adrenal cu efectorii de tip adrenalină și noradrenalină, cât și a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, respectiv cu efectorii - angiotensină II, aldosteron și a peptidului natriuretic [127, 147, 156].

Pentru prima dată savantul clasic Packer M., cărui îi aparțin studii experimentale și clinice fundamentale de pionerat în domeniu, a susținut importanța tulburărilor reglării neuroendocrine și a introdus termenii de disfuncție sistolică și diastolică, considerând că „insuficiența cardiacă cronică reprezintă un proces clinic complicat, în care se deteriorează funcția ventriculului stâng (VS) și reglarea neurohormonală a circulației sangvine, care este însoțit și de toleranța scăzută la efort fizic, retenția lichidului și reducerea longevității vieții” [157].

În studiul clinic efectuat de Șmatcov I. și coautorii a fost dovedit impactul activării neurohormonale și a influenței citokinelor în instalarea și progrediența sindromului de insuficiență cardiacă cronică [33]. Consecința negativă a activării neurohormonale în disfuncțiile cronice ale miocardului prezintă activarea simpatică, indiferent că se manifestă printr-un nivel crescut al catecolaminelor serice sau, prin creșterea activității simpatică intracardiace și are un efect toxic direct asupra mușchiului cardiac, aceste mecanisme fundamentale au fost confirmate în studii clinice clasice de către Packer M. [155, 156, 157]. În insuficiența cardiacă cronică mecanismele patogenetice nu sunt încă în întregime descifrate, dar în mod cert intervine încărcarea excesivă cu calciu a fibrei musculare, ca și descreșterea nivelului sintezei proteinelor contractile, ambele efecte având ca urmare deteriorarea continuă a contractilității miocardice [175].

Este de remarcat, că catecolaminele reprezintă grupa de amine aromate, care acționează

ca hormoni neurotransmițători. În acest fel, adrenalina acționează asupra mușchiului cardiac și asupra metabolismului, iar noradrenalina răspunde de circulația periferică, ambele ajutând la depășirea stresului acut și cronic. Conform structurii sale chimice, catecolaminele reprezintă derivați ai pirocatechinei - 3, 4 - dioxifenol, sau altfel denumit catecol, de unde și provine denumirea întregului grup, care include epinefrina (adrenalina), norepinefrina (noradrenalina) și dopamina, ce se produc în mod fiziologic numai în țesuturile sistemului nervos și în țesuturile ce provin din celulele nervoase așa ca stratul medular al suprarenalelor și organele Tükkerkandl [22].

Luând în considerație structura chimică a catecolaminelor, este necesar de evidențiat și esența fiecărui component al acestui grup. Adrenalina reprezintă un hormon, biosinteza cărui se produce și se depozitează în stratul medular al suprarenalelor, evolutiv acesta este primul hormon care a fost identificat și sintetizat chimic, iar noradrenalina este un neuromediator adrenergic al sistemului nervos central și simpatic, biosinteza și depozitarea cărui se petrece în neuronii respectivi. Eliberarea noradrenalinei are loc în neuroni, în urma cărei sistemul nervos acționează fiziologic local. Este necesar de menționat, că una din calitățile de diferențiere a catecolaminelor de alți hormoni este faptul, că eliberarea lor în terminațiile nervilor simpatici în stratul medular al suprarenalelor se află sub controlul direct al sistemului nervos central. În așa măsură, catecolaminele acționează în mod fiziologic la nivelul creierului, cordului și hemodinamicii musculaturii netede a sistemului gastrointestinal, uterului, ochilor și bronșiilor, splinei, musculaturii scheletale, sistemului de coagulare a sângelui și asupra unui șir de funcții fiziologice.

În cercetările fundamentale a fost dovedit, că mecanismele patogenetice care se declanșează în disfuncțiile cronice ale miocardului includ neurotoxicitatea indusă de catecolamine, care este susținută de autooxidarea neenzimatică a catecolaminelor cu formarea hinonilor [107]. În acest sens, s-a determinat mecanismul neurotoxicității catecolaminelor, unde în prim plan s-a studiat procesul de dezaminare a catecolaminelor care este reprezentat prin două etape: 1- inițial formarea metaboliților intermediari de reactivitate înaltă sub formă de aldehide sub acțiunea monoaminoxidazei; 2- transformarea metaboliților intermediari de reactivitate înaltă sub formă de aldehide în metaboliți dezaminați stabili și inerți [22,107]. În studiile experimentale și clinice s-a constatat, că în situațiile de epuizare a surselor energetice se reduce pH-ul intracelular, ceea ce este caracteristic pentru ischemie și hipoxie, totodată, se produce o eliberare rapidă și semnificativă a catecolaminelor în citoplasma neuronilor, iar gradul de afectare este direct proporțional majorării concentrației metaboliților, ceea ce contribuie la includerea proceselor de dezaminare a catecolaminelor în mecanismele de afectare celulară [163, 172].

Un al doilea efect cardiac al hiperactivității simpatice este acel de desensibilizare a receptorilor β -adrenergici, receptori prin intermediul cărora se exercită activitatea catecolaminelor de modulare a contractilității miocardice. În realizarea desensibilizării receptorilor β -adrenergici intervin mai multe mecanisme, iar primul dintre acestea constă în scăderea numărului de receptori β_1 - adrenergici „down regulation” [174].

În mod normal la nivelul celulei miocardice domină receptorii β_1 - adrenergici, receptorii β_2 reprezentând doar 20-30% din numărul total al receptorilor. În insuficiența cardiacă cronică și pe măsura progresării acesteia, numărul receptorilor β_1 - adrenergici scade, în același timp, crescând relativ proporția receptorilor β_2 , a căror stimulare realizează o contracție mai redusă comparativ cu stimularea receptorilor β_1 , care ajung la 30-40% din numărul total al receptorilor β -adrenergici [174].

O semnificație importantă se oferă mecanismului patogenic al declanșării disfuncțiilor cronice ale miocardului reprezentat de sistemul RGC (receptor-G-protein-adenilciclaze complex), rezultând într-o diminuare a activării adenilciclazei și a formării de adenilmonofosfat, având ca rezultat scăderea forței de contracție [55].

Un al treilea mecanism se referă la însuși funcționarea sistemului RGC în cadrul cărui formarea cAMP (adenosinmonofosfatului ciclic) este stimulată de proteina *Gs* (proteina G stimulatorie) și inhibată de proteina *Gi* (proteina G inhibitoare) [174].

Astfel, în unele studii efectuate în insuficiența cardiacă s-a depistat un nivel scăzut al funcției proteinei *Gs*, dar normal în altele. În mare parte în cercetările realizate s-a găsit o creștere cu 30-40% a activității proteinei *Gi* care conduce la scăderea forței de contracție [183, 186]. Așadar, toate aceste mecanisme de dereglare a receptorilor β -adrenergici conduc la un răspuns contractil diminuat în cazul stresului și în primul rând al efortului fizic, răspuns redus cu aproximativ 50% față de răspunsul contractil normal la administrarea exogenă de β -agoniști [195].

În mod teoretic, dar și practic, administrarea β -adrenoblocantelor poate reface pe termen lung sensibilitatea receptorilor β -adrenergici la catecolaminele exogene, endogene sau tisulare, chiar dacă pe termen scurt administrarea β -adrenoblocantelor poate determina o scădere a contractilității cardiace și a toxicității catecolaminice directe [154, 170]. În plus, administrarea β -adrenoblocantelor este benefică și din punctul de vedere al hiperactivității simpatice și anume, de creștere a frecvenței cardiace care conduce la creșterea consumului de oxigen și de scădere a debitului coronarian, conducând în condițiile insuficienței cardiace la alterarea ulterioară a performanței contractile [191]. Reducerea frecvenței cardiace prin β -adrenoblocante micșorează consumul de oxigen, sporește diastola și, posibil debitul sistolic și coronarian, contribuind astfel,

pe termen lung, la ameliorarea statusului contractil cardiac, precum și la îmbunătățirea calității vieții a acestor pacienți. Aceste date au fost confirmate în studii clinice pediatrice randomizate cu administrarea β -adrenoblocantelor la copiii bolnavi cu ICC [117, 154, 180].

Efectele stimulării eliminării aldosteronei și vasopresinei sunt benefice la etapa inițială când se majorează presarcina în rezultatul măririi volumului circulator sangvin, iar efectele nedorite sunt legate de retenția Na și a apei în organism, precum și de hiponatriemie, vasoconstricție coronariană și periferică. Activarea compensatorie a neurohormonilor în timp se transformă în hiperactivare cronică, susținută de dezvoltarea și progresarea disfuncției sistolice și diastolice a ventriculului stâng cu remodelarea lui, ce declanșează apariția simptomelor insuficienței cardiace cronice în unul sau în ambele circuite sangvine [186]. În urma legăturii patogenice strânse ale sistemelor renină-angiotensină-aldosteron și ale celui simpato-adrenergic se petrece potențarea reciprocă a activării lor, precum și a eliminării peptidului natriuretic și a vasopresinei. În așa fel, mărirea concentrației angiotensinei II favorizează eliberarea noradrenalinei și blochează captarea ei, dar și sporirea activității sistemului simpato-adrenergic potențează eliberarea reninei [167, 168, 170]. Hiperactivarea de durată a sistemelor neurohormonale provoacă o ischemie a miocardului pe contul măririi necesităților în oxigen în rezultatul vasoconstricției periferice, măririi pre- și postsarcinii precum și a spasmului arterelor coronariene.

În acest sens, rezultatele primite în studiile randomizate pediatrice au demonstrat convingător, că indicii mortalității în insuficiența cardiacă cronică sunt strict dependenți de nivelul de angiotensină II, aldosteron, noradrenalină și adrenalină [179, 180].

În studii experimentale fundamentale s-a demonstrat, că necroza și apoptoza induse de hiperactivarea noradrenalinei, oxidului nitric și a angiotensinei II compromit funcția globală a miocardului în urma pierderii suplimentare a cardiomiocitelor [166]. Epuizarea elementelor contractile, precum și stimularea neurohormonală a proceselor de hipertrofie și fibroză a miocardului induc dezvoltarea remodelării inimii, ceea ce în final, complică evoluția insuficienței cardiace prin apariția disfuncțiilor cronice ale miocardului [21, 40, 42].

Astfel, evoluția viziunilor contemporane asupra patogeniei insuficienței cardiace cronice 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 [15, 24, 77]. Este necesar de accentuat faptul, că utilizarea în tratamentul patogenetic al insuficienței cardiace cronice a remediilor gen inhibitori ale enzimei de conversie a angiotensinei II, β -adrenoblocantelor, ale inhibitorilor aldosteronei are o însemnătate clinică primordială în cardiologia pediatrică în

vederea ameliorării evenimentelor clinice și a calității vieții pacienților, fapt, care a fost confirmat în studiile de specialitate la copii [168, 171, 172, 173].

1.2. Hipertensiunea arterială și rolul ei în apariția disfuncțiilor cronice ale miocardului

Hipertensiunea arterială actualmente se consideră una din patologiile cele mai răspândite ale sistemului cardiovascular și unul din factorii de risc al aterosclerozei și a disfuncțiilor cronice ale miocardului [61, 69]. Datele studiilor din domeniu reflectă participarea în patogenia HTA a multor factori patofiziologici, din cadrul cărora se evidențiază: (1) hiperreactivitatea sistemului simpato-adrenergic în stresul fizic și psihoemoțional [30]; (2) hipersecreția factorilor humoral, care rețin excreția Na⁺ și posedă caracteristici de vasoconstrictori; (3) o sporire de durată de consum a clorurii de natriu; (4) majorarea activității sistemului renină-angiotensină II-aldosteron; (5) defectul sintezei vasodilatatorilor (prostaciclinelor, oxidului nitric și a peptidelor Na-uretice); (6) modificarea expresiei sistemului calicrein-kininic; (7) tulburări ale funcțiilor arterelor musculare de tip restrictiv și a funcției de filtrare a rinichilor; (8) diabetul zaharat, rezistența către insulină și obezitatea; (9) accelerarea funcției inotrope ale inimii și dereglarea transmiterii în citozolul celular a cationilor monovalenți [82, 83, 168, 175].

În prezent patogenia formelor simptomatice ale HTA (sindromul Cron, feocromocitomul, stenoza arterelor renale) este mai bine cunoscută, decât elementele patogenice ale hipertensiunii arteriale esențiale, de aceea aceasta rămâne a fi una din problemele principale cu care continuă să se confrunte medicina contemporană.

Hipertensiunea arterială esențială este însoțită de tulburări metabolice, hipertrigliceridemie, hiperinsulinemie, depozitare excesivă a lipidelor în adipocite la obezi precum și de alți factori [44, 49]. În HTA sub acțiunea diferitor verigi patogenice se produc dereglări ale funcției diferitor organe – ale inimii, vaselor, rinichilor, creierului, ochilor [43].

Pentru aprecierea gradului și al prognosticului hipertensiunii arteriale, este foarte important de utilizat diagnosticul precoce, în primul rând al semnelor de remodelare ale inimii și ale modificărilor în peretele arterial [176, 177]. Astfel, s-a demonstrat faptul că, cel mai frecvent semn al afectării organelor-țintă în HTA este hipertrofia miocardului ventriculului stâng cu remodelarea lui geometrică, în dezvoltarea căreia un rol prioritar îl deține expresia și durata prelungită a supravalorilor tensiunii arteriale [50, 73]. Actualmente dezvoltarea hipertrofiei miocardului ventriculului stâng în HTA se apreciază din poziția adaptării structurale ale miocardului ca răspuns la sporirea sarcinii fiziologice, însă în condițiile de prelungire ale supravalorilor tensionale, modificările de adaptare se transformă în cele de dezadaptare [141, 159].

În scopul cercetării influenței supravalorilor tensionale asupra organelor-țintă și a

managementului bolnavilor cu HTA s-au inițiat multiple trialuri multicentrice la adulți [61, 86, 88], pe când la copii gradul de afectare ale organelor-țintă, diagnosticul și metodele de tratament în hipertensiunea arterială sunt abordate în studii limitate [38, 43, 73]. Sunt date publicității rezultatele unui studiu clinic, raportat de Belsha C., care a vizat acțiunea supravalorilor tensionale asupra afectării organelor-țintă la copii și adolescenți. Rezultatele studiului dat au arătat, că afectarea organelor țintă la copii survine în termeni mult mai precoce, decât la adulți și inițierea unui tratament patogenetic medicamentos poate facilita reversibilitatea remodelării miocardului ventriculului stâng [43].

Datele studiului classic prospectiv populațional Framingham realizat la adulți au relatat, că hipertrofia miocardului ventriculului stâng este un predictor independent pentru dezvoltarea accidentelor vasculare la nivelul inimii, vaselor mari și arterelor cerebrale [103]. Ulterior în cadrul studiului randomizat LIFE, rezultatele cărui au fost publicate mai târziu s-a demonstrat, că gradul de hipertrofie al miocardului VS la bolnavii cu HTA are o importanță mai semnificativă în prognosticul dezvoltării complicațiilor cardiovasculare, decât expresia sindromului hipertensiv [72].

În cercetările clinice efectuate la adulți de către Brown D. și coautorii s-a determinat, că hipertrofia miocardului ventriculului stâng se prezintă în calitate de predictor independent al mortalității cardiovasculare legate de cardiopatia ischemică [50]. Rezultatele cercetărilor clinice la adulți au dovedit, că mortalitatea cardiovasculară este cauzată și de accidente vasculare cerebrale, ce servește drept criteriu de apreciere a gradului de HTA [186].

În studiul clasic Framingham care a vizat datele epidemiologice în insuficiența cardiacă a fost estimat, că riscul dezvoltării insuficienței cardiace cronice sporește de 10 ori mortalitatea cardiovasculară [103]. Conform studiului clasic fundamental Minnesota realizat la copii a fost constatat, că diagnosticul de HTA de gradul I presupune lipsa afectării organelor - țintă, iar HTA de gradul II identifică apariția precoce a modificărilor organelor-țintă și, în primul rând, a hipertrofiei miocardului ventriculului stâng [38].

Urmărind ponderea cazurilor de hipertrofie a ventriculului stâng, înregistrate la adulți cu hipertensiune arterială în funcție de vârstă în studiul LIFE observăm, că la persoanele cu vârstă ce depășește 30 de ani cu HTA de gradul I, hipertrofia VS se determină în 38,7% cazuri, la bolnavii cu HTA de gradul II – în 61,3% cazuri, iar la persoanele cu HTA de gradul III – respectiv în 92,3% cazuri. Frecvența hipertrofiei VS în grupul bolnavilor cu HTA mai tineri de 30 de ani a constituit 28% [72]. În urma investigațiilor efectuate în studiu s-a demonstrat, că în procesul de dezvoltare al hipertrofiei miocardului VS un rol esențial îi revine majorării TA sistolice, ceea ce declină existența evidentă a corelației între hipertrofia VS cu media TA,

apreciată în cadrul monitorizării TA/24 ore și nu doar cu cifrele izolate determinate ocazional.

Prin urmare, evoluția hipertrofiei miocardului VS este influențată atât de gradul și durata hipertensiunii arteriale, cât și de starea mecanismelor neurogene, celulare și humorale de reglare a tensiunii arteriale și, în primul rând, de sporire a activității sistemelor simpato-adrenergic și renină-angiotensină-aldosteron, ceea ce favorizează apariția remodelării arterelor precum și a structurii miocardului prin procesele de hipertrofie. Hiperactivitatea sistemului simpato-adrenergic și sporirea nivelului de aldosteron se asociază cu indicele grosimii miocardului ventriculului stâng, totodată, este apreciată acțiunea stimulantă a catecolaminelor asupra creșterii numărului cardiomiocitelor, ce se confirmă prin corelații veridice între nivelul de aldosteron în sânge și masa miocardului VS [72].

Actualmente în aprecierea severității maladei și a prognosticului hipertensiunii arteriale drept criteriu important este considerat tipul de remodelare al ventriculului stâng. În cercetări clinice autorii Sugimoto M., Manabe H. au confirmat faptul, că hipertrofia concentrică a miocardului este calificată ca predictor al unui risc înalt de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare, iar hipertrofia excentrică este însoțită de un risc moderat de apariție a complicațiilor la vârsta adultă. În studiul vizat frecvența hipertrofiei concentrice și excentrice printre bolnavii cu HTA constituie aproximativ 30%. Hipertrofia concentrică a ventriculului stâng se întâlnește mai des la bărbați, decât la femei și mai frecvent se observă în hipertensiunea arterială severă. Hipertrofia concentrică a miocardului se asociază cu dezvoltarea disfuncției diastolice și cu majorarea rezistenței vasculare periferice [182]. Printre adolescenții cu hipertensiune arterială, după datele confirmate de Daniels S. și coautorii, hipertrofia concentrică a miocardului este apreciată în 17% cazuri, iar cea excentrică în 30% cazuri [73].

Conform rezultatelor clinice raportate de către Davis B. și coautorii a fost relatat faptul, că tipul de remodelare concentrică a miocardului este cel mai frecvent întâlnit în hipertensiunea arterială la adolescenți [75]. Este necesar de accentuat, că apariția remodelării miocardului depinde de varianta hipertensiunii arteriale. Printre adolescenții cu hipertensiune arterială stabilă remodelarea concentrică a miocardului este apreciată în jumătate de cazuri, iar în varianta labilă se întâlnește în 18,4% cazuri, dar la adolescenții cu fenomenul de „hipertensiune de halat alb”, la fel ca și la cei sănătoși, remodelarea miocardului nu a fost determinată [75].

În urma cercetărilor efectuate de către Doust D. și coautorii s-a constatat, că unul dintre factorii neurohormonali ce dețin o acțiune importantă asupra procesului de remodelare al miocardului inimii și al vaselor se consideră adrenalina și noradrenalina, iar peptidul natriuretic atrial și peptidul natriuretic cerebral influențează asupra dezvoltării hipertrofiei concentrice a miocardului, care la rândul său servește drept reacție compensatorie la sporirea pre- și

postsarcinii [80]. În cercetări experimentale efectuate la șobolani, Communal C. și coautorii au confirmat rolul norepinefrinei în activarea apariției apoptozei miocitelor ventriculare pe calea stimulării β -adrenergice [70]. În studiile clinice clasice realizate în anii '80-90 ai secolului trecut a fost confirmat rolul norepinefrinei plasmatice în aprecierea prognosticului bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică [68].

Este insuficient de a explica apariția hipertrofiei miocardului ventriculului stâng la adolescenții cu hipertensiune arterială numai din poziția factorilor hemodinamici, luând în considerație o durată scurtă a acțiunii lor. În acest context, o importanță din ce în ce mai semnificativă o acumulează cercetările îndreptate spre determinarea predispoziției genetice către remodelarea miocardului [39]. O serie de investigații sunt dedicate aprecierii rolului polimorfismului genelor-candidați, care codifică structurile din moleculele proteice și totodată participă în reglarea nivelului de tensiune arterială. Actualmente în patogenia evoluției hipertensiunii arteriale este confirmat rolul polimorfismului numai a cinci gene candidați, printre care se numără enzima de conversie ale angiotensinei, angiotensinogenul, receptorul de tip 1 ale angiotensinei II, α -adducina și canalele epiteliale de sodiu sensibile către amilorid.

În cercetări fundamentale este determinat, că varianta DD a genei polimorfe ale enzimei de conversie ale angiotensinei II și varianta CC a genei polimorfe a receptorului de tip 1 a angiotensinei II se combină cu hipertrofia miocardului ventriculului stâng, iar expresia genelor care codifică factorii de metabolism ale cardiomiocitelor influențează dezvoltarea hipertrofiei miocardului ventriculului stâng [39]. În urma efectuării acestor studii au fost primite date importante ce vizează faptul, că purtătorul de alela 825 a genei β 3 subunității proteinei G contribuie la apariția remodelării concentrice și hipertrofiei concentrice a miocardului ventriculului stâng [25, 126].

Luând în considerare și frecvența înaltă a afectării organelor-țintă la adolescenți în hipertensiunea arterială esențială, este necesar de a efectua un diagnostic precoce ale acestor modificări, pentru care se recomandă de a folosi metodele de Doppler ecocardiografie ale inimii și dopplerografia vaselor magistrale [78]. Metoda ecocardiografică permite atât vizualizarea structurilor inimii și ale vaselor mari, cât și estimarea parametrilor hemodinamici și aprecierea valorii predictive a lor în prognosticul și evoluția insuficienței cardiace cronice secundare oricărei maladii cardiovasculare. În acest sens, drept criteriu de diagnostic al hipertrofiei miocardului se utilizează indicele masei miocardului mai mare de $47,6 \text{ g/m}^2 \times 2,7$ pentru băieți și $44,4 \text{ g/m}^2 \times 2,7$ pentru fete. În mod prioritar, pentru aprecierea tipului de remodelare a miocardului, este necesar de a estima indicele de grosime relativă ale acestuia ($>0,40$) inclusiv și semnele de hipertrofie, care în mare măsură este influențată de scăderea complianței vaselor de

tip elastic în comparație cu arterele rezistente, însă, este necesar de accentuat și faptul, că schimbările vaselor de tip elastic provoacă în special majorarea activității neurohormonilor.

Studiile efectuate în Rusia de Elicaninova S. și coautorii au constatat, că markeri specifici ale afectării endoteliale în HTA sunt endotelinele și aprecierea nivelului lor concentrațional seric poate servi drept criteriu a eficacității tratamentului patogenetic [19].

În anul 1998 Berenson G. și coautorii au raportat, că sporirea de durată a TA la copii și adolescenți contribuie la majorarea masei miocardului VS. Rezultatele studiului populațional de mare amploare Bogalusa Heart Study, în cadrul căruia a fost demonstrat, că la copiii și adulții tineri în limitele de vârstă de la 7 până la 22 de ani, grosimea pereților VS corelează cu nivelul de tensiune arterială sistolică [44]. Studiul clinic estimat de către Paul F. Kantor și coautorii în evidența prospectivă a adolescenților cu HTA a demonstrat, că caracterul reacției TA sistolice la suprasarcină poate presupune apariția hipertrofiei miocardului ventriculului stâng în decursul a 3-4 ani [159]. Printre factorii de risc pentru HTA la copii și adolescenți se enumără sexul masculin, obezitatea, consumul excesiv de sare, sporirea tensiunii arteriale sistolice și o majorare insuficientă a frecvenței contracțiilor cardiace la efort fizic dozat [73].

În baza unor date confirmate în studiul Bogalusa Heart prin examene morfologice ale sistemului cardiovascular la adolescenții și tinerii decedați accidental s-a demonstrat, că hipertensiunea arterială provoacă modificări structurale vasculare severe în special de geneză aterosclerotică și în cadrul acestor constatări, a fost apreciată și o corelare între majorarea nivelului tensional și expresia procesului de ateroscleroză în aortă și arterele coronariene, precum și apariția hipertrofiei miocardului VS [44].

În studiul raportat de Sanchez A. și coautorii a fost confirmat, că îngroșarea complexului intima-media ale arterelor carotide se apreciază prin majorarea tensiunii arteriale și a masei corporale, dar majorarea grosimii complexului intima-media ale arterei femoralis, în mare parte, depinde și de sporirea nivelului de tensiune arterială, cât și de lungimea corpului [176]. În studiul clasic Minnesota în care s-a evaluat HTA la adolescenți și adulții tineri, rezultatele cărui au fost raportate în anul 2001, a fost constatat, că un factor destul de important care conduce la disfuncția endotelială și la îngroșarea complexului intima-media este dereglarea elasticității, a complianței vaselor magistrale în HTA, cât și scăderea complianței arterelor care se manifestă într-o pondere mai mare la tinerii de 20-30 de ani cu HTA [38].

În prezent, în literatura de specialitate a devenit discutabilă necesitatea aprecierii complexului intima-media ale arterei carotide la adolescenți și tineri [176]. Conform datelor studiului de cohortă (Muscatine Study), îngroșarea complexului intima media la tineri se prezintă în corelație cu procesele de calcificare ale arterelor coronariene, cu nivelul seric de colesterol al

lipoproteinelor de densitate joasă, cât și cu nivelul hipertensiunii arteriale sistolice [75, 76].

Printre savanții care au cercetat manifestarea complexului intima-media ale arterei carotide la adolescenți și tineri a fost Knoflach M., care a apreciat la adolescenții sănătoși cu factori de risc cardiovascular majorarea grosimii arterelor carotide [115]. Weintraub R. și coautorii au demonstrat o corelare între grosimea complexului intima-media cu vârsta și nivelul seric al colesterolului lipoproteinelor de densitate joasă la copiii și adolescenții cu forma ereditară de hipercolesterolemie [198].

Este de menționat, că în hipertensiunea arterială în calitate de organ-țintă se afectează și rinichii, care dețin un rol esențial în reglarea hemodinamicii sistemice. La etapa inițială rinichiul nemodificat răspunde adecvat la oscilațiile zilnice ale nivelului de tensiune arterială și în așa măsură își aduce aportul în limitarea hipervolemiei și a sindromului hiperkinetic. Într-un studiu fundamental efectuat în Rusia de către Titov V. a fost determinat, că în hipertensiunea arterială inițial se produc modificări compensatorii ale hemodinamicii renale, îndreptate spre apărarea de hiperperfuzie și prevenirea unei filtrări excesive [30].

Modificările vasculare cu privire la autoreglarea proceselor patologice cuprind creșterea tonusului arteriolelor aferente glomerulare, iar pe măsura majorării duratei și frecvenței supravalorilor tensionale, tensiunea intraglomerulară sporită acționează distructiv asupra suprafeței endoteliocitelor capilarelor glomerulare cu dezvoltarea disfuncției locale endoteliale, ceea ce provoacă o hipertensiune intraglomerulară, hiperfiltrație permanentă, facilitând sporirea permeabilității membranei bazale pentru moleculele proteice. În astfel de condiții apare microalbuminuria – excreția albuminei cu urina de la 30-300 mg/24 ore sau de la 20-200 mkg în 1 minut, iar aprecierea microalbuminuriei estimează o afectare precoce a rinichilor [31].

Majorarea hiperfiltrației în rinichi favorizează spazmul arteriolei de ieșire a glomerulului, care apare sub acțiunea unor factori neurohormonali, inclusiv, ale angiotensinei II. Totodată, se dezvoltă o constricție stabilă a arteriolei aferente, în rezultatul căreia se micșorează fluxul sangvin în capilarele glomerulare, ceea ce provoacă ischemia locală. Ulterior, prelungirea duratei de ischemie glomerulară provoacă apoptoza endoteliocitelor și în final, apare dezvoltarea glomerulosclerozei. În acest context este de remarcat, că printre factorii care dereglează funcția endoteliocitelor se disting: acidul uric, lipoproteinele de densitate joasă, homocisteina, insulinorezistența, hiperinsulinemia, obezitatea.

Actualmente microalbuminuria se califică nu numai ca marker al afectării rinichilor, dar și ca factor de prognostic al maladiei. Apariția microalbuminuriei la bolnavii cu HTA sporește riscul complicațiilor cardiovasculare, inclusiv al insuficienței cardiace [31].

Studiul de specialitate efectuat de Lubrano R. și coautorii a confirmat efectul benefic

patogenetic renal și cardiovascular al administrării tratamentului cu inhibitori ale enzimei de conversie ale angiotensinei, precum și a inhibitorilor receptorilor angiotensinei II la bolnavii cu proteinurie secundară insuficienței cardiace și hipertensiunii arteriale [136]. În cazurile bolnavilor cu obezitate, în special de tip abdominal, se dezvoltă mai des angioscleroza hipertensivă, în cadrul căreia un rol esențial în afectarea rinichilor în obezitate aparține mediatorilor secretați de adipocite. În estimările din domeniu a fost constatat, că unul dintre cei mai importanți hormoni „nefrotoxici” ai țesutului adipos este leptina factorilor de creștere produse de adipocite, în special, a factorului β de creștere și a interleukinei- 6.

Una din etapele inițiale ale patogeniei hipertensiunii arteriale esențiale se consideră majorarea rezistenței vasculare periferice getului sangvin în arterii, însă mecanismele de modificare ale peretelui vascular care participă la majorarea rezistenței vasculare periferice sunt încă nedeterminate. Se consideră, că hipertrigliceridemia este o manifestare a acțiunii factorilor, care provoacă tulburări ale funcțiilor celulare ale țesutului celuloadipos, iar astfel de tulburări în peretele arterial aduc la majorarea rezistenței vasculare periferice [35, 44, 49].

Cercetările din ultimii ani au confirmat faptul, că în patogenia maladiilor cardiovasculare un loc deosebit se oferă tulburărilor funcției endoteliului peretelui arterial, ceea ce nu numai anticipă dezvoltarea proceselor patologice ale sistemului cardiovascular, dar și contribuie la progresarea lor, iar acest fapt, apreciază o atitudine terapeutică aparte pentru disfuncția endotelială. În relatările studiilor de domeniu sunt date cu privire la o acțiune pozitivă asupra funcției endoteliului ale multor preparate, care se folosesc în practica cardiologică printre care se numără inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, β -adrenoblocantele, inhibitorii receptorilor de aldosteron [19, 24, 38]. Mecanismul disfuncțiilor cronice ale miocardului este complex și indefinit și include efectul direct toxic ale catecolaminelor, care produc un impact negativ asupra presiunii arteriale, contribuie la nivelul patologic al lipidelor, la declanșarea cascadei stresului oxidativ, condițiilor cronice inflamatorii, hipoxiei și ischemiei miocardului [13, 14].

În rezultatele studiilor multicentrice, finisate la adulți, a fost constatată implicarea hipertensiunii arteriale ca patologie a membranelor celulare, ce evoluează cu insuficiență cardiacă cronică și declanșează disfuncțiile cronice ale miocardului [61, 86, 87, 88].

În cercetările recente s-a demonstrat, că în hipertensiunea arterială au loc procese de cumulare sporită a formelor active de oxigen (stres oxidativ) în peretele vascular cu afectare peroxidică a elementelor celulare [16]. Conform opiniei autorilor Elicaninova S., Coreneac N. la bolnavii cu HTA concentrația produselor peroxidării lipidelor – tiobarbiturat reactive se micșorează pe fon de terapie hipotensivă efectivă [19]. Valoarea predictivă a patologiei

membranelor celulare în cazurile copiilor cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale este studiată insuficient [33].

În studiile experimentale ale savanților Titov V., Elicaninova S. au fost constatate cauzele inițiale ale HTA, în special, tulburările funcției membranelor celulare și a reglării concentrației Ca liber citoplasmatic și a transportului transmembranar a cationilor monovalenți (K și Na). Autorii au constatat, că în HTA esențială defectul de transport ale cationilor mono- și bivalenți se determină în termenii precoce ale maladiei, iar în HTA simptomatică tulburările transportului ionic nu se realizează. Datele obținute confirmă, că în HTA esențială tulburările de transport a cationilor monovalenți au loc în celulele netede musculare ale peretelui arterial, eritrocite, trombocite, adipocite și în celulele sistemului nervos și poartă un caracter de sistem [30]. În experiment repetat la șobolanii din specia Okamoto - Aoki cu tensiune spontană și la cei cu hipertensiune esențială au fost depistate modificări membranare identice ale țesutului adipos înalt diferentiat și ale celui nediferentiat. În rezultat s-a constatat, că în HTA esențială, defectul de transport ale cationilor mono- și bivalenți se determină în termenii precoce ale maladiei, iar în HTA simptomatică tulburările transportului ionic nu se realizează [30].

Este de menționat, că în prezent sunt cunoscute trei sisteme principale care reglează transportul în celule a K și Na , printre care se enumeră: difuzia pasivă a cationilor prin membrană, difuzia ușoară în cazul activării receptorilor transportatori, transportul activ energodependent a K în celulă și Na din celulă contra gradientului electrochimic (gradientului concentrațional). Transportul oportun al cationilor monovalenți este realizat de Na -ATP, K -ATP, enzima ATP-dependentă, care activează intrarea în celulă a doi ioni de kaliu și ieșirea din celulă a trei ioni de Na . Difuzia ușoară a cationilor este stimulată de proteine-specifice transportatoare. Difuzia pasivă reprezintă un get neregulat a Na în celulă și a K din ea după gradientul concentrațional prin lipidele membranare [30].

După opinia autorului Titov V., hipernatriemia citozolului poate fi influențată de diferiți factori patogenetici ale tulburărilor funcției Na -ATP, K -ATP, majorării difuziei ușoare a K , difuziei neregulate transmembranare a Na [31]. Luând în considerație faptul, că concentrația intracelulară a Na este de 20 de ori mai joasă decât în afara celulei, iar cea a K de 20 de ori mai mare, accelerarea difuziei pasive a ionilor aduce la hipernatriemie și hipokaliemie a citozolului, la modificarea activității funcționale a celulelor. În acest caz Na - K -ATP are funcția de „pompă ionică”, care în normă menține un nivel înalt al K intracelular și un nivel scăzut al Na în celulă [31].

În cercetări fundamentale s-a apreciat, că în normă nivelul Ca în citoplasma celulelor este de 1000 de ori mai mic, decât în afara ei [30]. În experiment a fost constatat, că în trombocitele

șobolanilor cu hipertensiune spontană conținutul Ca în comparație cu controlul se mărește de 20-40 de ori. Ca-ATP-ul Mg-dependent este o pompă, care compensează fuziunea Ca în celule. Calciul citozolului reglează mecanismul de relaxare și excitare musculară a celulelor netede musculare, de secreție a hormonilor și a neuromediatorilor, cât și nivelul adenosinmonofosfatului (AMP) ciclic și fosforilarea proteinelor [30].

În studii experimentale s-a determinat, că la șobolanii cu HTA esențială, cât și la cei cu HTA spontană, membranele plasmatică ale celulelor musculare netede, ale cardiomiocitelor, adipocitelor și a hepatocitelor leagă Ca semnificativ mai slab, decât în normă. Folosirea sondelor fluorescente la șobolanii cu HTA esențială a oferit posibilitatea de determinare a dereglărilor structurii membranelor celulare. Aceste dereglări structurale pot fi provocate de modificarea componenței fosfolipidelor membranare, majorarea conținutului în celulă a colesterolului, de patologie ereditară atât a „pompei ionice”, cât și a proteinelor structurale membranare [30]. În urma cercetărilor lui Titov V. s-au obținut date ferme cu privire la modificarea structurii membranelor și activității „pompelor celulare”, care sunt provocate de dereglarea transportului în celule ale acizilor grași saturați [30].

1.3. Impactul disfuncțiilor cronice ale miocardului asupra metabolismului în organism

Diagnosticul precoce și prevenția maladiilor cardiovasculare de genă aterosclerotică reprezintă problemele cele mai actuale ale medicinei, deoarece insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială și cardiopatiile de origine inflamatorie și ischemică ocupă întâietatea printre cauzele mortalității, morbidității și invalidizării populației.

Actualmente, raționamentul pentru o abordare notorie a problemei de profilaxie a maladiilor cardiovasculare deține o importanță prioritară în practica clinică. În concordanță cu recunoașterea acestui fapt, Societatea Europeană de Cardiologie a participat la elaborarea ghidurilor pentru prevenirea maladiilor cardiovasculare [44, 69, 71]. Aceste ghiduri sunt direcționate în special spre încurajarea dezvoltării programelor naționale în profilaxia maladiilor cardiovasculare. Studiile recente au demonstrat, că unele metode terapeutice preîntâmpină nu numai evenimentele coronariene, dar și ictusul și arteriopatia periferică și, în așa fel, previn moartea precoce și ameliorează calitatea și longevitatea vieții [35, 36, 139].

Modularea factorilor cu risc înalt aterogen este primordiul în rezolvarea problemelor mortalității prin ateroscleroză și constă în depistarea lor precoce, începând de la vârsta de adolescent și adultul tânăr. În estimarea cauzelor evoluției aterosclerozei la adolescenți în ultimii ani un rol aparte se atribuie cercetărilor care vizează modificările în metabolismul lipidic în organism, care de fapt, se definesc prin relaționarea reciprocă a hiperlipidemiei și a formării plăcilor de aterom [32, 40, 44]. În acest sens, în studiile clinice și epidemiologice realizate este

stabilită cu certitudine legătura dintre sindromul de insulinorezistență, obezitate abdominală, dislipidemii, care reprezintă de fapt majorarea nivelului trigliceridelor și ale colesterolului total, micșorarea nivelului colesterolului lipoproteinelor cu densitate mare, precum și cu hipertensiunea arterială [89, 110].

Este de remarcat, că ateroscleroza este o maladie inflamatorie cronică, caracterizată prin acumularea progresivă, în peretele arterial de lipide, celule inflamatorii și rezidente, proteine ale matricei extracelulare. Numeroase dovezi experimentale, modele de boală la animale și studii epidemiologice implică reacția inflamatorie și imunologică în patogenia aterosclerozei prin dovada stimulării răspunsului imun prin antigenele proprii modificate – LDL oxidat sau LDL modificat enzimatic și prin antigene proprii, cu reactivitate încrucișată față de antigenele exogene bacteriene - *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter Pylory* și virale (*citomegalovirus*, *virus herpetic 1 și 2*, *virus hepatic A*) [30].

Hiperlipidemia este un termen complex care relevă majorarea patologică a nivelului lipidelor în ser sangvin – trigliceridelor, fosfolipidelor și a colesterolului care se află în stare de conjugare cu proteinele sub formă de lipoproteine. Diverse clase ale lipoproteinelor diferă între ele atât după concentrația proteinelor, trigliceridelor, colesterolului și a eterelor lui, cât și după densitate, diametru și importanța clinică. Astfel se disting chilomicroni, lipoproteine cu densitate foarte mică, lipoproteine cu densitate intermediară, lipoproteine cu densitate mică și lipoproteine cu densitate mare. Conținutul normal al acestora este apreciat în recomandările Europene pentru profilaxia maladiilor cardiovasculare după cum urmează: colesterolul total - < 5mmol/l; colesterolul lipoproteinelor de densitate mică - < 3 mmol/l; colesterolul lipoproteinelor de densitate mare - > 1mmol/l pentru bărbați și > 1,2mmol/l la femei; trigliceridele - < 1,77mmol/l [87].

În funcție de majorarea specifică a unui sau a altui component al spectrului lipidic se disting următoarele forme de hiperlipidemii: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia și hiperlipidemia combinată [149].

Conform recomandărilor propuse de experții OMS se califică 5 tipuri de dislipidemii. Din punct de vedere clinic este importantă distincția dislipidemiilor primare și secundare. Astfel, dislipidemiile primare sunt divizate în poligene și monogene. Hipercolesterolemia familială include: dislipidemia familială combinată, disbetalipoproteinemia endogenă familială și chilomicronemia familială. La rândul său, dislipidemiile secundare se divizează în: hipercolesterolemie secundară în diabetul zaharat, în hipotireoză, în sindromul nefrotic, în colestază și în paraproteinemii (mielom multiplu), precum și în hipertrigliceridemia secundară în diabetul zaharat, în alcoolismul cronic, în administrarea β-adrenoblocantelor și a diureticilor

thiazidice [32].

Actualmente, conceptele noi în dezvoltarea aterogenezei sunt legate de mecanismele de disfuncție reciprocă între factorii neurohormonali, celulele vasculare și matricea intercelulară din țesutul conjunctiv, unde se dezvoltă evenimentele principale ale procesului inflamator. Astfel, este îndubitabil faptul, că dislipidemiile, tulburările în sistemul hemostazei și inflamația, stau la baza mecanismului - cheie al dezvoltării afectării aterosclerotice vasculare [113, 165].

La baza cercetărilor în domeniu s-au constatat 3 factori principali ai riscului de dezvoltare a maladiilor cardiovasculare și a aterosclerozei care se referă la tulburările spectrului profilului lipidic ale sângelui - dislipidemiile, componentele cărora se consideră nivelul mărit al colesterolului în sânge și al fracției lui aterogene – colesterolului lipoproteinelor cu o densitate joasă (LDL col) și conținutul scăzut al lipoproteinelor cu o densitate înaltă (HDL col) [30].

Hipercolesterolemia la copii și adolescenți la momentul actual este o problemă de o importanță majoră, deoarece este demonstrat faptul, că ateroscleroza debutează la vârsta copilăriei sub formă de acumulare reversibilă latentă a colesterolului și a derivaților lui în intima arterelor mari [115, 142]. Societatea Europeană de Cardiologie a elaborat o serie de ghiduri cu privire la prevenția primară a maladiilor aterosclerotice la copii, adolescenți și adulții tineri [110]. Depistarea precoce și măsurile de prevenție a hipercolesterolemiei pot asigura încetinirea și stoparea dezvoltării aterosclerozei la vârsta adultului. Din acest motiv, de către un număr mare de autori ateroscleroza este denumită ca problemă pediatrică [142, 143, 148].

Lipidele au un rol deosebit în metabolismul energetic al miocardului. În calitate de substrat de bază a proceselor de oxidare a radicalilor liberi a lipidelor servesc acizii grași liberi, care au o apartenență directă la schimbul energetic al miocardului [17, 139]. Este de menționat, că acizii grași aprovizionează cu 75-80% necesitățile energetice ale miocardului și se metabolizează numai în prezența oxigenului pe cale de fosforilare oxidoreductivă. Anume acest fapt accentuează sensibilitatea sporită a miocardului la hipoxie. Astfel, atât hipoxia, cât și creșterea necesităților energetice a miocardului stimulează activitatea sistemului simpato-adrenergic și procesele de lipoliză cu mobilizare în exces ale acizilor grași. Majorarea circulației acizilor grași liberi nefolosiți activează la rândul său oxidarea radicalilor liberi. Anume această verigă a mecanismelor patogenetice se consideră ținta de aplicare a diferitor antioxidante [107, 143].

Este de constatat, că în cadrul multor maladii cardiovasculare legate de majorarea activității proceselor de peroxidare a lipidelor, cauza primară a apariției tulburărilor o constituie hipoxia. În prezent există o serie de lucrări experimentale și clinice, în care se reflectă o legătură directă dintre gravitatea maladiei și activarea peroxidării lipidelor precum și reducerea capacității

protectoare a sistemului de antioxidare [107, 109, 142].

În cercetările clinice efectuate la adulți s-a constatat, că nivelul dialdehidei malonice, care se consideră produs secundar al peroxidării lipidelor la bolnavii cu insuficiență cardiacă a depășit indicatorii analogici ai grupei de control [16]. Concomitent cu majorarea concentrației peroxidizilor lipidici la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică s-a depistat o reducere a activității enzimei antioxidante glutation-peroxidazei, care confirmă micșorarea activității sistemului de antioxidare. În cercetări clinice a fost stabilită o corelare negativă între nivelul de peroxidare a lipidelor și activitatea sistemului de antioxidare la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică, iar la persoanele sănătoase această legătură este de caracter invers [16].

Din punct de vedere al biochimiei clinice, dislipidemiile sau dislipoproteiniile, mai frecvent hiperlipidemiile, reprezintă testul general de tulburare al transportului acizilor grași în serul sangvin. Conform opiniei Tvorogova M., lipide se consideră numai acizii grași (lipidele simple) și lipidele complexe care se formează în rezultatul eterificării acizilor grași [32]. Colesterolul reprezintă un alcool ciclic monoatomic secundar și către lipide, din punct de vedere chimic, are o atribuție secundară, dar, în același timp, intrând în reacția de eterificare cu acizii grași și formând eterale de colesterol, alcoolul devine componentul lipidelor compuse, iar majorarea în sânge a conținutului de colesterol reprezintă un test de dereglare a transportului în celule a acizilor grași polienici [30, 32].

Hipercolesterolemia reprezintă o etapă ca urmare a blocadei transportului activ ale acizilor polienici și reflectă gradul de deficit celular. La blocul de intrare în celulă se formează un sector ale acizilor polienici eterificați de colesterol, care nu poate fi captat de celule. Cu cât este mai înaltă concentrația colesterolului în sânge, cu atât este mai bine exprimat deficitul acizilor polienici în celulă. Conținutul în sânge a colesterolului liber se modifică în hiperlipidemii într-o măsură nesemnificativă, dar sterolul se repartizează între lipoproteinele de densitate înaltă și joasă. În hiperlipidemii nu se petrece includerea excesivă a sterolului liber în membranele plasmatiche celulare în special în eritrocite [30, 32].

În general, colesterolul este un component structural numai a stratului extern al membranei plasmatiche și nu este prezent în membranele formațiunilor subcelulare (microsomi, mitochondrii, lizozomi). De aceea, în normă și în hipercolesterolemie, cea mai mare parte de colesterol în corpul uman se află nu în celule, ci în circuitul sangvin, în componența lipoproteinelor de densitate joasă – în substratul izolat al acizilor polienici. Filogenetic a fost format un transport activ, specific al acizilor polienici, în care la organismul uman sunt interesați apoproteinele apoA-1, apoB-100, apoB-100 receptor, iar la animalele rezistente pentru ateroscleroză – apoA-1, apoE și apo-E receptor [30,32]. Fiecare etapă de dezvoltare a

transportului lipidelor se suprapune pe cea precedentă, în rezultat s-a format un sistem unic al lipoproteinelor, în care toate apoproteinele sunt sinergice și îndeplinesc un singur rol – transportul către celulele acizilor grași exo- și endogeni. Este constatat, că în principiu oricare proces inflamator duce la dereglarea transportului acizilor grași și către o hiperlipidemie tranzitorie [30,32].

După opinia lui Titov V., colesterolul lipoproteinelor de densitate înaltă (HDL) este un test diagnostic care reprezintă tulburările în circuitul metabolic al colesterolului în transportul activ al acizilor polienici. Testul este specific, pentru că indică deficitul în sânge al colesterolului liber, eliberarea lui scăzută din celule și în consecință un nivel micșorat de penetrare a lui în lipoproteinele de densitate înaltă [30].

Prima etapă în circuitul metabolic fiziologic al colesterolului o constituie reeterificarea acizilor polienici din faza polară a fosfolipidelor în cea nepolară ale eterelor de colesterol care se petrece în lipoproteinele de densitate înaltă – 3. Apoi lipoproteinele de densitate înaltă – 2, transportă eteretele colesterolului spre lipoproteinele de densitate intermediară, astfel se formează lipoproteinele de densitate joasă [30]. În cadrul înlocuirii echimolare a triacilgliceridelor în etere de colesterol din lipoproteinele de densitate intermediară se formează lipoproteine de densitate joasă. Ultimele, captează activ toate celulele care au pe membrană receptori apoB-100. După endocitoză și hidroliză, acizii polienici eliberați sunt folosiți la cerere, iar colesterolul liber, proteinele intracelulare transportatoare îl transferă pe membrana plasmatică celulară de pe care colesterolul fuzionează în spațiul intercelular. Celulele pe membrana cărora se află apoB-100, receptorii posedă în lizozomi o activitate înaltă a hidrolazelor eterelor colesterolului și ele „secretă” în spațiul intercelular colesterolul liber echimolar acizilor polienici penetrați în celulă [30, 32].

Fiind alcool, colesterolul în concentrații nanomolare este dizolvat în apă și acest fapt este suficient pentru ca colesterolul de pe membranele celulare să fuzioneze în mediul apos. În acest mediu apos colesterolul este captat de apo-A4 complexe protein-lipidice și de apo A1-lipoproteine de densitate înaltă și participă în transportul lipoproteinelor de densitate înaltă – 3 pentru eterificarea acizilor polienici. În așa mod, testul colesterol al lipoproteinelor de densitate înaltă reflectă starea circuitului colesterolului în transportul activ al acizilor polienici [32].

Interesul păstrat constant în ultima decadă pentru disfuncțiile cronice ale miocardului, are mai multe explicații, derivând din frecvența înaltă a patologiilor ce le definesc, din conotațiile prognostice, ca și din progresele terapeutice, în mod special prin terapie modernă cu IECA, diuretice, inhibitori ale aldosteronei, β -adrenoblocante, blocante ale receptorilor AT₁ [23, 24, 28]. Atitudinea terapeutică este nuanțată în dependență de clasa funcțională de insuficiență

cardiacă, de parametri fiziologici hemodinamici, precum și de simptomatologia clinică determinată de aceasta și nu în ultimul rând, de o serie de modificări biochimice în organism.

Medicația disfuncțiilor cronice ale miocardului se completează în funcție de prezența altor factori de risc cardiovascular, dintre care hipertensiunea arterială și diabetul zaharat, sindromul de insulinorezistență și obezitatea care sunt frecvent asociate [60, 193]. Un șir de studii de specialitate efectuate la adulți au relevat diverse opinii în ceea ce privește tratamentul cu remedii hipolipemiante [35, 74, 89]. Astfel, a fost constatat că, modul de acțiune a statinelor implică atât mecanisme colesterol-dependente cât și mecanisme considerate colesterol-independente. Acestea din urmă, implică printre altele, fenomene de up-regulation a nitric oxid sintetazei endoteliale, de unde creșterea cantității de nitric oxid sintetază endotelială contracarează unul dintre mecanismele de acțiune ale colesterolului, independent de scăderea nivelurilor lui serice, prin blocarea sintezei la nivel hepatic, exercitând un efect neuroprotector [49, 89].

Cercetările contemporane fundamentale, care vizează mecanismele cascadei proinflamatorii în apariția disfuncțiilor cronice ale miocardului au demonstrat rolul proteinei C reactive în calitate de proteină de fază acută, produsă în hepatocite, sinteza căreia este indusă de citochine (interleukina-6). Din punct de vedere a structurii chimice, proteina C reactivă este un pentamer, constituit din 5 subunități identice legate non-covalent, având o greutate moleculară de aproximativ 110-140 kDa. În studii clinice Titov V. a demonstrat, că nivelul de bază al PCR la bărbați predispune riscul de a dezvolta boli arteriale simptomatice, iar la persoanele sănătoase creșterea riscului cardiovascular este corelată cu creșterea nivelului PCR [31]. În cercetări clinice s-a apreciat, că proteina C reactivă induce fagocitoza, chemotaxia, activarea cascadei complementului și a trombocitelor circulante, este considerat cel mai important marker al inflamației și un predictor major al riscului cardiovascular, inclusiv al infarctului miocardic. Nivelele crescute a PCR la pacienții cu angină pectorală anunță un risc de infarct miocardic acut și de moarte subită, iar la pacienții asimptomatici conținutul sporit al PCR în ser sangvin este un predictor pentru un risc înalt cardiovascular [113].

Cercetările recente efectuate de Pauriah M. și coautorii în domeniu au arătat o relație invers proporțională între nivelul seric al PCR și funcția endotelială. Determinarea cantitativă a PCR se efectuează prin mai multe metode, dar una din cele mai utile este măsurarea cu teste de înaltă sensibilitate [163].

Studiile recente sugerează, că producerea proteinei C se realizează la nivelul plăcii de aterom atât de celulele musculare netede ale macrofagelor, cât și de celulele endoteliale ale aortei, neuronilor, rinichilor și de macrofagele alveolare. Proteina C reactivă determină activarea

pe cale clasică a complementului, induce secreția interleukinei-6 și endotelinei-1, micșorează sinteza și biodisponibilitatea NI-sintetazei la nivelul celulelor endoteliale, activează expresia citokinelor de către macrofage și amplifică efectele proinflamatorii ale unor mediatori [139, 145].

Actualmente este dovedit faptul, că în patogenia multor maladii, în special, în disfuncțiile cronice ale miocardului un rol important îl deține lezarea celulelor prin intermediul radicalilor liberi [163]. Cercetările în domeniu au stabilit drept factor constatat implicarea proceselor de oxidare ale radicalilor liberi a lipidelor în ischemia miocardului. Procesul de oxidare al radicalilor liberi este reprezentat de transportul oxigenului pe substrat cu formarea peroxizilor, chetonilor, aldehydelor, ce induc reacțiile de peroxidare cu participarea așa numitor forme active ale oxigenului – ale anionului superoxid (O_2^-), peroxidului de hidrogen (H_2O_2), ale radicalului hidroxil (OH). Unul din cele mai importante mecanisme patogenetice legate de procesele de oxidare ale radicalilor liberi, este capacitatea radicalilor liberi de a intra în reacție cu fosfolipidele membranelor celulare. În rezultat, se produc modificări structurale ale membranelor celulare, reducerea cantității de fosfolipide, dereglări ale permeabilității celulelor, pierderea elasticității până la deteriorarea membranelor și ruperea lor [17, 33].

Reglarea echilibrului concentrației peroxizilor lipidici în membranele biologice se realizează în mare parte pe contul interacțiunii reacțiilor de oxidare și a mecanismelor de control, care aduc la încetinirea formării lor (reacțiilor de antioxidare). Antioxidanții reprezintă compuși de diferite geneze chimice capabili să întrerupă lanțul reacțiilor peroxidării radicalilor liberi sau să distrugă în mod direct moleculele peroxizilor. Antioxidanții participă în componența structurii membranelor, ceea ce micșorează accesul oxigenului către lipide. S-a constatat, că reacțiile de peroxidare a lipidelor și apărarea antioxidantă reprezintă un sistem unic, care se află într-o stare de echilibru dinamic, capabil pentru autoreglare. Sistemul antioxidant poate fi calificat drept un sistem de adaptare de importanță majoră care susține echilibrul dinamic. În condiții de normă fiziologică, între aceste procese există o corelare pozitivă, care în situații patologice se modifică în corelare negativă [33]. Către grupul de antioxidanți capabili să încetinească peroxidarea lipidelor se referă un șir de vitamine (tocoferolul, retinolul, ascorbinatul, nicotinatul), flavonoizi, hormoni (tiroxin, corticosteroizi, estrogeni), aminoacizi (cisteina, cistina, glutatiunul), microelemente (magniu, calciu, zinc și al.), ubihinone.

În baza studiilor de domeniu este deja constatat, că o verigă comună în patogenia multifactorială ale unor astfel de maladii ca hipertensiunea arterială, cardiomiopatiile și miocarditele, care declanșează sindromul de insuficiență cardiacă cronică este stresul sistemic oxidativ [13]. Este de menționat, că stresul oxidativ cuprinde toate deteriorările oxidative

produse de radicalii liberi ai oxigenului. Stresul sistemic oxidativ se dezvoltă în rezultatul dizechilibrului între hiperproducerea formelor active de oxigen și insuficiența sistemelor antioxidante.

Radicalii liberi pot fi definiți ca molecule sau fragmente moleculare ce conțin un electron impar. Este cunoscut faptul, că moleculele organice posedă un număr par de electroni, în acest sens, radicalii liberi au următoarele proprietăți:

- a) conțin unul sau mai mulți electroni impari, se cunosc și radicali liberi cu doi orbitali parțial ocupați;
- b) pot fi neutri sau încărcăți electric pozitiv (+) sau negativ (-);
- c) posedă o capacitate înaltă de reactivitate chimică, dependentă de concentrație și temperatură, având viteza de reacție atât de mare, încât în multe cazuri constanta de viteză atinge limita existentă în procesele de difuzie, $10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ [13].

Totodată este de menționat, că radicalii liberi cu o structură simplă au o viteză de reacție chimică extrem de scurtă, pe când cei cu o structură mai complexă (trifenilmetil) posedă o stabilitate reactivă chimică ceva mai mare. Datorită reactivității înalte a lor, radicalii liberi sunt implicați în acțiuni nocive ale organismului. Se cunosc numeroase date despre modificările calitative produse de radicalii liberi sub acțiunea radiațiilor ionizante asupra proteinelor, acizilor nucleinici și anume, asupra substanțelor ce conțin gruparea sulfhidril (SH), cum sunt cisteina, glutathionul. Din punct de vedere fiziologic s-a demonstrat, că ținta principală a radicalilor liberi sunt membranele biologice celulare și subcelulare cu consecințe precoce sau tardive asupra organismului. Formula supraviețuirii organismelor, a adaptării lor până la nivelul de reglare și a inducerii radicalilor liberi, a formării lor în concentrații limitate și ușor controlabile, constă în identificarea și adoptarea substanțelor antioxidante [16]. Deși, structura chimică a antioxidanților este total diferită, ei se clasifică în antioxidanți naturali neenzimatici și enzimatici. În cadrul antioxidanților neenzimatici se deosebesc vitamine C (acid ascorbic), E (tocoferol), carnozina, glutathionul, sintetici (butilhidroxitoluen). Din antioxidanții enzimatici fac parte: catalaza, glutathion peroxidaza. Marea eficiență a antioxidanților este sinergismul acțiunii lor asupra variațiilor de evoluție a radicalilor liberi în organism, astfel antioxidanții acționează la nivele diferite, creând posibilitatea reglării și limitării excesului de radicali liberi sau de specii reactive (peroxizi). Astfel, organismul și-a creat un sistem antioxidant variat ca structură și mod de acțiune cu o mare capacitate potențială de acțiune, unde un rol esențial îl deține conectarea sistemelor antioxidante enzimatică cu principalele reacții metabolice ale glicolizei, asigurând astfel o regenerare continuă a substratelor. Antioxidanții acționează prin menținerea mecanismelor de reglare ale echilibrului oxidant-antioxidant, permițând organismului să lupte

eficient în diverse situații patologice, limitând leziunile și extinderea lor. De asemenea, antioxidanții acționează preventiv și sub formă de stopare a progresării efectelor nocive ale radicalilor liberi. Echilibrul dintre acțiunea antioxidantă a radicalilor liberi și a nivelului antioxidanților este esențială vieții și caracterizează capacitatea de rezistență a unui organism. Conform opiniei lui Șmatcov I. și coautorilor, în deficiente enzimatice congenitale sau în multe alte stări patologice și, în special, în insuficiența cardiacă cronică la copii are loc producerea accelerată a formării radicalilor liberi, astfel, apare un dezechilibru între factorii prooxidanți și sistemele antioxidante protectoare [33]. În așa mod, se explică implicarea radicalilor liberi în diverse stări patologice sau fiziologice, în care factorii prooxidanți constituie un factor specific de agravare.

Rezultatele studiului fundamental, realizat de Colucci W. și alții au vizat mecanismele celulare și moleculare de bază, care se declanșează în insuficiența cardiacă cronică, potrivit cărora disfuncțiile cronice ale miocardului reprezintă un proces de durată, care implică includerea mecanismelor compensatorii, iar la epuizarea lor se declanșează procese greu reversibile, în cadrul cărora se apreciază ischemia miocardului cu accelerarea producerii radicalilor liberi ai oxigenului [68].

În studiul clinic realizat de Varșavschii B. și coautorii, care au cercetat informativitatea clinică a indicilor sistemului oxidativ și antioxidant în tratamentul bolnavilor cu maladii acute și cronice bronhopulmonare, cât și a bolnavilor cu maladii cardiovasculare, a fost identificat un nivel înalt în ser sangvin a indicilor sistemului de peroxidare a lipidelor, ce confirmă prezența la acești bolnavi a stresului oxidativ exprimat [16].

Într-un alt studiu clinic efectuat de Galactionova L. și alții au fost determinate modificări în statutul oxidativ și antioxidant la bolnavi cu maladii cronice ale tractului digestiv [18]. În literatura de specialitate sunt informații cu privire la faptul, că în maladiile cronice somatice pentru aprecierea statutului oxidativ s-a estimat activitatea oxidantă totală a serului sangvin, a hidroperoxidilor lipidici și a dialdehidei malonice în ser sangvin [18]. Este constatat, că un statut echilibrat în sistemul radicalilor liberi este considerat în cazul, când este normalizat raportul între sistemul oxidativ și antioxidant, iar dialdehida malonică în ser și activitatea oxidantă totală a eritrocitelor sunt apreciate drept criterii de balanță ale activității oxidante și antioxidante totale [16]. Astfel, dialdehida malonică ca produs secundar al peroxidării lipidelor se cumulează în sânge în sindromul de inflamație sistemică, care participă în diferite procese patologice. Aprecierea în ser sangvin a conținutului produselor peroxidării lipidelor și a indicilor sistemului de antioxidare a fost efectuată de cercetători pentru diagnosticul inflamației și aprecierea eficacității tratamentului [13].

Aprecierea conținutului acidului lactic în ser sangvin reprezintă o metodă importantă al monitorizării bolnavilor cu hipoxie tisulară. În baza unor date clinice, se propune aprecierea lactatului în calitate de expres-test la bolnavii în stări critice sau cu risc înalt de decompensare. Importanța acestui test pentru biochimie și fiziologie se confirmă prin numeroase cercetări clinice și experimentale [13, 16, 21]. Din punct de vedere clinic, majorarea concentrației acidului lactic în sânge indică o acutizare a maladiei și un risc sporit de deces, însă unele cercetări au arătat, că semnificație diagnostică posedă indicele concentrațional al acidului lactic < 1 mmol/l [16, 21].

Este de menționat, că lactatul (acidul lactic) reprezintă unul din produsele intermediare ale metabolismului glucozei, care decurg practic în toate organele și sistemele. Cel mai intens proces de formare a lactatului se petrece în eritrocite și în țesutul muscular, de unde acidul lactic și pătrunde în sânge. În așa fel, acidul lactic este activ folosit de mușchiul cardiac și ficat în metabolismul energetic și sinteza glucozei (gluconeogeneză). La o perfuzie suficientă a țesuturilor cu oxigen, glucoza se reduce până la CO_2 și H_2O cu degajare de energie. În condiții de perfuzie insuficientă a oxigenului în țesuturi, se accelerează procesele anaerobe, care sunt însoțite de o producere a unei cantități semnificative a acidului lactic, care se acumulează în țesuturi și în sânge cu dezvoltarea ulterioară a lactat-acidozei [33].

Prin urmare, aprecierea acestui indicator în sânge reprezintă una din metodele necesare de monitorizare a bolnavilor cu hipoxie de geneză diferită și la pacienții a căror stare se modifică rapid. În normă, concentrația acidului lactic, după datele diferitor specialiști, constituie 1,8-2,0; 1,85-2,2; 2,2-2,7 mmol/l [13, 21]. Se poate presupune, că astfel de date controversate ce notează concentrația acidului lactic, sunt motivate de cercetări unice clinico-științifice cu folosirea testului dat și pe de altă parte, de diversitatea metodelor folosite. Însă, în ultimii 5-8 ani, metodele de apreciere ale acidului lactic au fost sau prea sofisticate, sau foarte costisitoare, iar conform opiniilor unor specialiști din domeniu, pentru aprecierea acidului lactic sunt necesare doar 0,5 ml de sânge [13]. Cercetările efectuate de Cotlucova N. în perinatologie au oferit date de ultimă oră pentru aprecierea acidului lactic în câteva secunde cu folosirea unui volum foarte mic de circa 10-20 mkl de sânge, ceea ce este extrem de important pentru perioada neonatală. A fost constatată o concentrație diagnostic importantă $>1,5$ mmol/l la copiii ce sufereau de antecedente hipoxice intrauterine, intranatale și postnatale, iar în retardul în dezvoltarea fătului s-a constatat o concentrație de acid lactic până la nivelul >3 mmol/l [21].

În calitate de markeri ale activității unui proces inflamator servesc acizii sialici, proteina C reactivă, seromucoizii. Acizii sialici sunt derivați ale acidului N-acetilneuraminic, care se află în toate țesuturile și mediile lichide din organism și posedă proprietăți acide. Acidul N-

acetilneuraminic frecvent poartă denumirea de acid sialic. Acizii sialici pentru prima dată au fost identificați în anul 1930 de către Guanar Blics și Ernst Klenk și alții în calitate de substanțe ce s-au obținut în urma hidrolizei acide a glicolipidelor creierului și a mucinelor salivare de la care și au primit denumirea sa. În anul 1980 au fost identificați peste 30 de derivați ale acidului N-acetilneuraminic. Un alt rând al acizilor sialici include metaboliții acidului 2-ceto-dioxină și cu această componență numărul lor atinge circa 50 de derivați acizi [14].

După caracterele fizico-chimice acizii sialici reprezintă derivați polifuncționali cu proprietăți exprimate de acid (p acizii sialici = 2,6). Acizii sialici posedă un șir de reacții specifice - reacția directă Erlih și reacția Uorren cu acidul tiobarbituric.

Reacția directă după Erlih se întrebunțează pe larg în aprecierea glicoproteinelor, această reacție se bazează pe transformarea acizilor sialici în derivați ai pirolului care dau reacție de colorare în interacțiunea cu N-dimetilaminobenzaldehida. Reacția Uorren se bazează pe formarea acidului formilpiruvic care oferă o reacție de colorare în interacțiunea cu acidul tiobarbituric.

Acizii sialici sunt destul de răspândiți în natură, intră în componența glicocalixului celulelor animale și a organismului uman, în membranele celulare a bacteriilor, precum și în membranele celulare vegetale. Totodată, acizii sialici reprezintă componentele structurale a glicoproteinelor și glicolipoproteinelor, intră în componența structurală a oligosaharidelor laptelui matern, a grupei mucoproteinei glandelor submaxilare de secreție internă, precum și în gangliozele creierului care implicit participă în transmiterea impulsurilor nervoase. De asemenea, acizii sialici intră în componența lichidului cefalorahidian în stare liberă, în componența tuturor mucoaselor, în membranele celulare, în mitocondrii, microsomi. În sistemele bacteriale acizii sialici se sintetizează cu ajutorul enzimei aldolazei. Aldolazele pot fi folosite pentru sinteza chimio-enzimatică a derivaților acidului sialic. Acizii sialici intră în componența glicanilor și glicolipidelor, se amplasează tipic în porțiunile terminale a N-glicanilor, O-glicanilor și ganglioazelor, și pot fi verigile intermediare a polisaharidelor, preponderent bacteriale și pot forma acizi oligo- și polisialici. În organismul uman acizii sialici se găsesc în glandele salivare, în secretele diferitor tunici mucoase și în ser sangvin, unde concentrația lor se modifică în cadrul diferitor maladii. Un conținut mare de acizi sialici se apreciază în glandele cu secreție internă și externă, de aceea mucoasele tractului respirator, gastrointestinal și urogenital sunt mai vâscoase, ceea ce apreciază o barieră biologică a mucoaselor contra acțiunii factorilor chimici și mecanici. Din cele relatate anterior, a fost confirmat faptul, că acizii sialici sunt componente polifuncționale cu proprietăți de acid exprimate, care nu se găsesc în formă liberă, ci doar în componența unor substanțe ca glicoproteine, glicolipide, oligosaharide. Ocupând la

nivelul acestor molecule poziția terminală, acizii sialici posedă o acțiune asupra proprietăților lor fizico-chimice și ale activității lor biologice. Este determinat faptul, că acizii sialici intră în componența proteinelor plasmatică ca ceruloplasmina, α_1 - glicoproteina, precum și a unor hormoni (gonadotropina, hormonul foliculostimulant și luteinizant) și apreciază activitatea biologică și circulația lor în sânge. Ulterior, după decelarea acizilor sialici, când în urma performanței moleculei de glicoproteine substanța definitivă devine galactoza, aceste proteine sunt captate de celulele hepatice și anume prin aceasta se explică pierderea de către hormoni a activității biologice [30]. Durata de circulație în sânge a unor celule ale patului sangvin (eritrocite, limfocite), de asemenea, depinde de prezența acizilor sialici pe suprafața lor, la fel și procesul de îmbătrânire al eritrocitelor este dependent de conținutul acizilor sialici pe membrana lor. Aflându-se în porțiunea glucidică a glicoproteinelor, acizii sialici maschează particulele glucidice, care sunt antigene determinate și dețin un rol important în reacțiile imunologice, precum și reduc proprietățile imunogene ale celulelor normale și tumorale. Este dovedit faptul, că acizii sialici sunt componente a receptorilor celulari specifici pentru virusul gripei, iar conținutul lor în sânge la persoanele condiționat sănătoase constituie 620-730 mg/l. Acizii sialici au un rol important în procesele patologice de inflamație, răspuns imunologic, cancerogeneză. Unii din ei, de exemplu, acidul N-acetilneuraminic participă în penetrarea metastazelor în vasele sangvine, precum și în procesele patologice de inoculare virală, bacteriană, fungică în organismul uman. Celulele metastatice cancerigene deseori conțin o concentrație sporită de acizi sialici, suprafața căror este bogată în glicoproteine. Conținutul abundent a acizilor sialici pe suprafața membranelor celulare formează un potențial negativ, care acționează asupra membranelor celulare. Acest mecanism participă în formarea celulelor de opoziție, adică respingerea de către celulele sănătoase a celulelor canceroase, ca urmare, metastazele pătrund în vasele sangvine doar în stadiile tardive ale cancerului [14]. În cercetări experimentale a fost determinat, că acizii sialici leagă selectiv în organismul uman și alte sisteme biologice [14]. În secolul trecut a fost determinat, că acizii sialici reprezintă un receptor celular al virusului gripei care se distruge sub acțiunea fermentului care ulterior a fost denumit neuraminidază. Remediile medicamentoase pe larg folosite contra virusului gripei (oseltamivir, zanamivir) reprezintă analogii acizilor sialici și împiedică penetrarea virusului în celulă pe cale de inhibare a neuraminidazei. Țesuturile bogate în acizi sialici formează sarcini negative pe suprafața membranelor celulare. În rezultatul acestor afirmări s-a constatat, că concentrația lor se mărește în astfel de maladii inflamatorii ca artrita reumatoidă, poliartrita și altele [14].

În literatura de specialitate sunt cunoscute o serie de maladii genetice, legate de acumularea patologică ale acizilor sialici conjugate și libere (sialidoza), cauza cărei este

insuficiența enzimei sialidazei, ce catalizează decuplarea acizilor sialici de substanțele ce intră în componența lor. În acest sens, se consideră că majorarea concentrației acizilor sialici se produce în urma degradării complexelor proteice combinate în zona de inflamație. Deoarece aprecierea conținutului acizilor sialici în ser sangvin este considerat drept un test de prognostic clinico-biochimic, este de menționat, că cele mai cunoscute metode de apreciere ale acizilor sialici în sânge și alte medii biologice sunt după Svennerholm și metoda Uorren cu folosirea acidului tiobarbituric [10]. O sporire semnificativă a concentrației acizilor sialici se produce în procese active inflamatorii, infarctul miocardic, tumorile cerebrale, formațiunile tumorale de alte localizări, în forme active de tuberculoză, icter parenchimos, limfogramulatoză, nefroză, osteomielită. Conținutul acizilor sialici scade în anemia pernicioasă, boala Wilson, procese degenerative ale sistemului nervos central. Este important de menționat, că durata circulației unor celule sangvine depinde de prezența sau absența acidului sialic pe suprafața lor. În literatura de specialitate sunt o serie de cercetări dedicate informativității diagnostice ale acizilor sialici în clinică, spre exemplu, în determinarea proceselor degenerative metabolice la bolnavii cu diabet zaharat [20].

În studii clinice a fost constatat, că procesele patologice care decurg în stomac și duoden în mare măsură se reflectă asupra componentelor structurale și funcționale ale eritrocitelor. În componența membranelor lor intră glicoproteinele și glicolipidele, care conțin acizi sialici, care la rândul său, au un rol important în formarea receptorilor celulari, în funcționarea și metabolismul acestor molecule. A fost efectuat un studiu clinic în care s-au apreciat acizii sialici în eritrocitele bolnavilor cu ulcer gastric. Metoda s-a bazat pe reacția supernatantului cu reactivul Erlih (2% soluție paradimetilaminobenzaldehida aplicată în soluție de 20% de acid clorhidric). La încălzire se formează un substrat intens colorat, intensitatea de colorare este direct proporțională cu concentrația acidului sialic (acidului N-acetilneuraminic) [29].

De asemenea, un rol esențial în procesele fiziopatologice în organism îl dețin și acizii uronici – considerați în calitate de markeri precoce ale proceselor inflamatorii. Este de remarcă, că la baza modificărilor patogenetice în reacțiile inflamatorii ale organismului uman se află tulburările în schimbul proteoglicanilor, iar testele biochimice cu aprecierea acizilor uronici și sialici continuă să fie specifice pentru reacțiile inflamatorii ale diferitor țesuturi și organe.

1.4. Semnificația proteinelor cardiace ca biomarkeri în diagnosticul biochimic al maladiilor cardiovasculare

Managementul diagnostic al maladiilor cardiovasculare include de regulă două direcții – diagnosticul invaziv și non-invaziv, ultimul având menirea să fortifice posibilitățile clinico-terapeutice. Aplicarea pe scară largă a mijloacelor moderne de diagnostic și tratament la copii

este încă dificil de realizat. Acest lucru se datorează faptului, că se observă o reducere a posibilităților tehnice și etice de efectuare a unor investigații intervenționale așa ca biopsia endomiocardică, coronaroangiografia și ventriculografia, precum și non-invazive ca scintigrafia miocardului, și rezonanța magnetică nucleară în aprecierea stării miocardului la copii. Cert este faptul, că beneficiul aplicării metodelor biochimice în diagnosticul non-invaziv al maladiilor cardiovasculare câștigă tot mai multe sufragii și convingeri – lucru evidențiat în urma analizei informațiilor periodice din domeniu. În acest context merită de subliniat, că în ultimul timp opiniile savanților se orientează spre aplicarea noilor metode de testare biochimică în investigațiile clinice ale maladiilor cardiovasculare cum sunt: aprecierea concentrației troponinelor cardiace în serul sangvin, ale mioglobinei, ale albuminei modificate de ischemie, precum și ale enzimelor cardiospecifice.

În ultimii ani, markerii biochimici continuă să constituie o mare parte integrativă în strategiile diagnosticului non-invaziv în cardiologie. Astfel, în ghidurile Academiei Americane Naționale de Biochimie și a Federației Internaționale de Chimie Clinică, troponinele T și I cardiace se consideră biomarkeri noi în maladiile ischemice ale miocardului [36]. Grație specificității și sensibilității înalte, aprecierea troponinelor cardiace a devenit „standardul de aur” în diagnosticul biochimic al sindromului coronarian acut. În acest sens, în baza rezultatelor cercetărilor mari randomizate, nivelul sporit al troponinelor în serul sangvin a fost determinat de către experții Societății Europene de Cardiologie ca biomarker, ce indică un risc evident al complicațiilor grave în ischemia acută și cronică, iar aprecierea acestor indici a fost recomandată pentru uz larg în determinarea prognosticului bolnavilor cu sindrom coronarian acut [100].

În baza principiilor mecanismelor actuale care vizează hiperfermentemia în ischemie este frecventă opinia, că markerii cardiaci din cardiomiocitele afectate repede penetrează în sânge. În același timp, intervalul între degradarea cardiomiocitelor și apariția fermentilor în sânge se apreciază în funcție de un șir de factori, cum sunt mărimea moleculei fermentului, starea patului vascular regional în miocard și în căile limfatice, valoarea gradientului concentrațional între lichidul interstițial, limfă și sânge [13].

Într-o serie de lucrări a fost confirmat faptul, că mărirea fermentilor în serul sangvin anticipă perioada de concentrație a lor în căile limfatice, în special în trunchiul toracic [13, 36]. În pasajul fermentilor penetrați din cardiomiocite și ajunși în sânge, o importanță majoră o deține viteza getului limfatic, de unde rezultă, că activitatea fermentilor în sânge atinge nivelul diagnostic marcat nu mai repede decât peste 4-6 ore după degradarea celulelor [13].

Este necesar de menționat, că la momentul actual în diagnosticul organospecific nu au fost încă determinați markeri cu o specificitate absolută ale afectării cardiomiocitelor. În acest

context este necesar de specificat, că din biomarkerii cardiomiocitelor fac parte: actina, creatinkinaza, lactatdehidrogenaza, mioglobina, miozina, troponinele cardiace, care diferă după localizare în cardiomiocit. În studii fundamentale a fost determinat, că pe membranele intracelulare enzimele citozolului se eliberează mai repede decât cele structurale, iar pentru penetrarea proteinelor structurale în spațiul interstițial este necesară degradarea aparatului contractil intracelular, fapt care încetinește procesul de apariție al markerilor în sânge, unde în ultimul rând se eliberează și enzimele mitocondriale. Din punct de vedere clinic de o importanță semnificativă practică este sporirea concentrației catalitice a markerilor de afectare a cardiomiocitului în ser sangvin așa ca creatinfosfokinaza, lactatdehidrogenaza, aspartataminotransferaza, glucogenfosforilaza. În multiple cercetări clinice a fost determinată sporirea concentrației în ser sangvin a mioglobinei, a verigilor miosinei, precum și a troponinelor cardiace T și I în afecțiunile miocardului [36, 67, 68].

Eliberarea din celulă a moleculelor proteice mari cum sunt creatinfosfokinaza și lactatdehidrogenaza se poate produce numai în condiția de lezare a integrității membranei plasmatică ale miocitelor în rezultatul distrugerii lor și anoxiei. Moleculele puțin mai mici ale markerilor proteinelor de tip mioglobină și troponină pot să se elibereze din celule în număr nu prea mare în cazul unei hipoxii de durată cu modificări semnificative ale membranei miocitelor, care anticipă distrucția celulelor. În condițiile unei hipoxii moderate se poate produce dispariția gradientului înalt concentrațional ale cationilor mono- și bivalenți, ceea ce este caracteristic pentru celula de Na. În acest caz, la etapa de ieșire din membrana cardiomiocitului, moleculele proteice nimeresc în lichidul intercelular și se deplasează de la inimă pe căile limfatice, iar acest fapt necesită un interval de timp de 3-6 ore din momentul afectării miocitelor până la apariția markerilor cardiospecifici în sânge. Astfel, inițial în ser sangvin se mărește concentrația mioglobinei, glucogenfosforilazei-BB și a troponinelor, apoi a creatinfosfokinazei și a izoenzimei MB, ale aspartataminotransferazei, însă mult mai tardiv în ser se apreciază o sporire ale activității LDH și a izoenzimei LDH1. În procesele fiziologice care se petrec în miocard este specifică modularea concentrației markerilor cardiomiocitelor afectate, care include dinamica de creștere și de micșorare a concentrației lor catalitice, iar la baza acestor fenomene se află miocardul în continuă contracție, ceea ce duce la eliminarea rapidă a proteinelor din miocardul afectat de necroză. În insuficiența acută coronariană în primele 8-24 de ore, la fiecare 2-3 ore se modifică concentrația markerilor proteinelor astfel, încât concentrația fiecărui marker reprezintă o curbă dinamică cu parametri diferiți în timp, iar suprafața acestei curbe reprezintă în mod indirect suprafața miocardului afectat. În studii clinico-experimentale a fost dovedit faptul, că activitatea în sânge a creatinfosfokinazei și a creatinfosfokinazei-MB se mărește la necroza a 1

gram de țesut a miocardului [67]. Electroforetic creatinfosfokinaza se divide în 3 izoenzime, care constau din 2 subunități - creatinfosfokinaza-MM, care domină în miocardul musculaturii scheletale, creatinfosfokinaza-BB care este localizată în neurocite și creatinfosfokinaza-MB care predomină în cardiomiocite. Aceste specificități organice permit a constata un diagnostic diferențial de insuficiență acută coronariană, diverse miopatii, polimiozite și accidente vasculare cerebrale de tip ischemic sau hemoragic, precum și a confirma diagnosticul de miocardită, insuficiență cardiacă congestivă care poate să anticipe disfuncțiile cronice ale miocardului [46, 48, 58, 67, 85]. Izoenzima CFK-MB se consideră specifică pentru miocard nu din motivul că în alte țesuturi lipsește, ci din cauza că în cardiomiocite activitatea CFK-MB constituie 15-42% din activitatea totală a creatinfosfokinazei, dar în țesuturile musculaturii scheletale concentrația ei nu depășește 4% [85]. Activitatea LDH1 este caracteristică pentru miocard ca pentru un țesut de tip anaerob și anume în condițiile hipertrofiei miocardului și hipoxiei cronice sinteza LDH1 și LDH2 în raportul LDH1/LDH2 >1. Este de menționat, că lactatdehidrogenaza este o enzimă citozolică, majorarea veridică a activității ei în ischemia acută a miocardului se petrece mai tardiv, decât a creatinfosfokinazei și aspartataminotransferazei în decursul primelor 24 de ore după accesul anginos, iar concentrația înaltă a activității LDH1 se menține în primele 12-14 zile și anume scăderea activității LDH până la normă se folosește în calitate de test, care indică la finisarea perioadei de rezorbție a țesutului necrotizant al miocardului. În stări de ischemie, hipoxie a miocardului limitele concentraționale patologice pentru CFK depășesc valoarea maximă în intervalul 50-200 un/l și pentru LDH respectiv - 350-1000 un/l, iar pentru mioglobină - 80-200 ng/ml [13, 36].

Este de remarcat, că diagnosticul de insuficiență acută coronariană nu este dubios în cazul când activitatea acesteia depășește 300 un/l și conținutul CFK-MB constituie mai mult de 6% din activitatea totală a CFK [101]. Astfel, putem constata faptul, că în unele cazuri nu este suficientă doar determinarea majorării activității în sânge a proteinelor-markeri, dar este necesar și de a aprecia gradul de sporire al concentrației lor. În literatura de specialitate rămâne discutabilă problema dacă sunt capabile moleculele proteice nu prea mari după mărime a TnT să penetreze prin membrana cardiomiocitelor în ischemia reversibilă, masa moleculară a acestei proteine fiind de 37 kDa, ce se prezintă esențial micșorată, decât a creatinfosfokinazei (82 kDa) și a dehidrogenazei lactice (135 kDa) [36, 119]. Este cunoscut faptul, că complexul troponinic care reglează procesul de contractilitate musculară în cardiomiocite, constă din trei subunități T, I și C. În studii fundamentale este determinat, că troponinele cardiace și troponinele musculaturii scheletale posedă un aranjament anumit de aminoacizi, ceea ce permite elaborarea testelor diagnostice de înaltă specificitate pentru aprecierea troponinelor cardiace I și T în serul sangvin

[13, 36]. Astfel, în urma efectuării testelor specificate, s-a demonstrat, că între izoformele miocardului și a mușchilor scheletali, se distinge o diferență după componența aminoacizilor care constituie între 6-11%, iar în normă TnT și TnI nu se conțin în ser sangvin [163]. Este binevenit de menționat, că troponina T este un peptid structural ce contribuie la formarea complexului troponin-tropomiozină, masa moleculară a cărei constituie 37 kDa, iar pentru troponina I - 24 kDa și pentru troponina C respectiv - 18 kDa [36]. În studii clinice s-a determinat, că pacienții cu un nivel sporit al troponinelor în sânge au un prognostic nefavorabil al maladiei cu risc vital înalt în comparație cu cei la care nivelul troponinelor este normal [123, 185]. În așa fel a fost constatat, că apariția în sânge a markerilor necrozei miocardului și anume a troponinelor cardiace în sindromul coronarian acut are o legătură directă cu riscul de moarte subită [67]. Riscul următoarelor complicații este direct proporțional cu gradul de sporire al conținutului troponinelor în sânge, fapt ce a fost demonstrat în cadrul mai multor cercetări clinice efectuate în rezultatul cărora s-a dedus, că troponinele cardiace reprezintă un predictor independent al letalității în disfuncțiile cronice ale miocardului [151, 163, 184].

Actualmente sunt cunoscute și rezultatele unui alt șir de trialuri multicentrice randomizate, finisate în anii 1998-2001, care au relevat importanța markerilor biochimici și, în special, a troponinelor cardiace în diagnosticul sindromului coronarian acut și al infarctului miocardic [100, 129, 105, 130]. Unul din ele este trialul FRISC I, finisat în 1998, care a demonstrat eficacitatea tratamentului cu dalteparină a bolnavilor cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST. În studiul dat, au fost incluși 1506 bolnavi cu vârsta mai mare de 40 de ani cu cardiopatie ischemică cu subdenivelare și inversie a undei T care au primit dalteparină. Din ei la 971 bolnavi s-au preluat probe sangvine pentru aprecierea TnT peste 12, 24, 48 și 120 de ore. În dependență de nivelul concentrațional al troponinei T în ser sangvin bolnavii au fost divizați în trei grupe: grupa I – 0,06 mkg/l, grupa II – 0,06-0,18 mkg/l și grupa III – 0,18 mkg/l. Riscul morții cardiovasculare și al unui infarct miocardic în dependență de nivelul concentrațional al troponinei T a constituit de la 4-14 %. Astfel, a fost elocvent demonstrat faptul, că riscul morții cardiovasculare și al unui infarct miocardic la bolnavii TnT „pozitivi” este veritabil mai mare, decât la bolnavii fără mărire a concentrației acestui marker în ser sangvin [130].

Rezultatele trialului FRISC II, apărute în anul 1999, au inclus 2267 bolnavi cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare ale segmentului ST, observați pentru coronaroangiografie precoce în prima săptămână de spitalizare, care au primit 3 luni tratament cu dalteparină și placebo [187]. Din ei la 2103 bolnavi au fost cercetate nivelele concentraționale ale troponinei T în ser sangvin, conform cărora pacienții au fost divizați în troponin T „pozitivi” – cei cu nivel

seric $> 0,1$ ng/ml și troponin T „negativi” – cei cu nivel seric $< 0,1$ ng/ml. În dinamicul observațional, la 6 luni nivelul concentrațional al TnT $> 0,03$ ng/ml s-a considerat indicație pentru tratament cu dalteparină. În așa fel, o mărire minimală a TnT în sânge a stat la baza indicației cu dalteparină [129].

În anul 1999 au fost finisate cercetările efectuate în cadrul trialului CAPTURE, care a inclus 1093 bolnavi cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST și în cadrul cărui obiectivul central a fost estimarea eficacității tratamentului cu *abciximab* la această categorie de pacienți. A fost constatat, că la 226 (41%) bolnavi, care au administrat *abciximab* și la cei 219 (40%), care au administrat placebo nivelul TnT în ser sangvin s-a considerat diagnostic pozitiv – $> 0,1$ ng/ml. În randomizare peste 36 de ore se notau cazuri de decese și evoluție a unui infarct miocardic acut. În rezultatul studiului s-a constatat, că la pacienții TnT „pozitivi” care au primit *abciximab*, numărul cazurilor de infarct miocardic a fost veridic redus, comparativ cu numărul celor ce au administrat placebo (0,9% către 4,1%, $p = 0,03$) [100].

În literatura de specialitate sunt cunoscute și rezultatele trialului TRIM, efectuat în 1998, scopul cărui a fost compararea eficacității tratamentului cu heparină și cu inhibitorul specific al trombinei – inogatran la 1209 bolnavi cu suspexie la angor pectoral instabil sau infarct miocardic non Q. În cercetare la 516 bolnavi au fost testați markerii biochimici o singură dată – TnT, TnI și CFK-MB. În urma acestei testări, mărite se considerau nivelele concentraționale pentru TnT – 0,1 mkg/l, TnI – 2 mkg/l. În acest studiu, au servit drept predictor ai evoluției nefavorabile al unui infarct miocardic acut nu numai nivelele concentraționale ale enzimelor în ser sangvin, dar și subdenivelarea segmentului ST și inversia undei T la ECG [105].

Un alt studiu clinic multicentric PRISM, finalizat în 1999, a inclus 3232 bolnavi cu sindrom coronarian acut cu non ST supradenivelare, al cărui deziderat a fost de a defini eficacitatea tratamentului cu tirofiban (blocator IIIb/IIIa receptorilor glicoproteinici al trombocitelor) și a heparinei nefracționate la această categorie de bolnavi. În cadrul cercetării la 2222 bolnavi dintre care 1125 au primit heparină și 1097 au administrat tirofiban s-a apreciat nivelul concentrațional al TnT diagnostic $> 0,1$ mkg/l, care a servit drept predictor al evoluției nefavorabile al maladei.

În anul 2001 au fost date publicității rezultatele studiului GUSTO – IV, obiectivul principal al căruia a fost aprecierea eficacității tratamentului cu blocantul IIb-IIIa a receptorilor trombocitelor *abciximab* la bolnavii cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, care nu au fost supuși revascularizării precoce ale miocardului. În total în studiu au fost incluși 7800 bolnavi, o parte din subiecți ($n = 974$) au primit dalteparin. A fost apreciat nivelul concentrațional al TnT $> 0,1$ ng/ml în ser sangvin, care s-a considerat diagnostic majorat și a

servit drept predictor al morții cardiovasculare la 9,7% din cazuri, iar în grupul fără nivel majorat al TnT decesele s-au înregistrat în 5,3% cazuri [190].

Studiul prospectiv randomizat PARAGON-B, finalizat în anul 2001, a înrolat 1160 pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST, care au administrat preparatul lamifiban – IIb/IIIa antagonist al receptorilor glicoproteinici și placebo. Astfel, la 40,2% din bolnavi TnT test pozitiv a fost considerat la concentrația mai mică sau egală cu 0,1 ng/ml. În baza studiului s-a concluzionat, că testul cu determinare în sânge a TnT servește drept predictor prioritar pentru stratificarea riscului precoce și tardiv la bolnavii cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare al segmentului ST [150]. La rând cu toți markerii biochimici ai necrozei miocardului, nivelul concentrațional al troponinelor cardiace se mărește atât la bolnavii cu sindrom coronarian acut, cât și în alte maladii cardiovasculare. Una din cauzele frecvente de mărire a concentrației troponinelor cardiace sunt miocarditele [58, 59, 123, 128, 138].

Un nivel diagnostic mărit al Tn I în ser sangvin ($>1,5$ ng/ml) se apreciază frecvent la bolnavii cu pericardită idiopatică fără semne de sindrom coronarian acut, în special la subiecții tineri, vârsta medie a căror a constituit 37 de ani. În literatura de specialitate sunt relatări despre faptul, că conținutul troponinelor cardiace în ser sangvin poate fi majorat și la bolnavii cu aneurism disecant de aortă. Se cunosc rezultatele unui studiu efectuat de Gordon P. și coautorii doar pe 64 pacienți, care au specificat o situație de o importanță majoră în diagnosticul diferențial între aneurismul disecant de aortă și sindromul coronarian acut. Pe parcursul derulării cercetării s-a constatat, că nivelul sporit în sânge al TnT poate servi drept cauză de greșeală gravă în indicația unui tratament antitrombotic acestui contingent de bolnavi, care ar induce un deces inevitabil. În așa fel, rezultatele acestui studiu, relevă unele principii foarte importante din punct de vedere clinic, și anume, la bolnavii cu aneurism disecant de aortă tip A, mărirea conținutului TnT în ser indică un prognostic destul de nefast [96].

În anul 2001 au fost raportate rezultatele unei cercetări clinice efectuate de Burkhop I. și alții de o importanță majoră științifică, care au constatat că la bolnavii cu cardiomiopatie hipertrofică au fost identificate 100 mutații în nouă gene ale proteinelor sarcomere contractile în lanțurile beta-miozinice ale TnT. Concentrația TnT la bolnavii cu cardiomiopatie hipertrofică și, în special, la pacienții tineri semnifică o valoare prognostică a maladii și un risc înalt de moarte subită [54]. În așa fel, cercetările efectuate au demonstrat, că cardiomiopatia hipertrofică familială este cauzată de mutații premature ale proteinelor în aparatul contractil cardiac, ceea ce a confirmat faptul, că anume mutația genei TnT cauzează cardiomiopatia hipertrofică familială și cea dilatativă [54, 140]. Ulterior în anul 2002 Lehman J. și al. au stabilit genele responsabile de reglare ale mecanismelor metabolismului energetic în hipertrofia miocardului [126].

În informațiile din domeniu o atenție deosebită se acordă studiilor care relatează despre faptul, că troponinele cardiace se măresc până la un nivel diagnostic la o parte din subiecți după angioplastie sau implantare de stent, sau în ruptură de placă aterosclerotică [113, 120, 190, 196]. Aprecierea concentrației serice sporite a troponinelor cardiace în astfel de situații confirmă necroza cardiomiocitelor ca urmare a embolismului vaselor mici cu fragmente de placă aterosclerotică și /sau tromb moale, provocați în timpul angioplastiei. În timpul cercetărilor efectuate în anul 1996 de către La Vecchia L. la 57 bolnavi nivelul troponinelor cardiace a fost determinat până la angioplastie și peste 6, 12, 24 ore după angioplastie la 35 pacienți, iar după implantare de stent la 22 bolnavi. Astfel, mărite sau considerat valorile TnT cardiace $> 0,2$ ng/ml (9 bolnavi – 16%), iar pentru TnI > 1 ng/ml (815 bolnavi – 26%). Rezultatul cercetărilor a demonstrat o sensibilitate mărită a TnT în determinarea necrozei miocardului în grupul bolnavilor care au fost supuși revascularizării transcutanate a miocardului [120].

În prezent, deși troponinele sunt identificate în calitate de markeri cei mai semnificativi biochimici pentru determinarea necrozei miocardului, ele sunt determinate și de un șir de dezavantaje de unde rezidă, că specificitatea troponinelor este mare, dar nu absolută. În ultimul timp referitor la această problemă există numeroase controverse, spre exemplu, în unele studii s-a relatat, că nivelul troponinelor se mărește în insuficiența renală cronică fără semne de sindrom coronarian acut [121, 122]. Luând în considerație și alte opinii cu referire la dezavantajele specificității troponinelor, este necesar să precizăm și faptul, că tratamentul cu citostatice la bolnavii oncologici la fel poate provoca apariția nivelurilor majorate ale troponinelor în sânge [102]. Unele studii au relatat, că apariția troponinelor cardiace în concentrații mari este provocată și de tratamentul anticanceros cu Anthraciclină și Ciclofosfamină. După datele lui Missov E. și coautorii, relatate în anul 1996, troponinele cardiace au fost mărite la bolnavii cu adenocarcinom de localizare diferită (rinichi, prostată, pulmoni), care la rândul său au administrat anthraciclină.

Diagnosticul biochimic în practica cardiologică pediatrică este foarte dificil în ceea ce privește aprecierea proteinelor TnT și TnI în afecțiunile inflamatorii ale miocardului și în insuficiența cardiacă cronică [79, 158, 160]. În literatura de specialitate se cunosc studii, ce relatează informații despre rolul troponinei T în diagnosticul diferențial al miocarditei acute și al cardiomiopatiei dilatative la copii [116, 118, 123]. Unul dintre ele a fost efectuat în Thailand de Saungswang J., în care au fost examenați retrospectiv copii cu afecțiuni ale miocardului în 6 clinici universitare – lotul general de boli cardiovasculare la copii a constituit 209 bolnavi cu vârsta de 0,1-15 luni. Din ei cu diagnosticul de cardiomiopatie dilatativă au fost – 45 % din cazuri, miocardită acută – 27% din cazuri. Frația de ejeție (FE) medie a miocardului

ventriculului stâng în miocardita acută a constituit FE – 42% în 79% din cazuri clinice și s-a dovedit a fi mai sporită, decât în cardiomiopatia dilatativă (FE – 33,8% în 57% din cazuri). S-a constatat, că nivelul TnT a fost mai înalt în miocardita acută în comparație cu cardiomiopatia dilatativă (0,08 ng/ml - 0,16 ng/ml în miocardita acută; 0,01 - 0,10 ng/ml în cardiomiopatia dilatativă). Rata mortalității pe parcursul unui an la bolnavii cu miocardită acută a constituit 17% [184]. Primele relatări care au vizat determinarea troponinelor cardiace la copii sunt datate cu anul 2002, când cercetătorii Saungswang J. și alții au apreciat nivelul TnT ca indicator non-invaziv pentru diferențierea miocarditei acute și cardiomiopatiei dilatative la 41 de copii bolnavi. Aceste două entități nozologice prezintă dificultăți în stabilirea diagnosticului clinic. Biopsia endomiocardică recomandată în acel timp la adulți, s-a apreciat a fi destul de utilă în aspect diagnostic, dar natura procedurii – invazivitatea, tehnica dificilă și sensibilitatea cauzează unele probleme, în special la copii. În acest studiu, bolnavii au fost divizați în trei grupuri: grupul I – 10 cazuri de miocardită acută, grupul II – 10 cazuri de cardiomiopatie dilatativă și grupul III – reprezentat de 21 de copii care au constituit lotul de control. În rezultatele cercetării s-au determinat concentrațiile serice ale proteinelor cardiace astfel, încât nivelul TnT în primul grup a fost – 0,088 ng/ml, în grupul doi – 0,01 ng/ml, iar în grupul trei – respectiv 0,001 ng/ml. Rezultatele studiului au demonstrat, că nivelul TnT în miocardita acută s-a dovedit a fi semnificativ mai înalt, decât în cardiomiopatia dilatativă [185]. A fost constatat, că troponina cardiacă este sensibilă și specifică pentru detecția distrucției miocardice, dar concentrația ei poate să nu crească în timpul ischemiei miocardice reversibile.

În prezent se caută tot mai sensibile metode de diagnostic non-invaziv cu aprecierea unor teste de înaltă calitate în determinarea afectării integrității cardiomiocitelor. Una din ele este determinarea biomarkerului care poartă denumirea de albumină modificată de ischemie (AIM). Albumina serică reprezintă unul din indicii clasici de calitate clinică și de laborator, care se folosește pe larg în decursul deceniilor în diagnosticul diferitor maladii. Cu toate premisele acestea, importanța aprecierii nivelului albuminei în medicina practică nu regresează. În ultimii ani se multiplică domeniile de implementare și metodele de apreciere atât a albuminei, cât și a formelor ei. Cercetările efectuate în domeniul dat au demonstrat, că fragmentul N-terminal al albuminei umane serice este centrul de legare a multor ioni ale metalelor de valență variabilă, în special, ale ionilor de cobalt, cupru și nichel [62]. Experimentele efectuate prin utilizarea metodelor contemporane de o precizie și o specificitate înaltă (rezonanța magnetică nucleară, cromatografie lichidiană și cromatografie lichidiană în combinație cu mass-spectrometria) au constatat, că ionii metalelor se leagă prin intermediul porțiunii N-terminale, aspartat-alanin-histidin-lisină [124].

Procesele de ischemie sunt însoțite de o producere masivă a radicalilor liberi, de dezvoltare a acidozei, precum și de eliberare a ionilor de fier și cupru, ca rezultat ele provoacă modificarea porțiunii N-terminale a albuminei serice pe cale de acetilare sau de eliminare a unei sau, a câteva particule de aminoacizi [68]. În așa fel, modificarea succesivității specifice aduce la micșorarea capacității albuminei serice de a lega ionii acestor metale. Din cele menționate rezultă, că albumina serică umană este una din cele mai sensibile tipuri de albumină, care este supusă acestor modificări, iar albumina modificată în urma acestui proces a primit denumirea de albumina modificată de ischemie, care reprezintă un biomarker în determinarea multor stări de ischemie [94]. Albumina modificată de ischemie reprezintă o proteină nouă a cărei concentrație este dozată pentru măsurarea ischemiei cardiace, iar conținutul ei seric crește rapid, odată cu instalarea ischemiei și se menține la un nivel înalt, timp de câteva ore după încetarea sindromului ischemic [67]. Fiind utilizată împreună cu EKG-ul și cu troponina, albumina modificată de ischemie permite determinarea sindromului coronarian acut mai devreme decât orice altă metodă disponibilă [66]. Testul realizat pentru dozarea AIM este bazat pe capacitatea scăzută a regiunilor N-terminale ale albuminei umane de a lega cobaltul în condiții de ischemie miocardică, probabil din cauza unui mecanism care include producerea de radicali liberi. Atunci când acesta este realizat împreună cu dozarea altor markeri cardiaci, cum ar fi troponina, acest test reprezintă un avantaj diagnostic important în detecția unui atac de cord timpuriu [45, 131].

Pentru evaluarea eficienței testului de legare a cobaltului de albumină s-au realizat mai multe studii clinice cu examinarea bolnavilor cu suspexție la sindrom coronarian acut [66, 67]. În cercetări clinice s-a constatat un fenomen de reducere a legării cobaltului exogen la regiunile N-terminale ale albuminei serice umane in vitro la pacienții cu dureri anginoase acute suspecți la un sindrom coronarian acut. Ulterior s-a realizat un test colorimetric pentru a evidenția cantitatea de cobalt legată de albumină, a cărui rezultat s-a măsurat în unități de absorbție [175]. În cazurile de ischemie, albumina suferă o transformare a structurii și o pierdere a abilității de liant a metalelor intermediare (cupru sau cobalt). În studii clinice a fost constatat, că AIM este un test diagnostic care permite diferențierea pacienților cu ischemie cardiacă și fără ischemie. În timpul efectuării acestui test în concentrația albuminei modificate de ischemie au fost determinate anumite oscilații serice în timpul angioplastiei coronariene, precum și în sindromul coronarian acut [67, 164]. Este de menționat, că albumina modificată de ischemie este un predictor independent al evenimentelor clinice finale la bolnavii cu durere acută toracică [131]. În studiile de specialitate a fost constatat, că AIM se majorează în decurs de câteva minute după debutul ischemiei miocardului și revine la valorile inițiale peste 6 ore după restabilirea circulației. În acest sens o serie de cercetări descriu AIM ca un instrument de stratificare al riscului de infarct miocardic

acut [94, 131, 164]. O majorare esențială a AIM în ser sangvin se apreciază și în patologiile ce însoțesc tulburările fiziologice ale musculaturii scheletale. În anul 2009 au fost date publicității rezultatele cercetării efectuate de autorul Lippi G. și alții, care au studiat problema dată și au confirmat sporirea nivelului seric al albuminei modificate de ischemie la bolnavii cu ischemie tranzitorie musculară a extremităților în timpul intervențiilor chirurgicale pe arterii. Ischemia cronică a musculaturii scheletale caracteristică pentru maladiile de sistem sau în efortul fizic exagerat la fel poate provoca majorarea AIM în ser sangvin [131, 145]. În literatura de specialitate sunt relatări ce vizează modificările concentrației serice ale AIM care sunt descrise și în afecțiunile cerebrovasculare, însoțite de ischemie, ceea ce permite în practică de a diferenția afecțiunile creierului provocate de ischemie (ictusul ischemic) de cele provocate de alte cauze (hemoragie subarahnoidiană, ictus hemoragic și a.) [99]. Majorarea nivelului AIM intervine și în cadrul tulburărilor metabolice severe cum sunt: hipercolesterolemia și hiperglicemia, care constituie elementele principale în diabetul zaharat, în ateroscleroză, sindromul X metabolic și în alte patologii [81, 109].

În diagnosticul biochimic al maladiilor cardiovasculare printre proteinele-markeri o semnificație aparte se atribuie mioglobinei, ce reprezintă o cromoproteină, care transportă oxigen în citozolul tuturor celulelor musculare, în principal către mitochondrii. Masa moleculară a mioglobinei constituie doar 18 kDa și este identică atât pentru miocitele musculaturii scheletale, cât și pentru cardiomiocite. Mioglobina permanent este prezentă în serul sangvin în concentrații < 80 ng/ml. Limitele concentraționale ale “zonei sure” pentru mioglobină se află în intervalul 80-200 ng/ml. În ischemia acută coronariană concentrația mioglobinei se poate majora de 10-20 de ori. Din punct de vedere al biochimiei clinice se poate confirma diagnosticul de insuficiență coronariană acută atunci când conținutul mioglobinei în sânge este mai mare de 400 ng/ml. Datorită diametrului mic al moleculei, mioglobina în momentul ieșirii din membrana cardiomiocitelor se deplasează din miocard direct în sânge și nu prin căile limfatice, fapt ce este caracteristic pentru moleculele cu diametru mare al CFK și LDH [13]. Majorarea concentrației mioglobinei în sânge servește drept test de afectare precoce al miocardului. După un acces anginos mioglobina în sânge se apreciază peste 3-4 ore, ceea ce se consideră o distincție primară în semnificația diagnostică. A doua specificitate a mioglobinei se datorează faptului, că din cauza masei moleculare mici, ea penetrează liber filtrul glomerular și rapid se poate aprecia în urină. Acest moment fiziologic determină o modificare rapidă a concentrației mioglobinei în sânge.

Rezultatele esențiale succinte ale trialurilor de specialitate cu privire la diagnosticul biochimic al maladiilor cardiovasculare sunt redate în tabelul 1.1.

Tabelul 1.1. Semnificația conținutului seric al Troponinei T în bolile cardiovasculare

Trialul	Anii	Nr. bolnavilor	Diagnosticul Clinic	Concentrația TnT în ser sangvin
FRISC I	1998	1506	Sindrom coronarian acut (SCA)	gr. I: > 0,06 mkg/l; gr. II: >0,06-0,18mkg/l; gr. III: > 0,18mkg/l.
FRISC II	1999	2457	SCA non ST elevare	la 2103 pacienți: TnT pozitiv – 0 ng/ml
TRIM	1998	1209	Angină pectorală instabilă	la 516 pacienți: TnT > 0,1 mkg/l
CAPTURE	1999	1093	SCA non ST elevare	la 226 pacienți (41%) abciximab, 219 p. (40%) placebo TnT > 0,1 ng/ml
PRISM	1999	3232	SCA non ST elevare	la 2222 pacienți: TnT > 0,1 mkg/l
GUSTO-II	1998	2564	SCA ST >0,5 mm	la 855 pacienți: TnT > 0,1 ng/ml
GUSTO-IV	2001	7800	SCA non ST elevare	la 7800 pacienți: TnT > 0,1 ng/ml
PARAGON B	2001	1160	SCA non ST elevare	la 1160 p.: TnT > sau = 0,1 ng/ml
Saungswang	1996-2000	209	MA – 27%; CMD – 45%	CMD TnT 0,01-0,10 ng/ml; MA TnT – 0,08-0,16 ng/ml
Saungswang	2002	41	MA – 10 bolnavi; CMD – 10 bolnavi; lot de control – 21 copii	TnT CMD – 0,01 ng/ml; MA TnT – 0,088 ng/ml

Sursa: prelucrat de autor

Notă: SCA – sindrom coronarian acut, TnT – Troponina T, MA – miocardita acută, CMD – cardiomiopatia dilatativă.

Numai prin aprecierea concentrației serice a mioglobinei se pot identifica accidentele coronariene acute repetate, care se dezvoltă peste câteva ore după primul incident al distrugerii cardiomiocitelor. Într-un șir de observații clinice au fost determinate oscilații majore ale concentrației mioglobinei în sânge în primele 24 de ore a sindromului coronarian acut [13]. Acest fenomen în literatură este denumit ca sindrom „stakkato”. O astfel de dinamică a conținutului mioglobinei în sânge presupune faptul, că moartea cardiomiocitelor anoxiate nu poate să evolueze într-un moment, iar incidente de distrugere a celulelor în sindromul coronarian acut pot fi câteva. În unele situații nivelul de mioglobină în sânge poate fi permanent înalt. Aceasta se produce în șocul cardiogen, când micșorarea funcției contractile a miocardului aduce la hipotonie, scăderea presiunii hidrostatice pe membrana renală și stoparea filtrației

glomerulare, când mioglobina nu poate fi filtrată în urină. În aceste situații majorarea nivelului de mioglobină este corelată pozitiv cu sporirea nivelului de creatinină [13].

În concluzie, rezultatele studiilor mari randomizate de specialitate au definitivat importanța determinării markerilor biochimici, care permit cu o precizie înaltă de a depista bolnavii cu necroză a miocardului, de a evidenția din grupul bolnavilor cu sindrom coronarian acut persoanele cu risc înalt de evoluție nefavorabilă a maladiei și a celor, care necesită tratament antitrombotic și revascularizare a miocardului. Totodată, posibilitățile de diagnostic biochimic al proteinelor - biomarkeri în afecțiunile miocardului de caracter inflamator cum se consideră miocardita și noninflamator cum sunt disfuncțiile cronice ale miocardului sunt oportune și merită o deosebită atenție clinică.

1.5. Metode actuale de corecție a disfuncțiilor cronice ale miocardului: efectele inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei asupra evoluției clinice ale insuficienței cardiace cronice

Tratamentul insuficienței cardiace a cunoscut în ultimele două decade progrese remarcabile. Rezultatele studiilor internaționale de specialitate în domeniul cardiologiei pediatrice au confirmat faptul, că modularea hiperactivității sistemului renină-angiotensină-aldosteron prin inhibitorii enzimei de conversie și/sau blocantele receptorilor angiotensinei, inhibitorii receptorilor de aldosteron prin spironolactonă și eplerenonă, și a celui simpato-adrenergic prin β -adrenoblocante au avut un impact puternic asupra mortalității și morbidității copiilor cu maladii cardiovasculare [41, 52, 59, 60].

Interesul păstrat constant în ultima decadă pentru disfuncțiile cronice ale miocardului, are mai multe explicații, derivând din frecvența crescută a patologieilor ce le definesc, din conotațiile prognostice, ca și din progresele terapeutice, în mod special prin terapie modernă cu IECA, diuretice, inhibitori ale receptorilor de aldosteron, β -adrenoblocante, blocante ale receptorilor AT₁ [64, 108, 179]. Atitudinea terapeutică este nuanțată în dependență de clasa funcțională de insuficiență cardiacă, de parametrii fiziologici hemodinamici, precum și de simptomatologia clinică.

Rezultatele trialurilor multicentrice randomizate efectuate la pacienții adulți, în care se observă deja un declin al mortalității, au notat nivele remarcabile în ceea ce privește managementul terapeutic al insuficienței cardiace [146, 153, 169]. Indicatorii evaluați în studiile internaționale denotă, că rata mortalității în decursul primului an de evidență la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică a scăzut de la 50% la pacienții cu IC în clasa IV NYHA (Studiul Consensus), la circa 20% (studiile Rales și Copernicus) [133, 154]. Același lucru se observă și la pacienții cu ICC în clasele funcționale II, III NYHA, unde rata anuală a mortalității a scăzut de la

15-20% (studiile V-HEFT I și Solvd) la 7-10% (studiul CIBIS II) [63, 91, 114]. Declinul mortalității s-a observat și la cohorta pacienților cu IC din studiul Framingham, unde s-a raportat o scădere a riscului de mortalitate cu 23% în perioada 1990-1998, față de perioada premergătoare a anului 1980 [103].

Actualmente, abordul terapeutic al ICC înrolează strategii definite cu certitudine în urma unui număr impunător de studii multicentrice randomizate placebo controlate, care vizează influența asupra indicilor de morbiditate, mortalitate și a ameliorării calității și prognosticului vieții pacienților. În acest sens, opțiunile terapeutice poartă o distincție înaltă în funcție de modulii patogenetici ai dezvoltării insuficienței cardiace. Astfel, o atenție deosebită merită cele mai sugestive rezultate în cadrul opiniilor elucidate în trialurile de specialitate observate la copii [43, 90, 92, 93, 111, 148]. În 2004 de către Societatea Europeană de Cardiologie pentru prima dată a fost stipulat un document în baza unui consensus cu privire la rolul inhibitorilor enzimei de conversie în maladiile cardiovasculare [133].

Progresele recente în terapia ICC și utilizarea judicioasă a mijloacelor actuale de tratament, permite ameliorarea simptomelor și a calității vieții, precum și stabilizarea clinică de durată cu reducerea spitalizărilor și prelungirea supraviețuirii. Aplicarea în tratamentul ICC a remediilor care au fost aprobate și unanim acceptate în medicina bazată pe dovezi științifice internaționale în domeniul cardiologiei pediatrice reprezintă o direcție prioritară în evoluția disfuncțiilor cronice ale miocardului.

Printre remediile recomandate în ICC la copii se numără și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Din multiplii reprezentanți ale inhibitorilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron principalii care și-au dovedit efectele sunt inhibitorii enzimei de conversie, pionieratul aparține preparatului Captopril, ce a fost izolat în 1965 de Ferreira din veninul unei vipere braziliene. Inhibitorii enzimei de conversie posedă multiple mecanisme de acțiune, unul din cele mai importante este inhibarea sintezei de angiotensină II plasmatică urmată de vasodilatație periferică și reducerea rezistenței vasculare periferice, inclusiv și reducerea sintezei de aldosteron. De rând cu aceasta, inhibitorii enzimei de conversie, influențează eliminarea locală de angiotensină II în diverse țesuturi cu predilecție pentru miocard și pereții arterelor și arteriolelor. În studii clinice bazate pe dovezi științifice efectuate la copiii cu ICC au fost stipulate atât metodele de diagnostic, cât și opțiunile de tratament [41, 69, 73, 97]. În baza relatărilor din domeniu, unul din remediile oportune în ICC secundară miocarditelor, cardiomiopatiilor, hipertensiunii arteriale se consideră Captoprilul, dozele pentru care sunt 0,5-1 mg/kg corp cu administrare în 3-4 prize în 24 de ore, luând în vedere timpul de semieliminare a preparatului din sânge [15, 41, 46, 53].

Un alt preparat inhibitor a enzimei de conversie ale angiotensinei este Enalaprilul, standardul internațional în tratamentul hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace, care posedă un șir de proprietăți clinico-patogenetice și este mai bine tolerat în comparație cu inhibitorii enzimei de conversie de prima generație. Remediul are o acțiune de durată în administrare doar într-o singură priză, este cel mai bine apreciat clinic inhibitor al enzimei de conversie, care posedă efecte expresive patogenetice prin acțiune de stopare și regresie a hipertrofiei miocardului și a vaselor, precum și de prevenire și regresie a manifestărilor de nefroscleroză [76, 97]. Grație efectelor cheie ale enzimelor de conversie ale angiotensinei în verigile patogenetice ale hipertensiunii arteriale și ale insuficienței cardiace cronice, confirmate în studii multicentrice placebo controlate, enalaprilul acționează benefic asupra duratei de supraviețuire și ameliorează semnificativ indicii de calitate a vieții pacienților [71, 86, 88, 93, 192].

Din punct de vedere chimic enalapril maleatul reprezintă o sare ale acidului maleinic și enalapril. La administrare per orală enalaprilul se absoarbe repede, după ce se supune hidrolizei. Enalaprilatul reprezintă un metabolit al enalaprilului, care nu se referă la compușii sulfhidrici și este de o specificitate înaltă și posedă o acțiune de durată. Enalaprilul inhibă enzima de conversie a angiotensinei și ca rezultat micșorează formarea angiotensinei II din angiotensină I, înlăturând astfel acțiunea vasoconstrictorie ale acesteia, majorează activitatea reninei plasmatică și reduce concentrația angiotensinei și a aldosteronului, și, totodată, sporește diureza [136]. Enalaprilul efectiv reduce rezistența vasculară periferică, micșorează presarcina și postsarcina miocardului, micșorează treptat nivelul tensiunii arteriale și nu influențează semnificativ frecvența contracțiilor cardiace și debitul minut bătăie. De asemenea, acest preparat scade presiunea intracavitară în atriul drept și în circuitul mic, reduce hipertrofia miocardului ventriculului stâng, ameliorează circuitul coronarian, scade pragul de sensibilitate pentru apariția aritmiilor fatale ventriculare și pentru afectare de tip ischemie a miocardului. Managementul bolnavilor cu HTA a fost stipulat în ghidurile Societății Europene de Cardiologie elaborate în anii 2003, 2007, 2013 [83, 87, 171]. Conform recomandărilor din aceste surse Enalaprilul este indicat în hipertensiunea arterială esențială și renovasculară, deoarece nu provoacă hipotensiune ortostatică, nemodificând frecvența contracțiilor cardiace și reflexele cardiovasculare, se poate administra în calitate de monoterapie și în terapie combinată cu alte remedii hipotensive, mai ales cu diuretice [86,88]. După administrare per orală, Enalaprilul repede și ușor se absoarbe (până la 60%), efectul antihipertensiv al preparatului de obicei se observă peste o oră, iar efectul maximal se atinge peste 4-8 ore. Efectul hipotensiv la administrarea anumitor doze durează pe parcursul a 24 de ore, efectul optim al preparatului se dezvoltă peste 10-14 zile de administrare continuă. Remediul

este indicat inclusiv și în terapia insuficienței cardiace cronice, administrarea lui reduce apariția manifestărilor clinice ale insuficienței cardiace și frecvența spitalizărilor și, în așa fel, micșorează indicii de mortalitate [93]. Enalaprilul susține funcționalitatea rinichilor și încetinește dezvoltarea maladiilor cronice renale progresive, micșorează tonusul arteriolelor renale, ameliorează hemodinamicul rinichilor și previne dezvoltarea nefropatiei diabetice.

În studiu clinic Lamma G. și coautorii au confirmat efectul antiproteinuric al enalaprilului la copiii cu sindrom nefrotic [121]. Preparatul nu provoacă tulburări metabolice, nu influențează metabolismul glucozei, nu majorează nivelul acidului uric, nu modifică profilul lipoproteinelor sangvine și a electroliților serici, însă poate micșora efectul hipokaliemic al diureticilor tiazidice [35, 51]. În experiment, IECA au fost administrați la animale de laborator în doze majorate, ce cu mult depășeau cele indicate omului și s-a constatat, că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei nu au provocat oncogenitate, mutagenitate, genotoxicitate și embriotoxicitate [95].

Conjugarea enalaprilului cu proteinele plasmatică decurge în două faze: la concentrația mai mică de 8 mg/ml predomină conjugarea cu proteinele plasmatică, iar în concentrații înalte această conjugare nu atinge mai mult de 60%. În ficat Enalaprilul se supune hidrolizei până la metabolitul activ – enalaprilat, care de fapt posedă efectul farmacologic. O mare parte din enalaprilat se transformă în primele 4 ore după rezorbție, o concentrație maximă de enalaprilat în ser se atinge peste 3-6 ore, iar aproximativ în 40-60% enalaprilatul se conjugă cu proteinele plasmatică. La administrarea dozelor multiple de enalapril, timpul de semieliminare din ser constituie aproximativ 11 ore și se elimină prin urină în formă de enalaprilat (pană la 40%) și enalapril. Clearance-ul renal al enalaprilatului constituie 158 ml/min, prin masele intestinale se elimină până la 38% din doza administrată. Enalaprilatul prin administrare per orală se absoarbe dificil, în unele cazuri se administrează pe cale intravenoasă, după care acțiunea începe peste 5-15 min, efectul maxim se atinge peste 1-4 ore, iar acțiunea continuă în decurs de 6 ore [15]. Forma intravenoasă indicată în hipertensiune arterială de origine și grad divers, în hipertensiunea renovasculară, în hipertensiunea secundară în maladiile renale, inclusiv, în insuficiență renală, nefropatie diabetică, în insuficiența cardiacă congestivă, în disfuncții asimptomatice ale ventriculului stâng, în hiperaldosteronismul secundar, boala Raynoud, sclerodermie, se administrează în crizele hipertensive cu salturi hipertensive spontane, în encefalopatie hipertensivă și în imposibilitate de primire per orală. Indicat în monoterapie pentru acțiune hipotensivă, dozele medii recomandate la adulți sunt de 10 - 40 mg în 24 de ore în 1-2 administrări, doza de susținere constituie 10 - 20 mg/zi, doza inițială – 5 mg/zi, iar în hipertensiunea renovasculară terapia se începe cu doze mici 2,5 - 5 mg/zi. După administrarea primei doze se recomandă evidența clinică a bolnavului cu măsurarea frecventă a nivelului

tensiunii arteriale în poziție orizontală. Remediul se administrează cu preferință în aceeași oră a zilei, iar biodisponibilitatea nu depinde de primirea alimentelor. La pacienții care au administrat în antecedente diuretice enalaprilul poate provoca efect hipotensiv exprimat, atunci la această categorie de bolnavi, este necesară corecția tulburărilor electrolitice și a volumului circuitului sangvin. Indicarea enalaprilului în combinație cu diuretice (hidroclorotiazidă) permite de a controla hipertensiunea la majoritatea bolnavilor (85%), în restul cazurilor, controlul aparține terapiei combinate [97, 98].

În insuficiența cardiacă sau în disfuncțiile asimptomatice ale ventriculului stâng la adulți doza inițială constituie 2,5 mg – o dată în zi, și anume dimineața sub controlul tensiunii arteriale și al funcției renale cu mărirea treptată a dozei [77, 141]. Pentru vârstele pediatrice conform studiilor de specialitate, pentru Enalapril sunt recomandate dozele de 0,08 - 0,5 mg/kg/doză fiecare 12 - 24 ore, iar pentru Captopril respectiv 0,1 - 0,5 - 1 mg/kg/doză fiecare 6 - 8 ore, pentru nou-născuții imaturi 0,02 mg/kg/doză în aceeași rată de administrare [97]. Contraindicațiile pentru administrarea IECA sunt: sensibilitate înaltă la preparat, edem angioneurotic în antecedente de la inhibitori ale enzimei de conversie ale angiotensinei, porfirie, hiperaldosteronism primar, azotemie progresivă în cadrul stenozei bilaterale sau stenozei unilaterale de arteră renală, stenoză de valvă mitrală sau tricuspidă, cardiomiopatie hipertrofică, colagenoze, sarcină. Efectele adverse ale Enalaprilului sunt următoarele: hipotensiune arterială, inclusiv, ortostatică după primirea primei doze, stare sincopală, tahicardie, flebite, dureri retrosternale. Din partea sistemului nervos central sunt posibile vertigii, cefalee, slăbiciune, parestezii, iritabilitate, insomnie, depresie, tulburări auditive și vizuale. Din partea sistemului respirator efectele secundare pot prezenta tuse seacă, infiltrate pulmonare, bronhospasm, din partea sistemului gastrointestinal – grețuri, vome, anorexie, diaree sau constipații, majorarea activității transaminazelor, hepatită, pancreatită, icter cholestatic, care trebuie diferențiate cu maladia Cron [144]. Efectele adverse din partea sistemului osteomuscular sunt convulsiile musculare, din partea sistemului mucocutanat – fotosensibilizare, dermatită exfoliativă, sindrom Stivens-Djonson, iar din partea sistemului renourinar, mai ales la bolnavii cu dereglări ale funcției excretorii sau la cei, ce administrează hidroclorotiazidă pot interveni tulburări ale funcției renale, majorarea nivelului de uree și creatinină în ser sangvin, proteinurie, hiperkaliemie, însă din partea sistemului hematopoetic – anemie, leucopenie, trombocitopenie, agranulocitoză [23, 24]. În cercetările clinice Mareev V. și coautorii au confirmat acțiunile patogenetice ale IECA, și anume cele de control efectiv al activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron în tratamentul insuficienței cardiace cronice, ceea ce s-a constatat în urma analizei nivelului concentrațional al reninei și a aldosteronului în ser sangvin la bolnavii cu

insuficiență cardiacă cronică [24]. În studiile de cohortă au fost elucidate rezultatele clinice cu privire la opțiunile tratamentului patogenetic cu IECA la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică [41, 51, 71, 97].

Efectul tratamentului cu inhibitori ale enzimei de conversie a angiotensinei în insuficiența cardiacă secundară miocarditelor și cardiomiopatiilor a fost relatat în multiple studii controlate internaționale de specialitate la copii și adolescenți [46, 53, 59, 84].

1.6. Influența inhibitorilor receptorilor de aldosteronă asupra activării neuroendocrine și a statusului clinico-funcțional în disfuncțiile cronice ale miocardului

Este cunoscut faptul, că modularea activității neurohormonale poate să decurgă cu ameliorarea stării clinice a pacienților cu ICC și majorarea posibilităților lor funcționale, ceea ce a fost demonstrat atât pentru inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, β -adrenoblocante, diuretice, cât și pentru inhibitorii receptorilor de aldosteron (spironolactonă) [41, 46, 51, 52, 56]. Rolul aldosteronului în dezvoltarea HTA este demonstrat în multiple studii experimentale, anume acest hormon induce pierderea de K și Mg, provoacă reținere hidrosalină și crește sinteza catecolaminelor. În experiment a fost demonstrat, că în urma infuzării permanente a unei cantități mici de aldosteron în creierul șobolanilor nu s-au produs efecte sistemice, însă s-a dezvoltat HTA [30]. Cercetările experimentale au demonstrat dependența de doză în efectele catecolaminelor și aldosteronului în cazul măririi de durată a indicilor TA. La administrarea intravenoasă a angiotensinei II s-a apreciat mărirea nivelului aldosteronului și sodiului plasmatic, ceea ce a condus la dezvoltarea HTA. Pentru menținerea indicilor majorați a TA peste 5 zile era necesară o administrare a 1/5-1/10 de la doza inițială de angiotensină II, iar prin administrarea de noradrenalină era necesară o mărire zilnică a dozei, deoarece noradrenalina inducea o natriureză paroxismală cu normalizarea ulterioară a indicilor TA [30, 31]. Reieșind din cele expuse anterior, putem concluziona, că HTA provocată de creșterea aldosteronului duce la mărirea progresivă a TA care cedează greu corecției, atât din cauza mecanismelor reglatoare a TA, cât și în urma implicării medicamentoase. Efectul nefast al excesului de aldosteron se manifestă prin modificarea patului vascular, hipertrofia ventriculului stâng și hiperplazia bilaterală a suprarenalelor. Organul-țintă primar al aldosteronului sunt rinichii, organele-țintă alternative – creierul, patul vascular și cordul. A fost demonstrat, că aldosteronul influențează direct asupra endoteliului patului coronarian de calibru mic și mediu, posedând acțiuni protrombogene și potențial aritmogene. Concomitent, aldosteronul reprezintă un factor major în inflamația locală vasculară și ulterior, în fibroza perivasculară a miocardului, ce facilitează producerea și micșorează dezintegrarea colagenului, măbind semnificativ rigiditatea lui [30].

În studiile efectuate de Titov V. s-a constatat, că administrarea de angiotensină II și NaCl

la animalele care au suportat adrenalectomie nu a produs schimbări vasculare. Totodată, suplimentarea aldosteronului a indus inflamație și fibroză în peretele vascular. Astfel, printre efectele patologice ale aldosteronului se enumeră: retenția hidrosalină, creșterea volumului sangvin circulant, sporirea valorilor TA, scăderea elasticității peretelui vascular, augmentarea disfuncției endoteliale, potențarea acțiunii presorii a angiotensinei II [30, 31]. În mod fiziopatologic, aldosteronul mărește concentrația de sodiu în celulele musculaturii netede ale vaselor, induce hipertrofia celulară a musculaturii netede a vaselor și contribuie la dezvoltarea fibrozei în miocard, rinichi și patul vascular, stimulează inhibitorul tisular al activatorului plasminogenului-I, activează tumor necrosis factorul- β 1, determină producerea formelor active de oxigen, mărește nivelul lipidelor, induce hipokaliemia, hipomagnemia, dezvoltarea aritmiilor cardiace în consecința tulburărilor în metabolismul ionilor, și nu în ultimul rând, generează dereglarea toleranței la glucoză și insulinorezistența.

În baza cercetărilor din domeniu se cunoaște, că spironolactonul, de sinestătător și în combinație cu inhibitorii enzimei de conversie, normalizează disfuncția endotelială. Totodată, spironolactonul se oferă în calitate de remediu patogenetic practic în toate recomandările ghidurilor internaționale pentru HTA și insuficiență cardiacă [136, 138, 139]. Proprietățile farmacodinamice ale spironolactonului sunt următoarele: acesta conține 2 metaboliți activi, timpul de semieliminare depășește 12 ore, se conjugă cu proteinele plasmatică, datorită conținutului de substanță activă - promedicament acțiunea debutează peste 8 ore de la administrare, iar profilul blocării receptorilor aldosteronului se produce cu ondulări semnificative. De menționat, că spironolactonul interacționează cu digoxina. Spironolactonul se indică în hiperaldosteronismul primar, edeme periferice cauzate de insuficiență cardiacă, ciroză, sindrom nefrotic, HTA esențială și hipokaliemie [133, 134]. Antagoniștii receptorilor de aldosteron acționează blocând aldosteronul, în special, spironolactonul sau selectiv receptorii mineralocorticoizi plasmatici, împiedicând interacțiunea acestui hormon cu receptorii mineralocorticoizi plasmatici. Mecanismul acțiunii spironolactonului asupra rezervelor funcționale ale bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică și statutul lor clinic este multifactorial și are un caracter complex. În acest sens, un rol esențial aparține ameliorării circulației periferice în urma micșorării gradului de disfuncție endotelială și ameliorarea baroreflexului, funcției sistolice și diastolice ale inimii [165]. După rezultatele trialului ALLHAT ameliorarea stării clinice a pacienților și majorarea toleranței la efort fizic pe fonul administrării Spironolactonului, la fel poate să evalueze în urma majorării difuziei gazelor în pulmoni datorită înlăturării influenței negative ale aldosteronului asupra proceselor de fibroză a membranei alveolocapilare [35]. În acest context, este dificil de a accepta părerea unor autori, care susțineau că efectul clinic

principal în terapia cu spironolacton este motivat în exclusivitate de accelerarea răspunsului diuretic [74]. În calitate de susținere a acestei poziții pot servi rezultatele studiilor clinice, efectuate de Lowre L., Lubrano R., care au confirmat efectul sinergismului și sporirea răspunsului diuretic în administrarea concomitentă a spironolactonului și a inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei [135, 136]. Majorarea activității aldosteronului poate de sinestătător să influențeze asupra sistemului nervos autonom la bolnavii cu ICC [135].

În experiment fiziologic și în studii clinice a fost demonstrat, că aldosteronul este capabil să potențeze efectele catecolaminelor și să blocheze captarea de către miocard a noradrenalinei [147]. Mai mult ca atât, după cum relatează rezultatele cercetărilor experimentale, aldosteronul poate avea un efect tonic de blocare a activității parasimpatice a inimii la nivelul central și periferic, datorită prezenței receptorilor mineralocorticoizi în sistemul nervos central [30, 31]. Totodată, introducerea directă a spironolactonului în sistemul nervos central șobolanilor cu ICC, provoacă ameliorarea funcției baroreflexului arterial și a controlului autonom al sistemului de circulație sangvină, posibil în rezultatul înlăturării disfuncției endoteliului sub administrarea de durată a inhibitorilor receptorilor de aldosteron [93].

Rezultatele încurajatoare și concluziile studiilor apărute în ultimii 15 ani în domeniul managementului ICC la copii, relevă importanța inhibitorilor receptorilor de aldosteron, inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, diureticilor care contribuie la mărirea șansei de supraviețuire a pacienților cu IC cronică [95, 102, 109, 133, 134]. Există un șir de premise pentru normalizarea relativă a sistemului de reglare vegetativă a inimii în rezultatul tratamentului cu spironolacton la bolnavii cu ICC [47]. În acest context a fost realizat un studiu clinic de savantul Ponda M. și coautorii, care a demonstrat, că administrarea a unui blocant selectiv al receptorilor de aldosteron la copiii ce suferă de ICC are efecte clinice semnificative traduse prin ameliorarea indicatorilor clinico-paraclinici [165]. Toate acestea reprezintă niște argumente puternice, care sprijină ideea efectului aditiv al blocării specifice a receptorilor de aldosteron în condițiile tratamentului cu inhibitori ale enzimei de conversie a angiotensinei și β -adrenoblocante, demonstrând rolul aldosteronului în fiziopatologia sindromului de insuficiență cardiacă [176, 177, 186, 188].

Este necesar de remarcat, că hipertensiunea arterială reprezintă una din principalele etiologii ale insuficienței cardiace, iar controlul terapeutic al acesteia, previne instalarea sindromului de insuficiență cardiacă congestivă. În meta-analiza unui număr mare de studii, anunțate în literatura de specialitate de către Turnball F. se demonstrează, că reducerea TA sistolice este un factor important în prevenirea instalării insuficienței cardiace, iar strategiile terapeutice bazate pe diuretice și IECA reprezintă opțiunile comune [189]. Studiul ALLHAT,

apărut în decembrie 2002, a stipulat următoarele, că deși se consideră eficiente ca remedii antihipertensive, unele medicamente (doxazosin, amlodipină și lisinopril) sunt asociate cu o rată înaltă de apariție a unor noi cazuri de insuficiență cardiacă, în comparație cu diureticile, atunci când au fost folosite ca prima medicație [33]. Cu toate criticile și limitele studiului ALHHAT, acest lucru reține atenția și relansează ideea diferenței între „efectul de clasă” și cel dependent de molecule în alcătuirea strategiilor terapeutice.

Obiectivul principal al tratamentului hipertensiunii arteriale constă în prevenirea apariției complicațiilor. Dintre acestea, o problemă majoră o reprezintă dezvoltarea insuficienței cardiace. Deși sunt multe medicamente eficiente în scăderea tensiunii arteriale, tratamentul obiectiv și optim al progresiei spre insuficiență cardiacă nu este încă definitivat. Însă, un lucru este cert, că progresele terapiei insuficienței cardiace contribuie la creșterea șansei de supraviețuire. În prezent, un număr tot mai mare de pacienți ajung în stadiul decompensat al ICC, care de fapt reprezintă insuficiența cardiacă avansată cu simptomatologie refractară la tratament și limitare funcțională drastică. Recomandările pentru îngrijirea pacienților cu HTA și insuficiență cardiacă congestivă sunt în cea mai mare parte stipulate în ghidurile Asociației Americane de Cardiologie (ACC/AHA) și Societății Europene de Cardiologie (ESC), numai că nivelul de evidențe este scăzut [84, 86, 104, 199].

1.7. Concluzii la capitolul 1

1. Insuficiența cardiacă cronică se realizează prin mecanisme patofiziologice unice indiferent de factorii etiologici. La etapele inițiale ale disfuncției miocardice se includ mecanismele compensatorii (dilatarea cavității VS, majorarea FCC, majorarea rezistenței vasculare periferice, hipertrofia miocardului). Mecanismele de adaptare cuprind toate sistemele funcționale – de la nivel celular structural diferențiat până la nivelul poliorganic în întregime. Acest fapt necesită o specificare importantă, în special la copiii de vârstă fragedă (până la 3 ani), deoarece mecanismele de adaptare se decompensează repede și se transformă în factori patogenetici de dezvoltare și progresare a ICC.

2. Rezultatele studiilor recente au demonstrat, că necroza și apoptoza induse de hiperactivarea noradrenalinei și angiotensinei II compromit funcția globală a miocardului în urma pierderii suplimentare a cardiomiocitelor. Epuizarea elementelor contractile, precum și stimularea neurohormonală a proceselor de hipertrofie și fibroză a miocardului, induc dezvoltarea remodelării inimii, ceea ce în final complică evoluția insuficienței cardiace.

3. Experiența studiilor mari randomizate a definitivat importanța determinării biomarkerilor de ischemie (albumina modificată de ischemie, mioglobina, creatinfosfokinaza-MB) de leziune (troponinele T și I cardiace), markeri a inflamației (proteina C reactivă, acizii

sialici, acidul piruvic) și markeri ai metabolismului lipidic (colesterolul total, LDL, HDL, hidroperoxizii lipidici precoce, intermediari și tardivi), metabolismului proteic care permit cu o precizie înaltă de a depista bolnavii cu ischemie a miocardului, de a evidenția din grupul bolnavilor cu sindrom de insuficiență cardiacă congestivă persoanele cu risc înalt de evoluție nefavorabilă a maladiei și a celor, care necesită tratament patogenetic. Totodată, posibilitățile de diagnostic biochimic al proteinelor biomarkeri în afecțiunile miocardului de caracter inflamator și noninflamator, în special, în disfuncțiile cronice ale miocardului sunt oportune și merită o deosebită atenție clinică.

4. Hipertensiunea arterială la copii și adolescenți la etapele precoce de debut ale patologiei sub acțiunea sistemelor simpato-adrenal și renină-angiotensină-aldosteron conduce la afectarea organelor-țintă, provocând hipertrofia miocardului ventriculului stâng, remodelarea mușchiului cardiac, tulburări în peretele vascular sub formă de îngroșare a intimei-media, dereglări ale funcției excretorii renale și retinopatie hipertensivă.

5. Modificarea structurii variabilității ritmului cardiac și profilului diurn al nivelului de tensiune arterială reprezintă unul din factorii decisivi ai formării dereglărilor organice la vârsta de copil și adolescent.

6. Modificările organice ce survin în disfuncțiile cronice ale miocardului și în hipertensiunea arterială, dictează necesitatea unui suport medicamentos patogenetic modern direcționat nu numai pentru normalizarea tensiunii arteriale, dar și pentru prevenirea remodelării miocardului.

7. Evoluția viziunilor contemporane asupra patogeniei insuficienței cardiace cronice 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. Utilizarea în tratamentul patogenetic al insuficienței cardiace cronice a remediilor gen inhibitori ale enzimei de conversie a angiotensinei, ale inhibitorilor receptorilor de aldosteron, β -adrenoblocantelor, diureticilor are o însemnătate clinică primordială în cardiologia pediatrică în vederea ameliorării evenimentelor clinice și a calității vieții pacienților, fapt, care a fost confirmat în studiile de specialitate la copii.

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 reperetele unui studiu analitic multidimensional, ghidat de Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al Academiei de Științe a Moldovei.

Etapile 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) ce sufereau de miocardite și hipertensiune arterială complicate cu sindrom de 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, confirmate prin metode clinice, fiziologice și biochimice biologice și tehnici non-invazive, care s-au dezvoltat la pacienții din lotul general cu insuficiență cardiacă cronică secundară diferitor tipuri de afectare a miocardului.

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 definirea particularităților activității fiziologice ale sistemului cardiovascular și patogenetice evolutive în disfuncțiile cronice ale miocardului la copii și adolescenți, elaborarea anumitor procedee optime și metode adecvate de tratament, 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 sănătății generației tinere al populației și motivează atingerea scopului cercetării date.

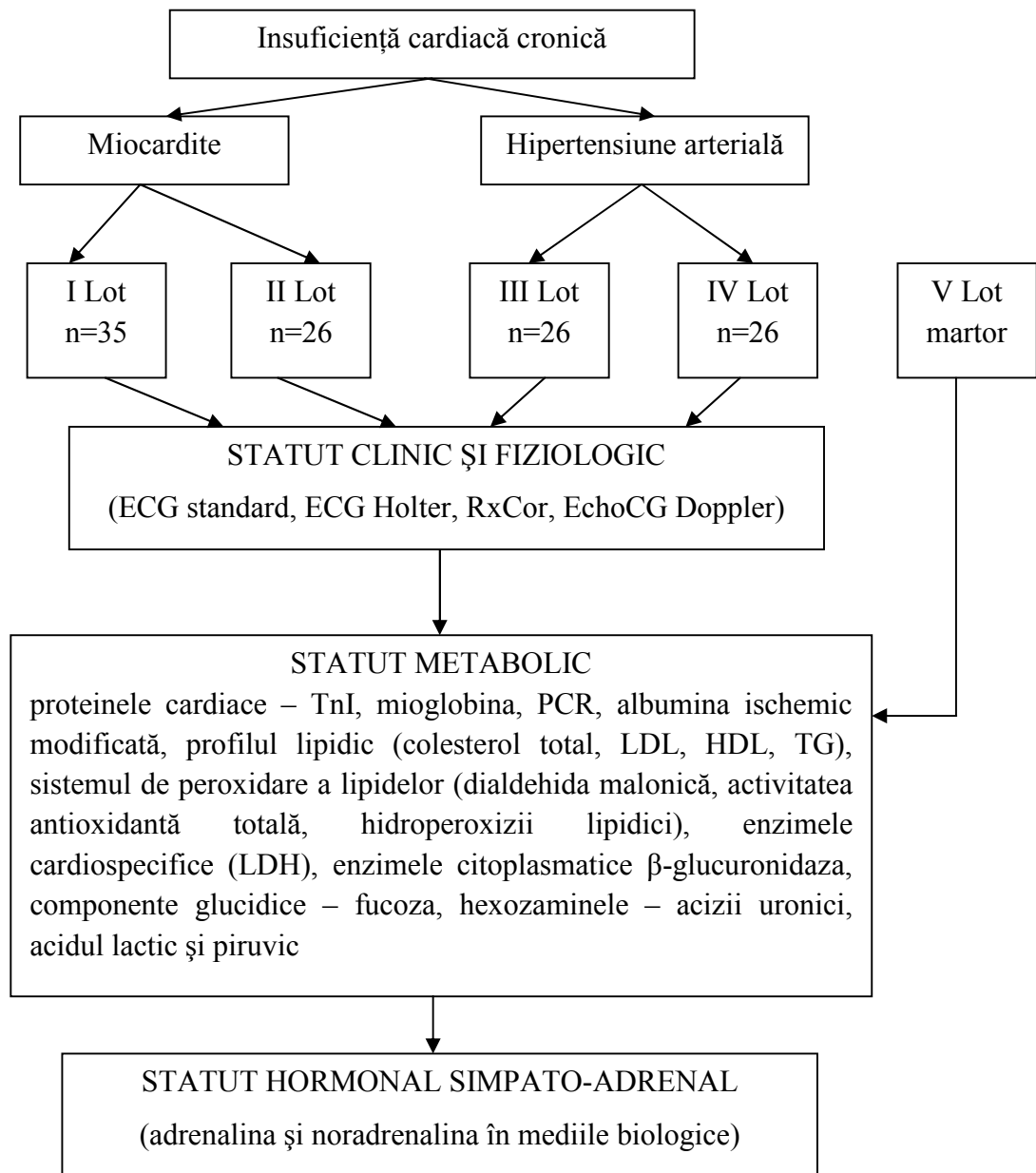


Fig. 2.1. Structura programului de studiu.

În cercetarea clinică efectuată pacienții au fost selectați după anumite criterii principale, care au abordat includerea bolnavilor cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică secundară miocarditelor acute și hipertensiunii arteriale cu simptomatologia clinică de cardialgii, fatigabilitate, senzații de palpitații cardiace, dispnee, supravalorii tensionale.

În cadrul inițierii cercetării au fost identificate și criterii generale de excludere din studiu, conform cărora nu au fost incluși în studiu bolnavii cu cardiopatii congenitale, dereglări de ritm cardiac gen bradicardie cu FCC <50 bătăi/minut și dereglări de conducere de tip blocuri atrioventriculare de gradul I, II, III, boala nodului sinusal, boli endocrine, sindrom de tromboembolism, maladii de sistem și afecțiuni valvulare reumatismale, afecțiuni hepatice de caracter inflamator, insuficiență hepatică, insuficiență renală, hipertensiune pulmonară, afectare a conductibilității intracardiace, insuficiență cardiacă acută, insuficiență renală acută, boli cronice obstructive bronhopulmonare, boala Raynaud, afecțiuni obliterative ale vaselor periferice, sindrom de hipertensiune arterială secundară coarctăției de aortă, stenoza de arteră renală, boli renovasculare și metabolice, afecțiuni tumorale. În funcție de aceste momente specifice, pacienții care s-au atașat față de criteriile de includere în studiu au format materialul de observație clinică.

Material de observație clinică se consideră un eșantion de persoane condiționat sănătoase sau bolnavi care sunt încadrați într-un studiu de cercetare clinico-fiziologică pentru facilitarea metodelor de investigație, tratament și supraveghere medicală în vederea definitivării unor oportunități diagnostice, terapeutice sau metode de prevenție a unor maladii sau pentru determinarea unor norme sanogene caracteristice anumitor categorii de vârstă și aplicarea lor în practica 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			
			Fete		Băieți	
	absolut	%	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 (57,1 %) sunt bolnavii cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică, dintre care de sex feminin sunt 44 de copii, ce dețin o pondere de 38,9 % cazuri, iar de sex masculin – 69 de copii (61,1 %) și 85 de 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 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.

Din cele expuse putem observa, că din totalul pacienților cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică predomină băieții, iar în a doua grupă din cei condiționat sănătoși prevalează numărul fetelor.

În lucrarea științifică dată materialul nemijlocit de observație clinică este format din grupul bolnavilor cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică (tabelul 2.1.). După cum s-a relatat anterior, scopul cercetării include identificarea anumitor procedee și metode optime de diagnostic și tratament la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului, dar pentru eficacitatea exercitării studiului pacienții cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică au fost divizați în 2 forme clinice după nozologie conform criteriilor de includere în studiu, și, astfel au format două grupuri de cercetare cu un anumit număr de loturi în funcție de starea clinică a acestora și metodele respective aplicate de tratament.

Este de menționat, că necesitatea divizării materialului de observație clinică este legată nemijlocit de metodologia de investigare, care s-a fundamentat pe analiza comparativă a acestor 2 grupuri sau forme clinice.

În așa fel, bolnavii încadrați în acest studiu retrospectiv au fost divizați în grupe și în loturi după starea clinică și forma de expresie fiziologică a insuficienței cardiace (IC).

Analizând grupa a doua de pacienți investigați, care a inclus 85 de copii condiționat sănătoși din șirul stabilit, ce au format lotul - martor, este necesar de specificat, că în baza indicilor paraclinici ale acestor pacienți se va analiza situația și evoluția celorlalți copii și adolescenți bolnavi (tabelul 2.2. și figurile 2.2. și 2.3.).

Tabelul 2.2. Repartiția bolnavilor în dependență de forma nozologică

Forma / grupa clinică	Loturile	Sindromul	Numărul pacienților		
			absolut, persoane	ponderea în materialul de observație, %	
				nemijlocit	total
I grupă de pacienți investigați – cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică			113	100	57,1
I formă clinică – cu diagnosticul de miocardită acută complicată cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică			61	54	30,8
I		insuficiență cardiacă (IC) secundară miocarditelor ce au administrat Captopril și Spironolacton	35	31	-
II		insuficiență cardiacă secundară miocarditelor ce au administrat Enalapril	26	23	-
II formă clinică – cu diagnosticul de hipertensiune arterială complicată cu insuficiență cardiacă cronică			52	46	26,3
III		insuficiență cardiacă secundară HTA ce au administrat Captopril și Spironolacton	26	23	-
IV		insuficiență cardiacă secundară HTA ce au administrat Enalapril	26	23	-
II grupă de pacienți investigați – condiționat sănătoși					
V		fără semne de IC – lotul martor	85		42,9
Total	1		85	100	42,9
TOTAL	5	–	198	–	100

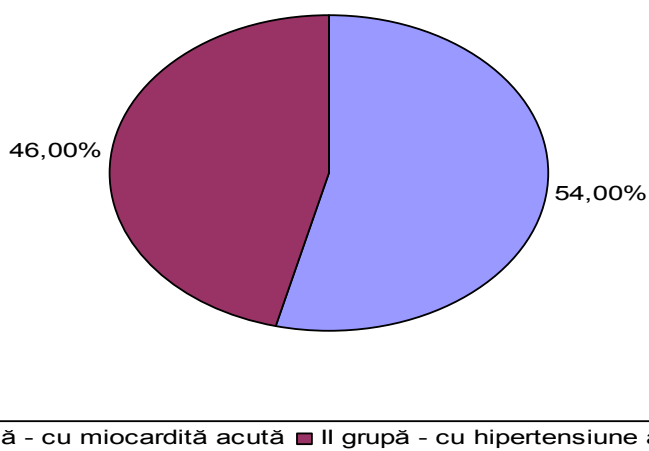


Fig. 2.2. Ponderea fiecărei grupe clinice din totalul materialului de observație clinică

Așadar, analizând tabelul 2.2. și figura 2.2, observăm că cele două grupe clinice de pacienți, bazate pe cele două forme clinice ale materialului de observație nemijlocit, se caracterizează în felul următor:

- 1 I grupă clinică este formată din 61 de copii bolnavi cu diagnosticul de miocardită acută complicată cu insuficiență cardiacă cronică, ce dețin o pondere de 54,0% din totalul pacienților bolnavi;
- 2 II grupă clinică include 52 de copii bolnavi și se referă la cea de-a doua formă clinică – cu diagnosticul de hipertensiune arterială complicată cu insuficiență cardiacă cronică, ponderea cărora este de 46,0% din totalul pacienților (n=113).

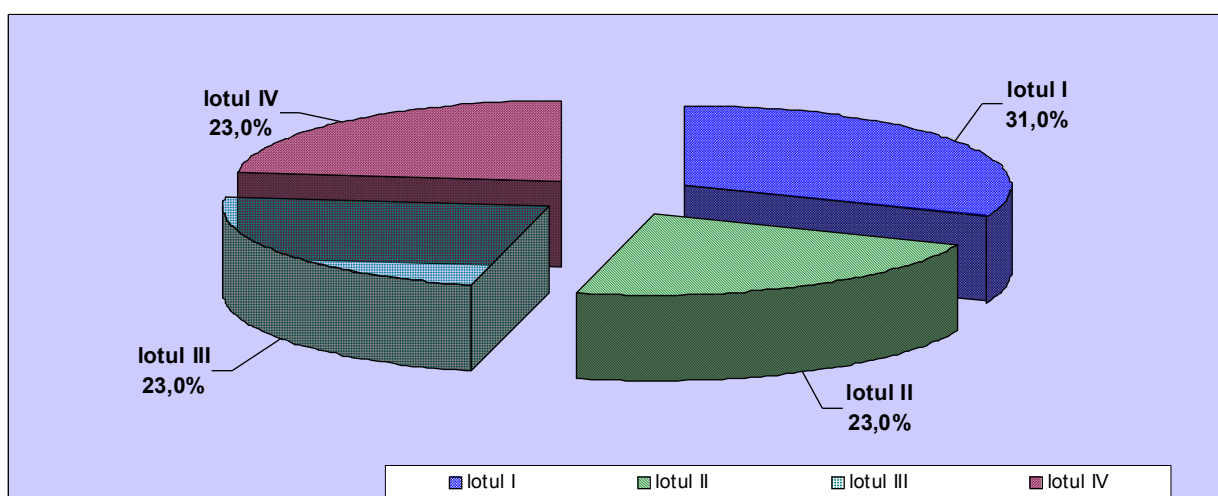


Fig. 2.3. Ponderea fiecărui lot în totalul materialului de observație clinică

În continuare, analizând informația expusă în tabelul 2.2. și urmărind datele din figura 2.1., putem observa, că fiecare formă clinică a fost divizată după sindromul clinic și administrarea lui în loturi, în urma divizării respective s-au format 4 loturi, astfel, încât fiecare formă clinică a inclus câte 2 loturi, din care:

I formă clinică (bolnavii cu miocardită): lotul I este lotul de examinare, care a inclus un număr de 35 de bolnavi și 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 a angiotensinei - Captopril și inhibitorul receptorilor de aldosteron - Spironolacton;

lotul II – lotul de studiu, care a fost format din 26 de bolnavi (23,0%) cu diagnosticul clinic de insuficiență cardiacă secundară miocarditelor acute, ce au administrat tratament cu inhibitorul enzimei de conversie Enalapril;

II –a formă clinică (bolnavii cu hipertensiune arterială): lotul III – lotul de cercetare, ce au administrat tratament cu Captopril și Spironolacton și este format din 26 de bolnavi (23,0%); lotul IV – lotul de studiu format din 26 de bolnavi (23,0%) cu ICC secundară hipertensiunii arteriale, ce au administrat Enalapril. Convenționalul este primit în calitate de lotul V – lot - martor format din 85 de copii sănătoși fără semne de ICC.

După cum observăm, toți pacienții investigați (198) ce constituie materialul de studiu total formează 5 loturi, din care primele 4 loturi prezintă bolnavii cu patologii enumerate anterior care au fost create pentru efectuarea investigațiilor necesare și anume ele declină cele două forme clinice, puse în baza cercetărilor. În continuare se prezintă repartizarea bolnavilor cu ICC din grupele nominalizate cu miocardite și HTA după sexe, iar informația este elucidată în tabelul 2.3.

Tabelul 2.3. Repartizarea pacienților pentru fiecare lot investigat

Forma clinică	Loturile					
	numărul loturilor	total pacienți	inclusiv pe sexe			
			fete		băieți	
			absolut	%	absolut	%
I (miocardite)	I	35	15	42,9	20	57,1
	II	26	12	46,2	14	53,8
Total – I	2	61	27	44,3	34	55,7
II (HTA)	III	26	6	23,1	20	76,9
	IV	26	11	42,3	15	57,7
Total – II	2	52	17	32,7	35	67,3
Total	4	113	44	44,9	69	55,1

Din cele expuse observăm, că din totalul pacienților cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică, partea esențială o dețin băieții, iar proporționarea după sexe a pacienților din loturile examinate nu diferă statistic important.

Este necesar de remarcat, că un factor important atât în procesul cercetărilor, cât și pentru elaborarea programului de studiu îl are vârsta copiilor și, în acest context, fiecare lot se caracterizează cu o anumită vârstă medie, luată în variație. Din punct de vedere medical, pentru selectarea tratamentului optim considerăm, că vârsta bolnavului trebuie să dețină un rol prioritar. De asemenea, categoria de vârstă este extrem de importantă în stabilirea precoce a semnelor de ICC în cazul utilizării clasamentului NYHA. În continuare prezentăm vârsta medie luată în calcul pentru fiecare lot, divizat după sexe, iar informația dată este expusă în tabelul 2.4.

Analizând informația expusă în tabelul 2.4. observăm, că vârsta medie a pacienților din:

grupa I – cu miocardită acută:

lotul I, care au administrat tratament cu Captopril și Spironolacton, este de $5,9 \pm 0,91$ ani;

lotul II – care au administrat tratament cu Enalapril – $7,76 \pm 1,07$ ani;

grupa II – cu hipertensiune arterială (HTA):

lotul III, care au administrat tratament cu Captopril și Spironolacton, este de $14,48 \pm 0,37$ ani;

lotul IV – care au administrat tratament cu Enalapril este de $14,59 \pm 0,42$ ani.

Tabelul 2.4. Estimarea după vârsta medie a pacienților pentru fiecare lot investigat

Forma clinică	Loturile			
	numărul loturilor	total pacienți	vârsta medie a pacienților, ani	Sindromul clinic
I (miocardite)	I	35	$5,9 \pm 0,91$	miocardită acută complicată cu ICC ce au administrat tratament cu Captopril și Spironolacton
	II	26	$7,76 \pm 1,07$	miocardită acută complicată cu ICC ce au administrat tratament cu Enalapril
Total – I	2	61	$6,75 \pm 0,7$	–
II (HTA)	III	26	$14,48 \pm 0,37$	HTA complicată cu ICC ce au administrat tratament cu Captopril și Spironolacton
	IV	26	$14,59 \pm 0,42$	HTA complicată cu ICC ce au administrat tratament cu Enalapril
Total – II	2	52	$14,5 \pm 0,2$	–
	V	85	$8,5 \pm 0,6$	condiționat sănătoși fără semne de insuficiență cardiacă
	1	85	$8,5 \pm 0,6$	–
Total	5	198	–	–

În studiu au fost estimate valorile pentru vârsta medie generală a bolnavilor cu ambele forme clinice astfel, încât la cei cu miocardită din prima formă clinică s-a determinat vârsta de $6,75 \pm 0,7$ ani, iar la copiii cu HTA din forma a doua clinică, respectiv $14,5 \pm 0,2$ ani, pe când la copiii din lotul convențional V (martor) vârsta medie a constituit $8,5 \pm 0,6$ ani.

Urmărind informația expusă în tabelul 2.4. putem constata, că bolnavii cu ICC secundară hipertensiunii arteriale sunt de vârsta adolescentă, iar bolnavii cu miocardite ce s-au încadrat în forma I clinică sunt copii în vârste cuprinse între 6-9 ani.

Ulterior după alegerea și constatarea formelor clinice, evidențierea pacienților pe grupuri clinice a inclus etapizarea ce formează partea esențială a materialului de observație clinică. În continuare este necesar de stipulat programul de studiu a pacienților în funcție de forma clinică. Din cele menționate anterior, pentru inițierea programului de studiu pentru fiecare pacient din cele două grupuri de studiu, a fost completat un protocol special investigațional. Acest protocol prevede precizarea unor anumite informații și momente specifice, ce țin de etapele investigaționale, care au fost următoarele:

1. Numele, prenumele, patronimicul, vârsta, adresa de domiciliu al pacientului;
2. Caracterul particularităților clinico - fiziologice evolutive, conform clasamentului NYHA la bolnavii cu ICC din grupele respective;
3. Investigații instrumentale – statut clinic - fiziologic investigațional;
4. Teste de laborator generale și speciale – statut biochimic;
5. Examinări hormonale cu aprecierea hormonilor sistemului simpato-adrenal – prin estimarea concentrației epinefrinei și norepinefrinei în mediile biologice (ser sangvin, urină) – statut hormonal.

Analizând figura 2.1 observăm, că programul de studiu ține de patru stataturi – clinico-fiziologic, investigațional, biochimic și hormonal privind sindromul de insuficiență cardiacă cronică, care au inclus diverse moduri de investigare, necesare pentru stabilirea diagnosticului pacienților.

Statutul investigațional s-a bazat pe următoarele examinări instrumentale:

- 1) ECG standard – reprezentare în formă grafică a ECG în 12 derivații;
- 2) Monitorizare ECG după metoda Holter – examenul de monitorizare electrocardiografică timp de 24 de ore după metoda Holter;
- 3) EchoCG Doppler – examenul ultrasonor al inimii – echocardiografic;
- 4) RxCor – radiografia cardiopulmonară.

În examenul general al pacienților s-au efectuat următoarele investigații instrumentale adiționale: ultrasonografia organelor interne și ale organelor sistemului urinar, urografia i/venoasă după indicații clinice, retinoscopia.

În studiu a fost cercetată valoarea diagnostică a diferitor biomarkeri de afectare a miocardului la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului incluși inițial în cercetare, la care s-a realizat analiza parametrilor hemodinamicii centrale și a indicatorilor clinico-paraclinici.

Statutul biochimic al programului investigațional - indică o serie de teste biologice de laborator generale și speciale, pentru determinarea indicilor biochimici ale serului sangvin și anume:

- 1) Determinarea nivelului seric al indicilor „fazei acute de inflamație” - proteinei C reactive și ale acizilor sialici;
- 2) Aprecierea în ser sangvin a unui nou biomarker cardiospecific – albuminei modificate de ischemie;
- 3) Aprecierea proteinelor cardiace – troponinei I (TnI) și a mioglobinei în ser sangvin;
- 4) Aprecierea indicilor profilului lipidic – colesterolului total, col LDL și col HDL și a trigliceridelor în ser sangvin;
- 5) Estimarea nivelului peroxidării lipidelor sistemului antioxidant - activității dialdehidei malonice și activității antioxidante totale, precum și a concentrațiilor serice a hidroperoxidizilor lipidici;
- 6) Aprecierea rolului hipoxiei – nivelului acidului lactic și ale acidului piruvic în serul sangvin;
- 7) Evaluarea informativității diagnostice ale activității componentelor metabolismului glucidic- a fucozei totale, precum și a enzimelor lizozomale cu aprecierea concentrațiilor serice a β -glucuronidazei.

În șirul examinărilor biologice adiționale a fost efectuat examenul sumar al sângelui și al urinei, probele funcționale ale rinichilor – ureea, creatinina, acidul uric, precum și nivelul glicemiei și ionograma.

Statutul hormonal - estimarea modificărilor hormonale ale sistemului simpato-adrenal prin aprecierea concentrației epinefrinei și norepinefrinei în mediile biologice (ser sangvin, urină) la bolnavii cu ICC.

În studiul dat s-au utilizat în practica clinică metode noi în diagnosticul biochimic, în special aprecierea proteinelor cardiace – a troponinei I (TnI), a mioglobinei în ser sangvin, ceea ce constituie un element inovator, ce ține de diferențierea leziunilor cardiomiocitelor în ischemia miocardului în vederea oportunităților diagnostice, prognostice și de tratament în disfuncțiile cronice ale miocardului.

În cercetare o direcție aparte este dedicată estimării modificărilor lipidelor sistemului antioxidant, în special al activității dialdehidei malonice și activității antioxidante totale, precum și a activității hidroperoxidizilor lipidici, care la rândul lor reflectă gradul de implicare în procesul patologic al mecanismelor induse de hipoxie - hiperlactacidemia și reacțiile de oxidoreducție, ce constituie o verigă importantă patogenetică în declanșarea disfuncțiilor cronice ale miocardului.

În opinia noastră, unul din elementele inovatoare ale studiului este identificarea cantitativă în ser sangvin al unui nou biomarker – albuminei modificate de ischemie, care se consideră o proteină cu o cardiospecificitate înaltă și are o semnificație majoră în aprecierea

gradului de hipoxie și ischemie a miocardului și în diagnosticul de laborator al insuficienței cardiace.

În diagnosticul biochimic s-au apreciat și indicii de „fază acută” – acizii sialici și proteina C reactivă, ultima fiind considerată drept indicator de risc cardiovascular în ICC la nivel internațional.

În cercetare a fost estimată activitatea hormonilor sistemului simpato-adrenal, care au un impact în declanșarea proceselor ireversibile de remodelare patologică a miocardului și din punct de vedere al funcționalității susțin disfuncțiile cronice ale inimii.

În studiul dat pentru fiecare pacient s-a utilizat acest program investigațional după exercitarea căruia a fost posibilă stabilirea diagnosticului clinic.

Diagnosticul de miocardită acută la bolnavii cu insuficiență cardiacă în primul grup de studiu a fost verificat în baza datelor examenului clinic, investigațiilor de laborator și a examinărilor instrumentale. În baza datelor examenului clinic al bolnavului confirmarea diagnosticului s-a efectuat prin diferențierea în cadrul examenului auscultativ cardiopulmonar a următoarelor semne: a) atenuării zgomotelor cardiace; b) apariției suflurilor sistolice de insuficiență valvulară mitrală, aprecierii insuficiențelor valvulare ale arterei pulmonare, ale valvei tricuspide; determinării unor tulburări de ritm cardiac gen tahicardie sinusală, bradicardie sinusală, extrasistolie; c) aprecierii majorării limitelor relative a inimii și a șocului apexian deplasat lateral în cadrul examenului percutor precordial; d) depistării în unele cazuri în cadrul examenului auscultativ a ralurilor bronhoalveolare bazale pulmonare. Caracteristica stării clinice a permis recunoașterea manifestărilor clinice gen dispnee, fatigabilitate, palpitații cardiace de insuficiență cardiacă distinse conform clasamentului NYHA.

În baza investigațiilor de laborator confirmarea diagnosticului s-a efectuat prin exercitarea: a) testelor biochimice cu aprecierea proteinelor specifice cordului - Troponinei I, mioglobinei, albuminei modificate de ischemie, indicilor de „fază acută” – proteinei C reactive, acizilor sialici; b) testelor speciale enzimatică cu determinarea enzimelor cardiospecifice în serul sangvin – CFK-MB, LDH, ASAT, hidroperoxidilor lipidici, enzimelor citoplasmatică.

În baza explorărilor instrumentale confirmarea diagnosticului de miocardită s-a constatat prin exercitarea următoarelor metode opționale: (a) ECG, (b) EchoCG, (c) radiologia organelor cutiei toracice cu calcularea ICT. În cadrul examenului ECG s-au determinat dereglările de ritm cardiac din centrele de automatism și cele ectopice, modificările proceselor de repolarizare ale miocardului ventriculului stâng (în special ale segmentului ST și ale undei T), prelungirea duratei sistolei electrice ventriculare – ale intervalului QT > 360 ms, apariția semnelor de hiperfuncție și/sau hipertrofie a miocardului VS.

În cadrul examenului EchoCG la pacienții cu miocardită s-au estimat modificările indicilor hemodinamici caracterizați prin alterări ale funcției sistolice ale miocardului, dilatarea compartimentelor stânga și/sau dreapta ale inimii, indurație valvulară (aortică, mitrală, tricuspidă sau a valvei arterei pulmonare). Este necesar de menționat, că aprecierea severității evoluției ICC la diferite vârste este foarte dificilă și anume din această poziție examenul EchoCG deține un rol strategic de diagnostic în disfuncțiile cronice ale miocardului la copii și adolescenți. Tabloul radiologic cardiopulmonar la bolnavii cu miocardită a prezentat o cardiomegalie specificată după vârstă, confirmată prin estimarea valorii indicelui cardiotoracic ($ICT \geq 0,50$).

Criteriile de excludere din studiu în grupul general al bolnavilor cu miocardită au fost: bradicardia cu $FCC < 50/\text{min}$, afectarea conductibilității intracardiacă (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.

Diagnosticul de hipertensiune arterială în grupa a II-a de studiu a fost confirmat prin următoarele metode:

1) în baza datelor clinice – aprecierii supravalorilor tensionale determinate în cadrul tensiometriei repetate dinamice la membrele superioare și verificarea nivelului tensional la membrele inferioare pentru excluderea coarctăției de aortă; simptomelor clinice generale de tip vertigii, cefalee, modificări vizuale, cardialgii, senzații de sufocare și dureri retrosternale, precum și simptome de tip dispnee, palpitații cardiace, fatigabilitate caracteristice pentru ICC clasate după NYHA. Nivelul de hipertensiune arterială s-a apreciat după metoda percentilică ($TA \geq$ percentila 97,5) folosind tabelele percentilice elaborate în funcție de vârstă, sex, înălțimea și greutatea pacientului în baza recomandărilor stipulate în ghidul adoptat de Societatea Europeană de Cardiologie în 2005 în „Managementul de diagnostic și tratament al hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți” [87];

2) în baza examinărilor instrumentale:

a) ECG standard – aprecierea modificărilor ECG, în special al dereglărilor de ritm cardiac, a modificărilor proceselor de repolarizare în miocardul ventriculului stâng, semnelor de hiperfuncție și/sau hipertrofie ale miocardului ventricular, tulburărilor sistolei electrice ventriculare cu alungirea intervalului Q-T (ms);

b) în baza datelor examenului radiologic al organelor cutiei toracice – constatarea modificărilor radiologice ale umbrei inimii și ale vaselor mari cu majorarea ICT;

c) în baza datelor ecocardiografice – cu aprecierea tuturor parametrilor hemodinamici, inclusiv ale diametrelor cavităților inimii, volumelor intracavitare (VTDVS, VTSVS), semnelor de hipertrofie ale miocardului VS, grosimii pereților VS;

3) în baza examenelor de laborator – bilanțul biologic de laborator al bolnavilor cu HTA a notat – examenul sumar al sângelui periferic și al sedimentului urinar; probele funcționale ale rinichilor – ureea, creatinina, acidul uric, glicemia, ionograma, determinarea proteinei C reactive, ale acizilor sialici; aprecierea profilului lipidic – colesterolului total, col LDL și col HDL și a trigliceridelor în ser sangvin; aprecierea în ser sangvin a biomarkerilor ischemiei miocardului – albuminei modificate de ischemie, ale troponinei I și mioglobinei, ale enzimelor cardiospecifice precum și estimarea modificărilor hormonale ale sistemului simpato-adrenal – prin aprecierea concentrației epinefrinei și norepinefrinei în mediile biologice (ser sangvin, urină) la bolnavii cu hipertensiune arterială au constituit reperele de bază ale diagnosticului.

Criteriile de excludere din studiu în grupul general al bolnavilor cu HTA au fost maladiile următoare: coarctăție de aortă, feocromocitom, patologia suprarenalelor (sindroamele Cușhing, Conn, Liddle), hipertiroidismul, hipertensiune intracraniană, hiper calciemia, stări reactive psihice, glomerulonefrita, hipertensiunea Fanconi, polichistoza renală, hidronefroza, hipoplazia renală, medicație cu corticosteroizi, tabagism, consum de droguri, alcool, intoxicații cu medicamente. Este necesar de menționat, că după confirmarea diagnosticului clinic atât pentru bolnavii din grupul general I a bolnavilor cu miocardite, cât și pentru cei din grupul II s-a aplicat următorul tratament:

- bolnavii din lotul I cu miocardită acută complicată cu ICC au administrat IECA - Captopril în doze conform masei corporale, reieșind din calculul 1mg/kg corp/24 ore divizat în 3 prize. În studiu clinic a fost folosită terapie combinată cu inhibitorul receptorilor de aldosteron Spironolacton în doze în funcție de masă corp – 1 mg/kg corp în 1-2 prize /24 ore;

- bolnavii din lotul II de studiu cu miocardită acută complicată cu ICC au primit tratament cu IECA - Enalapril în doză de 0,06 mg/kg /24 ore o dată pe zi;

- bolnavii incluși în lotul III de cercetare cu hipertensiune arterială complicată cu ICC au primit tratament patogenetic cu Captopril și Spironolacton în aceleași doze și mod de posologie;

- bolnavii ce au format lotul IV de studiu cu hipertensiune arterială complicată cu ICC au administrat terapie cu Enalapril în doză de 0,06 mg/kg /24 ore o dată pe zi.

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 hormonali. Datele clinice au fost obiectivizate cu suportul investigațiilor paraclinice, electrocardiografice și ecocardiografice.

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

Un loc de seamă în realizarea cercetării date îl ocupă confirmarea diagnosticului de insuficiență cardiacă cronică la bolnavii cu miocardite și hipertensiune arterială pentru aprecierea precoce a disfuncțiilor cronice ale miocardului, alegerea metodelor optime actuale de tratament, bazate pe dovezi științifice și estimarea prognosticului vieții bolnavului.

În opinia noastră, pentru confirmarea diagnosticului clinic al unui pacient sunt necesare atât datele clinico-anamnestice în cadrul realizării examenului clinic obiectiv, cât și o serie de metode de investigare identificate în funcție de anumite criterii.

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 investigare;
3. Metode de determinare a concentrației hormonilor.

Deoarece scopul cercetării este identificarea precoce a disfuncțiilor cronice ale miocardului în vederea determinării unei direcții oportune de evaluare a bolnavilor prin alegerea anumitor procedee și metode adecvate de tratament, în continuare propunem descifrarea totală a acestora, începând cu descrierea esenței, tipologiei și metodologiei utilizării lor. Este necesar de menționat, că investigarea pacienților prin metodele date de cercetare a fost efectuată inițial și după 6 luni de observație clinică.

1. *Metode instrumentale*

Metodele instrumentale de investigare – sunt metodele care se efectuează cu utilizarea diferitor aparate medicale pentru cercetarea structurilor organismului în scopul facilitării procedeelelor diagnostice.

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:

1. Electrocardiografia în 12 derivații standard;
2. Radiografia organelor cutiei toracice;
3. Ecocardiografia în regim M și Doppler;
4. Metoda Holter de înregistrare a ECG în 24 de ore;
5. Metoda de monitorizare automată a valorilor TA în 24 de ore.

1. *Electrocardiografia (ECG)* sau examenul electrocardiografic de repaus în 12 derivații standard – metodă care determină activitatea electrofiziologică a inimii.

Electrocardiograma (ECG) reprezintă înscrierea grafică pe hartie a diferențelor de potențial generate în timpul activității electrice cardiace. ECG permite măsurarea segmentelor

intervalelor, complexelor impulsurilor electrice și totodată apreciază geneza ritmurilor cardiace. ECG nu aduce informații despre funcția de pompă a inimii. ECG se înregistrează cu viteza 50 mm/sec în poziție orizontală a pacientului. La pacienții incluși în studiu înregistrarea electrocardiografei s-a efectuat la aparatul Cardman Fx-3264 de producere Japoneză.

În continuare se prezintă evaluarea particularităților fiziologice ale miocardului și ale parametrilor electrofiziologici și hemodinamici la copii și adolescenți.

În continuare propunem prezentarea grafică a relației dintre vectorul inimii și derivația ECG (figura 2.4.). Așadar, în procesul de interpretare a traseului ECG sunt patru elementele componente:

1. Aprecierea ritmului cardiac.
2. Calcularea FCC.
3. Aprecierea axului electric.
4. Analiza morfologică și cronologică a traseului ECG.
5. Aprecierea ritmului cardiac: ritm normal se consideră ritm sinusal, generat din nodul sinusal. În cazul dat pe traseul ECG se urmăresc semnele: unde P cu aspect normal pozitiv, urmate de complexe QRS de morfologie normală la intervale PQ regulate.
6. Calcularea FCC:

$$FC = 60 / RR \cdot 0,04 = 1500 / RR. \quad (2.1)$$

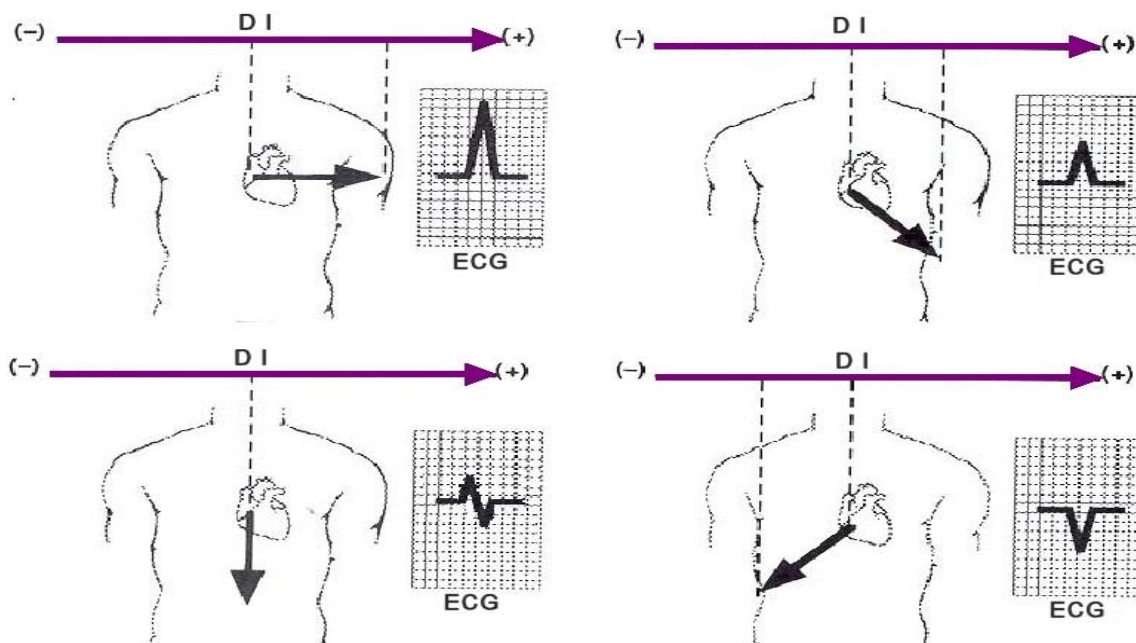


Fig. 2.4. Reprezentarea relației dintre vectorul inimii și derivația ECG

Limitele normale ale FCC generate din nodul sinusal: FC = 60 - 80 bătăi/min.

Sunt posibile variații ale frecvenței cardiace în funcție de vârstă și modificările ECG:

1. FC > 100 bătăi/min => tahicardie sinusală;
2. FC < 60 bătăi/min => bradicardie sinusală.

Aritmia sinusală respiratorie se caracterizează prin majorarea FCC în inspir și reducerea FCC în expir, este frecventă la copiii de orice vârstă, se manifestă atât în repaus, cât și la efort.

3. Aprecierea axului electric se recomandă prin metoda analizei triaxiale ale triunghiului lui Einthoven (tabelul 2.5.):

- Valori normale ale axului electric se consideră: -30° - $+110^{\circ}$.
- 1 ax orizontalizat: -30° - $+30^{\circ}$ (obezi, gravide)
- 2 ax intermediar: $+30^{\circ}$ - $+60^{\circ}$
- 3 ax verticalizat: $+60^{\circ}$ - $+110^{\circ}$ (longilini, tineri)
- Rotația inimii în plan orizontal:
- 4 orară (la stânga): zona R = S \rightarrow V5, V6
- 5 antiorară (la dreapta): zona R = S \rightarrow V1, V2
- Ax patologic se consideră:
- 6 ax deviat la stânga: sub valoarea de -30°
- 7 ax deviat la dreapta: peste $+110^{\circ}$

Tabelul 2.5. Valorile axului electric al inimii

Ax electric	0°	30°	60°	90°
Proiecție maximă	DI	aVR	DII	aVF
Proiecție minimă	aVF	DIII	AvI	DI

4. Analiza morfologică și cronologică a traseului ECG constă în:

- ✓ identificarea elementelor grafice ECG (unde, segmente, intervale),
- ✓ măsurarea duratei și amplitudinii elementelor grafice ECG,
- ✓ aprecierea morfologiei undelor,
- ✓ aprecierea poziției segmentelor PQ și ST față de linia izoelectrică,
- ✓ identificarea elementelor grafice ECG patologice.

Pentru cardiologie pediatrică de o importanță majoră este interpretarea ECG la copii.

Unul din principiile esențiale în cadrul interpretării ECG în cardiologie pediatrică este vârsta copilului în baza căreia este necesară o analiză complexă a electrocardiografei în funcție

de particularitățile de vârstă. Pentru a identifica semnele ECG patologice la copil este necesar de a estima valorile normale ale parametrilor. Inițial se prezintă valorile normale ale frecvenței contracțiilor cardiace în funcție de vârstă (tabelul 2.6.) [55].

Intervalul QT pe ECG corespunde sistolei electrice a inimii. Durata acestui interval depinde de FCC. Ulterior se prezintă durata normală a intervalului QT în funcție de FCC (tabelul 2.8.) [55].

Pentru a identifica tulburările proceselor de repolarizare în miocardul ventriculului stâng de origine hipoxică și ischemică este necesar de stipulat particularitățile de amplasare ale undei T și ale segmentului ST pe traseul ECG la copii. Unda T și segmentul ST în normă este întotdeauna pozitiv în derivația I și II standard, el poate fi pozitiv sau negativ în derivația III și negativ în derivația aVR (în aVR toată ECG este în prezentare inversă).

Tabelul 2.6. Valorile ritmului cardiac la copii în funcție de vârstă

Vârsta	Valorile ritmului cardiac la copii în funcție de vârstă
1-11 luni	105-185 (media 120-140)
1-2 ani	90-150 (media 110-120)
3-7 ani	65-140 (media 110-105)
8-15 ani	60-130 (media 75-90)

Particularitățile duratei intervalelor și a axului electric al inimii la copii sunt redată în tabelul 2.7. [55].

Tabelul 2.7. Valorile normale electrocardiografice la copii în funcție de vârstă

Indicii ECG	Nou-născuți	6 luni-3 ani	3-15 ani
Unda P, sec	< 0,09	< 0,09	< 0,10
Intervalul PR, sec	< 0,14 (0,12)	< 0,16 (0,14)	< 0,18 (0,18 la 15 ani)
Durata QRS, sec	<0,07 (0,05)	<0,08 (0,06)	<0,11 (0,07)
Unghiul α , °	De la + 60 ° - +165 ° (+130 °)	De la +5 ° - +110 ° (+60)	De la 0 ° - +110 ° (+60 °) la copii de 10-15 ani (+40 °) – (+70 °)

La copii elevarea segmentului ST >1 mm se produce în derivațiile membrelor și în derivațiile toracice, ceea ce se consideră o variantă a normei și unda T de obicei este negativă în derivațiile toracice drepte. Inversia fiziologică a undei T la 16 ani se observă în derivația V1, la 12 ani – în derivația V2, la 10 ani – în derivația V3, la 5 ani – în derivația V4, la 8 ore de la

naștere – inversia undei T se înregistrează în derivația V6, peste 15 ore de la naștere – în derivația V5. Aceste semne specifice sunt extrem de importante în diagnosticul corect diferențial cu stările hipoxice la copii.

O semnificație diagnostică ECG deține aprecierea certă a semnelor de hipertrofie ale miocardului ventriculelor. Semnele caracteristice electrocardiografice de hipertrofie ale miocardului VD la copii sunt următoarele: amplitudinea undei R în derivația V1 este mai mare decât norma după vârstă, unda T pozitivă în V1 la copilul de la 7 zile de viață, complex QR în derivația V1, complex QRS sub formă de RSR' în derivația V1, unda R' care depășește 1mV (10 mm) presupune sau hipertrofia ventriculului drept sau bloc de ram drept al fascicolului His sau ambele situații. Semnele hipertrofiei miocardului VS la copii sunt următoarele: amplitudinea undei R în derivația V6 este mai mare decât norma după vârstă, unda S în derivația V1 este mai adâncă, unda Q se prezintă adâncă în derivațiile toracice stângi, iar semnele ECG de hipertrofie biventriculară implică semnele de hipertrofie atât a miocardului VD, cât și a miocardului VS, precum și o amplitudine mare a complexului QRS ($R+S > 50$ mm) în derivația V3-V4.

Tabelul 2.8. Caracteristica intervalului QT în funcție de frecvența contracțiilor cardiace

FCC, min	Durata normală a intervalului QT, sec
50	0,49
60	0,44
70	0,42
80	0,39
100	0,35
120	0,32
150	0,28
170	0,27

Criteriile de hipertrofie a miocardului VS după datele ECG sunt următoarele:

Semnul Socolov-Lyon – $[S(V1) + R(V5 \text{ sau } V6)] > 38$ mm, unde S (V1) – voltajul undei S în derivația V1; R (V5 sau V6) – voltajul undei R în derivația V1; R (V5 sau V6) – voltajul undei R în derivația V5 sau V6. Este necesar de menționat, că datele ECG nu sunt suficient de informative în diagnosticul hipertrofiei miocardului ventriculului stâng la copii, deoarece metoda posedă o sensibilitate redusă. Sensibilitatea scăzută a metodei ECG în diagnosticul hipertrofiei miocardului VS este legată de faptul, că la baza criteriilor ECG al metodei stau indicii de voltaj

și durata complexului QRS. Totodată indicii ECG variază în funcție de sex, vârstă, tip constituțional, ceea ce este foarte important pentru vârstele pediatrice.

Semnele specifice ECG de hipertrofie ale atriului drept la copii – unda P înaltă cu o amplitudine > 2,5 mm și o undă P ascuțită în derivațiile II, III, aVF și V1 (P – pulmonale). Semnele specifice de hipertrofie ale atriului stâng – unda P lărgită bifazică în derivațiile I și II standard (P – mitrale) și o undă P lărgită bifazică negativă în V1. Valorile maxime ale voltajului complexului QRS la copii (mm) sunt redată în tabelul 2.9. [55].

În concluzie, utilizările electrocardiografei asigură determinarea FCC, evaluarea funcției de conducere cardiacă, determinarea axului electric a inimii, ale dereglărilor de ritm cardiac, ale tulburărilor de conducere, leziunilor peretelui cardiac, precum și semnelor de hipertrofie atrială și ventriculară. La pacienții incluși în studiu înregistrarea electrocardiografei s-a efectuat la aparatul Cardman Fx-3264 de producere Japoneză.

Tabelul 2.9. Semnificația voltajului complexului QRS la copii (mm)

Interpretarea	Derivația	Vârsta până la 1 lună	1-12 luni	1-15 ani
Hipertrofia ventriculului drept	R în V1;	27	20	18
	S în V6	10	7	6
Hipertrofia ventriculului stâng	S în V1;	23	18	25
	R în V6	16	23	27
Hipertrofia biventriculară	R+S în V4	53	63	54

Metoda ECG prezentată a adus o pondere esențială în studiul clinic al pacienților și anume, în determinarea tuturor variabilelor electrofiziologice ale sistemului de conducere intracardiac, ceea ce a facilitat stabilirea diagnosticului precoce a disfuncțiilor cronice ale miocardului la bolnavii examinați.

2. *Radiografia cardiopulmonară* – metoda dată permite estimarea stării hemodinamice în circuitul mic, poziționarea vaselor mari și a cordului în cutia toracică și determinarea indicelui cardiotoracic. Aprecierea în cadrul radiografiei organelor cutiei toracice a dilatării limitelor umbrei inimii reprezintă un semn al disfuncției sistolice. Radiografia organelor cutiei toracice oferă informație cu privire la diverse anomalii ale pulmonilor și ale cutiei toracice care pot să se asocieze cu sindroame congenitale. Diversitatea datelor obținute în cadrul examenului radiologic ale organelor cutiei toracice se poate modifica în funcție de volumul de lichid în organism, faza de respirație sau a ciclului cardiac, de poziția diafragmei și de patologiile cutiei toracice sau maladiile pulmonare. Valorile indicelui cardiotoracic variază în funcție de vârstă și patologia

prezentă. Estimările rezultatelor radiografiei organelor cutiei toracice la copii necesită să fie efectuate în funcție de particularitățile anatomico-fiziologice ale sistemului cardiovascular caracteristice pentru o anumită vârstă. Spre exemplu, la copiii primului an de viață amplasarea orizontală a inimii poate majora fals indicele cardiotoracic $> 0,50$ în cazul absenței unei patologii veridice cardiovasculare. În afară de aceasta, în caz de timomegalie timusul poate să acopere nu numai baza cordului dar și în unele cazuri tot mediastinul, ascunzând limitele veridice ale lui.

Așadar, examenul radiologic cardiopulmonar este necesar în evaluarea bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului ce se dezvoltă pe fonul miocarditelor și hipertensiunii arteriale datorită obiectivizării în mare parte al modificărilor ce pot surveni în insuficiența cardiacă. Este necesar de accentuat, că această metodă se face de rând cu ECG, care estimează atât semnele de ischemie, cât și tulburările ale activității electrice în miocard. Metodele nominalizate ajută la stabilirea diagnosticului, administrarea precoce a tratamentului adecvat pentru prevenirea deteriorării funcționale ale inimii și hemodinamicii în întregime și a remodelării cordului.

3. *Ecocardiografia* (ECOCCG) – este o metodă obiectivă de evaluare a parametrilor hemodinamicii centrale în baza căreia se vizualizează în diverse regimuri tehnice cavitățile inimii, aparatul valvular, pericardul și vasele mari - aorta, artera pulmonară, trunchiului arterial, se efectuează măsurări concrete ale diametrelor și volumelor cavitare, a vitezelor sangvine transvalvulare. Metoda EcoCG reprezintă o metodă performantă de diagnostic recomandată în toate ghidurile și protocoalele internaționale în cardiologie. Utilizând metoda dată obținem posibilitatea de a specifica obiectiv tulburările hemodinamice precoce și de a preveni complicațiile vitale prin moarte subită. Metoda ecocardiografică se utilizează atât la persoanele sănătoase, cât și la cele cu suspecție la patologie cardiovasculară și prin parametrii obținuți precizează diagnosticul final, ne permite să alegem un tratament optim necesar în vederea prevenirii remodelării miocardului și ale proceselor ireversibile morfologice.

În cadrul cercetării date ecocardiografia a fost efectuată la aparatul „Aloka” SSD-2000 (Japonia). Înregistrarea s-a realizat în regim M și Doppler. Regimul M EcoCG reflectă modificarea poziției tuturor structurilor inimii în parametri de timp în plan M și a funcției globale (FE), precum și modificarea grosimii pereților. Regimul M EcoCG se folosește pentru determinarea motilității structurilor intracavitare (deschiderea și închiderea valvelor, mișcările pereților și a septurilor), precum și pentru evaluarea anatomiei valvulare.

Unul din indicatorii funcției inimii la copii este scurtarea antero-posterioară a cavității ventriculului stâng (SAACVS), care se determină după formula:

$$SAACVS = (VTDVS - VTSVS / VTDVS), \quad (2.2)$$

unde: VTDVS – diametrul ventriculului stâng la sfârșitul diastolei;

VTSVS – diametrul ventriculului stâng la sfârșitul sistolei.

În normă contractilitatea fracționată a funcției sistolice constituie 28%-40%. Ceilalți indicatori ai funcției inimii în regimul M includ viteza medie de scurtare a fibrelor circulare (Vcf, circ./sec), timpul sistolei și timpul contractilității izovolumetrice.

Regimul Doppler ecocardiografic permite estimarea geturilor sangvine hemodinamice în camerele inimii și în vasele sangvine pe baza modificării frecvenței undei sonore sub acțiunea mișcării eritrocitelor. În cadrul cercetării Doppler pulsatil și în cadrul cercetării Doppler pe undă neîntreruptă viteza și direcția getului hemodinamic în planul sagital focusat ultrasonor modifică frecvența referentă a transductorului. Aceste modificări de frecvență pot fi transferate în date ale getului volumetric (l/min) pentru aprecierea circuitului sistemic și pulmonar, și în date de presiune (mmHg) pentru evaluarea gradientului bilateral pe valvele semilunare și atrioventriculare, a defectelor septale și a comunicațiilor vasculare. Examenul EcoCG Doppler color asigură o apreciere certă de prezență și direcționare a șunturilor intracardiace și permite depistarea șunturilor mici sau multiple ale sângelui bidirecțional. Acest examen permite de a aprecia cu exactitate gradul insuficiențelor valvulare.

Așadar, metoda ecocardiografică permite evaluarea următorilor parametri:

1. diametrul ventriculului drept (DVD, diastolă-sistolă, cm),
2. diametrul telediastolic al VS (DTD, cm),
3. diametrul telesistolic al VS (DTS, cm),
4. volumul telediastolic (VTD, ml),
5. volumul telesistolic (VTS, ml),
6. fracția de scurtare a VS (FS, %),
7. fracția de ejecție a VS (FE, %),
8. viteza medie de scurtare a fibrelor circulare (Vcf, circ./sec),
9. debitul sistolic (DS, ml),
10. indexul sistolic (IS, ml/m²),
11. debitul cardiac (DC, l/min),
12. indexul cardiac (Ind C, l/min/m²),
13. diametrul atriului stâng (AS, mm).

Evaluarea funcției diastolice se realizează în cadrul ecocardiografiei cu estimarea următorilor parametri, necesari pentru identificarea disfuncțiilor cronice ale miocardului, ca:

- (1) viteza maximă a undei umplerii protodiastolice (E), mm/s,
- (2) viteza maximă a umplerii în timpul contracției atriale (A), mm/s,
- (3) raportul dintre E/A,

(4) timpul relaxării izovolumetrice (TRIV, ms).

Actualmente EcoCG poate fi utilizată drept metodă mai informativă neinvazivă de determinare a hipertrofiei miocardului VS. Unul din criteriile principale de diagnostic al hipertrofiei miocardului ventriculului stâng este aprecierea majorării masei miocardului. Conform recomandărilor ghidului 4 în diagnosticul și tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți a programului național american de studiu [148] pentru aprecierea masei miocardului ventriculului stâng se recomandă formula:

$$\text{MMVS (g)} = 0,80 [1,04 (\text{DTDVS} + \text{GSIV} + \text{GPPVS})^3 \text{VTD}^3] + 0,6, \quad (2.3)$$

unde: MMVS- masa miocardului ventriculului stâng,

GSIV – grosimea septului interventricular,

DTDVS – diametrul telediastolic al ventriculului stâng,

GPPVS – grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng,

VTD – volumul telediastolic.

Este necesară o atenție deosebită pentru determinarea grosimii septului interventricular și a peretelui posterior al ventriculului stâng prin metoda EcoCG. Conform recomandărilor asociației Americane de ecocardiografie, aprecierea grosimii septului interventricular trebuie să includă grosimea stratului endocardial [34]. Din punct de vedere practic în cadrul realizării examenului EcoCG este necesară o sincronizare electrocardiografică, determinările se efectuează la nivelul undei Q al traseului ECG, iar valoarea indicilor se exprimă în centimetri [73].

Luând în considerație faptul, că masa miocardului este strâns legată de indicii staturo-ponderali a pacientului, un criteriu mai informativ de apreciere a hipertrofiei miocardului VS este determinarea indicelui masei miocardului VS. Se cunosc două variante de calcul al acestui indice. Conform primei variante, indicele se calculează ca raportul dintre masa miocardului ventriculului stâng către suprafața corpului (Sc) (m^2):

$$\text{IMMVS} = \text{MMVS} / Sc (m^2), \quad (2.4)$$

iar conform variantei a doua – indicele masei miocardului VS reprezintă raportul dintre masa miocardului ventriculului stâng către indicele înălțimii corpului (m) la puterea ^{2,7}:

$$\text{IMMVS} = \text{MMVS} / L(m)^{2,7} [73]. \quad (2.5)$$

Fracția de ejeție (FE) determinată în cadrul EcoCG notează funcția sistolică a inimii. Indicele $FE < 25\%$ indică o afectare severă a funcției inimii care corespunde cu o stare gravă a bolnavului cu semne de ICC clasa funcțională III – IV NYHA. Astfel, ecocardiografia este un examen important pentru aprecierea prezenței și severității insuficienței cardiace, ea permite a diferenția formele sistolică și diastolică ale insuficienței cardiace cronice. Este necesar de menționat, că în cadrul disfuncției sistolice fracția de ejeție (FE) $< 45\%$, pe când în disfuncția

diastolică fracția de ejeție poate fi - FE > 50%. Severitatea insuficienței cardiace cronice în cadrul examenului clinic obiectiv este greu de apreciat și, în acest sens, examenul - cheie este EcoCG.

4. *Electrocardiografia înregistrată timp de 24 de ore* a fost efectuată după metoda Holter la aparatul Astro-Card (2000) și reprezintă o înscriere permanentă a electrocardiogramei pacientului în timpul diurn și nocturn. Scopul principal al metodei este de a aprecia episoadele de bradiaritmii sau tahiaritmii. Această metodă estimează electrocardiograma înregistrată în derivații toracice bipolare în decursul intervalului de 24 de ore, care permite analiza variabilității ritmului cardiac, anume a domeniului de timp și analiza domeniului de frecvență sau spectral, ambele având valoare echivalentă clinică. Aprecierea indicilor variabilității ritmului cardiac (SDNN) în cadrul electrocardiografiei în decurs de 24 de ore după metoda Holter se califică drept predictor al progresării insuficienței cardiace și a morții subite cardiovasculare.

Metoda ECG Holter permite evaluarea frecvenței contracțiilor cardiace în timp diurn și nocturn, ale tulburărilor de ritm cardiac și conducere (tahiaritmiilor, bradiaritmiilor, extrasistoliilor atriale, supraventriculare, ventriculare, dereglărilor de conductibilitate atrioventriculară, precum și ale semnelor caracteristice ale segmentului ST-T - alternanței undei T, indicelui maximal al intervalului Q-T). În cazuri excepționale monitorizarea ECG se poate folosi pentru aprecierea episoadelor de ischemie a miocardului, inclusiv a celor atipice clinic, dar, totodată, trebuie de accentuat faptul, că analiza modificărilor segmentului ST în cadrul monitorizării se prezintă dificilă.

Indicațiile pentru monitorizarea ECG după metoda Holter sunt următoarele: stările sincopale și presincopale de etiologie necunoscută; sindromul convulsiv în absența unei patologii certe neurologice, care poate agrava bradiaritmiile sau tahiaritmiile postaccusale; simptomele sugestive de aritmie paroxistică cu sau fără stări lipotimice sau sincopale; boala nodului sinusal pentru aprecierea necesității de implant de pace-maker, sindromul QT lung congenital sau dobândit.

5. *Metoda de monitorizare automată a valorilor TA în 24 de ore.*

În studiu la copiii cu hipertensiune arterială a fost folosită 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.

Aprecierea clinică la patul bolnavului a valorilor tensionale s-a efectuat prin metoda

standard de măsurare a TA cu ajutorul sfigmomanometrului. Tensiunea arterială a fost apreciată în poziție de decubit dorsal în stare relaxată a pacientului după 5 minute de repaus. Diagnosticul de hipertensiune arterială la copii și adolescenți este necesar de stabilit pe baza rezultatelor valorilor tensionale primite în cadrul măsurărilor repetate în decurs a câteva zile. Este necesar de menționat, că cea mai efectivă examinare a TA este în starea de liniște sau somn al copilului. Stările de neliniște și agitație a copilului sporesc valorile tensiunii arteriale. Dacă la copil sau la adolescent se înregistrează valori tensionale majorate și suflu sistolic precordial sau posterior, sau în regiunea abdomenului, este necesar de a aprecia TA la femur cu ajutorul sfigmomanometrului sau la gleznă cu ajutorul unui oscilometru sau transductor Doppler pentru a exclude coarctăția de aortă.

Media tensiunii arteriale a fost calculată după formula:

$$[TA_{med} = (TA_{sist} + 2 \times TA_{diast}) / 3, \quad (2.6)$$

unde: TA_{med} – tensiunea arterială medie;

TA_{sist} – tensiunea arterială sistolică;

TA_{diast} – tensiunea arterială diastolică.

Frecvența ritmului cardiac a fost apreciată în poziția orizontală după 5 minute de repaus în timpul înregistrării ECG standard. Dacă valorile TA la copil la măsurările succesive repetate sau în cadrul tensiometriei automate în decurs de 24 de ore, depășesc indicele percentilei 95 după vârstă, masă corporală și sex, atunci este necesar de a evalua investigațiile de indentificare a posibilelor cauze a hipertensiunii arteriale. Valorile tensionale determinate la copii și adolescenți, ce se încadrează în limitele percentilei 90-95 după aceiași parametri necesită monitorizare dinamică și control clinic. Valorile tensionale percentilice, în special pentru percentila 95 pentru tensiunea arterială sistolică și diastolică, elaborate de SEC sunt redate în tabelul 2.10. [87].

Tabelul 2.10. Valorile percentilei 95 pentru tensiunea arterială sistolică și diastolică

Vârsta, ani	Percentila 95, mmHG
< 1 an	110/60
1-5 ani	115/75
6-10 ani	125/85
11-18 ani	140/90

2.3. Metodele biochimice speciale de investigare

Metodele biochimice speciale de investigare aplicate în cercetare au estimat nivelele serice concentraționale ale unor indici biochimici atât la persoanele sănătoase, cât și la bolnavi, și s-au bazat pe anumite nivele concentraționale de limită normale, determinate în mod practic și argumentate științific. Materialul biologic pentru efectuarea diferitor tipuri de analize biochimice în studiul dat a fost sângele. Luând în considerație o mare varietate de componente biochimice care se conțin în sânge, modificările concentraționale diverse ale componentelor lui poate reprezenta fie efectul perturbării unor procese metabolice, fie efectul manifestării unor procese de distrucție celulară prin citoliză în condiții patologice, sau ale unor dereglări ale funcțiilor organelor. Activitatea enzimatică în plasmă sau în ser sangvin reflectă anumite modificări, care pot avea loc la nivelul unor organe sau țesuturi afectate. Astfel, cunoașterea modificărilor cantitative ale diferitor componente biochimice din sânge se impune ca o necesitate pentru caracterizarea biochimică și funcțională a organismului, dinamicul acestor componente constituind criteriile de apreciere și diagnostic.

În mod general, în studiul dat s-a efectuat aprecierea concentrațiilor serice ale unor indici ale peroxidării lipidelor, în special, dozarea dialdehidei malonice, a hidroperoxidilor lipidici; aprecierea proteinelor specifice cordului – troponinei I, dozarea albuminei modificate de ischemie, a mioglobinei; aprecierea statutului antioxidant cu dozarea activității antioxidante totale, precum și aprecierea enzimelor lizozomale (β -glucuronidazei), enzimelor cardiospecifice – LDH, CFK-MB; cercetarea unor indici ai metabolismului lipidic cu determinarea colesterolului total și a fracțiilor lui la bolnavii incluși în studiu.

Ulterior se prezintă metodele biochimice speciale de investigare utilizate în cercetarea clinică:

1. determinare a activității dialdehidei malonice [9, 18];
2. determinare a concentrației antioxidante totale [9, 10, 18];
3. determinare a nivelului seric al hidroperoxidilor lipidici [9, 10, 17];
4. determinarea unui indice a metabolismului glucidic - a fucozei totale [9, 10];
5. determinarea conținutului β -glucuronidazei [9, 10];
6. dozarea colesterolului total și ale fracțiilor lui [9, 10];
7. determinare a activității trigliceridelor [9, 10];
8. determinare a concentrației acidului lactic [9, 10];
9. determinare a activității nivelului seric al mioglobinei [9, 10];
10. determinare a concentrației acizilor sialici [9, 10];
11. determinare a nivelului seric ale albuminei modificate de ischemie [10, 201];

12. dozare serică a acizilor uronici [9, 10];

13. dozare a catecolaminelor în mediile biologice [22].

Cercetările de laborator în studiul dat care au inclus analiza serului sangvin prin metode biochimice speciale s-au efectuat în Laboratorul Central de Cercetări Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”.

Determinarea activității dialdehidei malonice.

Metoda aceasta a fost propusă de autorii Galactionova L., Molcianov A. și alții (1998) [18] în modifi cația propusă de savanții autohtoni [9]. Determinarea activității dialdehidei malonice s-a efectuat după procedeul descris de autorii susnumiți.

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.

Sucesiune operațională: În eprubete de centrifugare se introduc succesiv 0,15 ml de ser sangvin la care se adaugă 0,5 ml de 0,05 μ Tris-HCl bufer cu pH – 7,4, apoi se adaugă 0,5 ml de 0,8% de acid tiobarbituric, tot aici se suplimentează 0,5 ml de 30% de acid tricloracetic. Apoi eprubetele se expun la fierbere în baia cu apă timp de 15 min. Ulterior proba se răcește sub un get de apă rece și se centrifughează la 3000 turații/ min timp de 5 min. Apoi se adaugă 1,500 ml de supernatant în cuvele fotometrice ale spectrofotometrului (SF-46) biochimic și se măsoară absorbția fazei organice superioare la lungimea de undă 535 nm față de control, care de asemenea conține reactivele și 0,05 ml H₂O distilată. Formula de calcul:

$$\text{DAM} = E_{\text{pr}} * 200 \text{ (nmol/l)} \quad (2.7)$$

Determinarea activității antioxidante totale.

Aprecierea activității antioxidante totale (AAT) s-a efectuat după procedeul descris de Galactionova L., Molcianov A.V., Elicianinova S.A., Varșavskii B.I (1998) [18] în modifi cația propusă de Gudumac V. [9, 10].

Principiul metodei: Dozarea activității antioxidante totale (AAT) se bazează pe inhibiția oxidării ascorbat – și fero-induse a prooxidantului tween-80 până la dialdehida malonică.

Mersul metodei: În microcuve de centrifugare se introduce consecutiv 0,05 ml de ser sangvin la care se adaugă 0,5 ml 1% soluție tween – 80, apoi se suplimentează 0,05 ml de 1mμ sol. Fe SO₄ și 0,05 ml de 10 μm soluție acid ascorbinic, se agită și se incubează la 40° C pe 48 de ore. După incubație se adaugă 0,312 ml de 40% soluție acid tricloracetic. Ulterior se agită și se centrifugează la 8000 turații/ min timp de 10 min. După aceasta se ea 0,45 ml de supernatant transparent, se toarnă în eprubete biologice și se adaugă 0,9 ml de 0,25% soluție de acid tiobarbituric. Apoi se fierbe în baia cu apă timp de 15 min. Probele se răcesc și în cuvele

„fotometria” al spectrofotometrului biochimic (SF -46) se ea 1,5 ml de soluție de supernatant și se colorimetrează la lungimea de undă 580 nm în cuve față de controlul care conține numai H₂O distilată. Formula de calcul:

$$AAT = A_m - A_{pr} / A_m \times 100 (\%) \quad (2.8)$$

unde: A_m reprezintă absorbanta probelor martor;

A_{pr} – absorbanta probei de control.

Determinarea hidroperoxizilor lipidici.

În procesul de determinare a hidroperoxizilor lipidici s-a operat după procedeul elaborat de Volcegoriskii I.A., Nalimov A.G. și coautorii (1989) [17] în modificația propusă de Gudumac V. [9,10] Succesiune operațională: în eprubete de centrifugare se toarnă 0,25 ml ser sangvin și apoi 3 ml amestec hexan + izopropanol (1:1) și se agită puternic 5 min. După aceea se centrifughează 5-7 min la 3000 turații/min. Supernatantul se toarnă în eprubete biologice, se adaugă apoi 4 ml amestec hexan + izopropanol (1:2) și 2 ml 0,05 μ HCl (pH – 2.0) pentru separarea fazelor și se agită riguros. Faza hexanolică se înlătură atent, iar la faza hidro-alcoolică se adaugă 1g NaCl praf, se amestecă. După limpezire se măsoară absorbția la spectrofotometru – 46 (SF-46) la lungimea de undă 220, 232, 278 nm față de controlul, care conține numai reactivele. Deoarece această determinare se face în trei tipuri, formula de calcul este:

$$E_{220/ml} = E_{220} \cdot 5/2,5 = E \times 2 (u/c); \quad (2.9)$$

$$E_{232 / ml} = E_{232} \cdot 5/ 2,5= E \times 2 (u/c); \quad (2.10)$$

$$E_{278 /ml} = E_{278} \cdot 5 /2,5 = E \times 2 (u/c). \quad (2.11)$$

Determinarea activității fucozei totale.

Metoda a fost efectuată în modificația propusă de Gudumac V. [9, 10]

Mersul determinării: În eprubete de centrifugare se ea 0,25 ml de ser sangvin. Probele se pun la gheață la $t - 0^\circ\text{C}$. Ulterior se adaugă 0,5 ml soluție de H₂SO₄ (6:1) răcită până la 0°C . Apoi se agită atent menținând eprubetele în baia cu gheață la 0°C . Eprubetele se introduc în baia cu apă clocotită pe 3 min, apoi se răcesc cu apă din robinet. După aceasta adăugăm în probe reagent cisteinic, iar în controlul paralel se adaugă 0,025 ml de H₂O distilată. Se amestecă și se lasă la t° camerei timp de 1 oră. Apoi se măsoară densitatea optică la spectrofotometru la densitatea de 396 nm și 430 nm față de probele martor.

Formula de calcul a fucozei totale (FT):

$$FT = 2950 \times \Delta E_{pr} (\mu\text{mol/l}), \quad (2.12)$$

unde: $\Delta E_{pr} = E_{396} - E_{430}$.

E_{396} – densitatea optică la 396 nm;

E_{430} – densitatea optică la 430 nm.

Determinarea activității β -glucuronidazei.

S-a operat după procedeul elaborat de Fishman (1967), în modifi cația propusă de Gudumac V. [9, 10]. Procedeul se axează pe hidroliza enzimatică a p -nitrofenil – β -D-glucopiranozidului. Produsul reacției – p -nitrofenolul are o colorație galbenă, intensitatea căreia se corelează cu activitatea enzimei și se determină spectrofotometric.

Sucesiune operațională. În godeurile planșetei fotometrice al analizorului imunoenzimatic „Rayto” se măsoară 0,025 ml de ser sangvin, se adaugă 0,05 ml soluție – tampon acetat 0,1 μ , pH 5,0 și 0,05 ml soluție 5 mmol p -nitrofenil – β – D – glucuronid în soluție tampon acetat 0,1 μ , pH-5,0, se agită și se incubează pe 21 ore la t -37°C.

Probele de control se pregătesc în mod similar, însă nu conțin soluția de substrat. După terminarea incubăției reacția se stopează prin adăugarea a 0,200 ml soluție – tampon glicină NaOH 0,4 μ , pH 10,8 și se agită. În probele de control se mai adaugă 0,05 ml soluție de substrat. Se determină densitatea optică la 410 nm contra controlului. Calcularea activității enzimei se efectuează folosind curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de p – nitrofenol și se exprimă în nmol / s la 1 l ser (nmol/s.l), sau folosind formula:

$$\beta - \text{glucuronid} = \Delta E_{pr} \times 156,7 \text{ (nmol/s.l)}. \quad (2.13)$$

Determinarea activității colesterolului.

Sucesiune operațională: În godeurile planșetei fotometrice ale analizorului imunoenzimatic „Rayto” se măsoară 10 μ l de ser sangvin diluat 1:10 la care se suplimentează 200 μ l de reagent. Probele se măsoară față de control care conține 10 μ l H₂O distilată și 200 μ l de reagent. Standardul conține 200 μ l de reagent și 10 μ l de standard diluat 1:10. Probele se incubează pe 5 minute în termostatul „SHAKER” și se măsoară densitatea optică la lungimea de undă 500-550 (492) nm. Formula de calcul:

$$DO_{pr} / DO_{st} \times n, \quad (2.14)$$

unde: DO_{pr} – densitatea optică a probei;

DO_{st} – densitatea optică a standardului $\rightarrow DO_{st} = 0,113$;

n – concentrația standardului $\rightarrow n = 5,17$;

Colesterol = $E_{pr} / 0,113 \times 5,17$.

Determinarea concentrației colesterolului s-a efectuat prin metoda analizei imunoenzimatică folosind test sistemul „Elitech” (Franța) în modifi cația propusă de Gudumac V. [9, 10].

Determinarea activității trigliceridelor.

Sucesiune operațională: în godeurile planșetei fotometrice ale analizorului imunoenzimatic „Rayto” se măsoară 10 μ l de ser sangvin diluat 1:10 la care se suplimentează

200 µl de reagent. Probele se măsoară față de control care conține 10 µl H₂O distilată + 200 µl de reagent. Standardul conține 200 µl de reagent și 10 µl de standard diluat 1:10. Probele se incubează pe 5 minute în termostatul „SHAKER” și se măsoară densitatea optică la lungimea de undă 520-570 nm față de control. Formula de calcul:

$$E_{pr} / E_{st} \times n, \quad (2.15)$$

unde: $n = 2,28 \text{ mmol/l}$,

E_{pr} – extincția probei;

E_{st} – extincția standardului → $Est = 0,274$;

$$\text{Trigliceride} = E_{pr} / 0,274 \times 2,28 \text{ (mmol/l)}. \quad (2.16)$$

Determinarea concentrației trigliceridelor s-a efectuat prin metoda analizei imunoenzimatice prin test sistemul „Elitech” (Franța) în modifi cația propusă de Gudumac V. [9, 10].

Diagnosticul hipercolesterolemiei la copii se bazează pe datele anamne sticului familiar (prezența cardiopatiei ischemice și a concentrațiilor sporite serice a lipidelor în sânge la părinți), precum și în baza modificărilor în lipidogramă determinate la examenări biochimice repetate. Pentru diferențierea hipercolesterolemiei la copiii incluși în studiu a fost folosită clasificarea redată în tabelul 2.11. [115].

Tabelul 2.11. Concentrația hipercolesterolemiei la copii

Interpretarea concentrației colesterolului	Concentrația colesterolului în ser sangvin, mmol/l	Concentrația colesterolului LDL în ser sangvin, mmol/l
Normală	< 5,5	< 4,0
Majorată	5,5-6,9	4,0-5,4
Excesiv majorată	> 6,9	> 5,4

Determinarea acidului lactic.

Mersul determinării: în godeurile planșetei fotometrice ale analizorului imunoenzimatic „Rayto” se măsoară 10 µl de ser sangvin diluat 1:10 (se ea 10 µl de ser + 90 µl H₂O distilată), la care se suplimentează 200 µl de reagent. Probele se măsoară față de control care conține 10 µl H₂O distilată și 200 µl de reagent. Standardul conține 200 µl de reagent + 10 µl de standard diluat 1:10. Probele se incubează 5 minute și se măsoară la lungimea de undă 550 nm față de control. Formula de calcul:

$$E_{pr} / E_{st} \times n, \quad (2.17)$$

unde: $n = 4,44 \text{ mmol/l}$;

E_{st} – extinția standardului $\rightarrow E_{st} = 0,094$;

$$\text{Lactat} = E_{pr} / 0,094 \times 4,44 \text{ (mmol/l)}. \quad (2.18)$$

Determinarea concentrației acidului lactic s-a efectuat prin metoda analizei imunoenzimatică prin test sistemul „Elitech” (Franța) în modifi cația propusă de Gudumac V. [9, 10].

Determinarea mioglobinei.

Mersul determinării: În godeurile plășetei fotometrice ale analizorului imunoenzimatic „Rayto” se măsoară 130 μ l de reagent diluent la care se adaugă 70 μ l de μ yo-reagent și 20 μ l ser sangvin. Probele se măsoară față de controlul care conține 130 μ l de reagent diluent și 70 μ l de μ yo-reagent și 20 μ l de 0,9% NaCl. Ulterior se agită și se măsoară densitatea optică față de H₂O distilată ce constituie E₁. După 5 minute de incubație la t° de 37°C se măsoară E₂.

Formula de calcul:

$$\Delta E_{pr} = (E_2 - E_1) \text{ proba} - (E_2 - E_1) \text{ control} \quad (2.19)$$

$$\text{Mioglobina} = \Delta E_{pr} \cdot 925 \text{ } \mu\text{g/l}. \quad (2.20)$$

Mioglobina s-a determinat prin metoda standard al setului „mioglobină” al firmei DAC-Spectro Med în modifi cația propusă de Gudumac V. [9, 10].

Determinarea acizilor sialici.

S-a operat după procedeul elaborat de Colb V., Camișnicov V., în modifi cația propusă de Gudumac V. [9, 10].

Mersul determinării: Procedeul constă în următoarea tehnică operațională: la 0,1 ml de ser sangvin se adaugă 1,9 ml soluție acid trichloracetic, se agită eprubeta, hidrolizatului se fierbe 7 min la baia cu apă, după ce se răcește se filtrează printr-o hartie de filtru. Ulterior la 0,5 ml de supernatant (ce corespunde 0,025 ml de ser sangvin) se adaugă 0,5 ml H₂O distilată. Pentru proba de control se ia 0,1 ml de H₂O distilată, apoi în fiecare eprubetă se adaugă câte 1,0 ml de soluție de rezorcină, se agită și se fierbe în baia cu apă timp de 15 min, după ce probele se răcesc și se adaugă câte 3,0 ml de butilacetat cu scop de extracție. Eprubetele se agită și se lasă pe durata de 15 min pentru separarea fazelor. Faza de sus se extrage și se colorimetrează cu filtrul verde, care are lungimea de undă 575-590 nm în cuve cu volumul de 5 mm. Proba se măsoară contra controlului. Calculul se face după curba de calibrare care este construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard de acid N-acetilneiraminic. Din fiecare concentrație de soluție de lucru din standard se adaugă 0,1 ml în eprubetă la care se adaugă 0,9 ml H₂O distilată, la care mai apoi se suplimentează a câte 1,0 ml de soluție de rezorcină după aceasta standardele se prelucrează analogic probelor.

Determinarea albuminei modificate de ischemie.

S-a operat după procedeul elaborat de Litus E. și coautorii (2008) în modifi cația propusă

de Gudumac V. [10, 175]. Metoda se bazează pe testul de dozare a capacității de legare a Co^{2+} în serul sangvin. Albumina modificată de ischemie este un nou marker al ischemiei miocardului. Albumina modificată de ischemie posedă o capacitate de legare a 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 Co^{2+} - ditiotrietol.

Soluția reactivă are următoarea compoziție: soluție de clorură de cobalt 0,50-0,75 mmol (concentrația finală 0,17-0,25 mmol), ditiotrietol 10-20 mmol/l (concentrația finală 3,0-6,0 mmol/l), HEPES 10-25 mmol/l (concentrația finală 3,0-8,0 mmol/l), clorură de natriu 140-150 mmol/l (concentrația finală 45-50 mmol/l) și gheptanol 0,3-1,0 mmol/l (concentrația finală 0,1-0,3 mmol/l). Reactivul se pregătește pe soluția tampon HEPES cu scop de stabilizare a grupelor de tiol (-SH) ditiotrietol și pentru stabilizare a complexului colorat Co^{2+} – ditiotrietol și majorarea intensității lui. Amestecul reactiv este suplimentat cu gheptanol cu scop de a preveni formarea spumei la pipetarea serului și a reagenților. Metoda se bazează pe depistarea Co^{2+} care nu este legat de proteinele serice (preponderent albumina) formează un complex colorat cu ditiotrietolul (DTT). Capacitatea serului de legare a Co^{2+} se exprimă în mmol de Co^{2+} /l.

Mersul determinării: În calitate de material biologic se folosește ser sangvin, lichid cefalorahidian, lichid folicular, care se prepară la temperatura camerei prin agitare continuă în decurs de 5 minute cu soluție 0,50 - 0,75 mmol de clorură de cobalt (concentrația finală 0,17-0,25 mmol). Apoi se adaugă amestec reactiv care conține 10 - 20 mmol ditiotrietol 10-20 mmol/l (concentrația finală 3,0-6,0 mmol/l), HEPES 10- 25 mmol/l (concentrația finală 3,0-8,0 mmol/l), clorură de natriu 140-150 mmol/l (concentrația finală 45 - 50 mmol/l) și gheptanol 0,3-1,0 mmol/l (concentrația finală 0,1- 0,3 mmol/l). Amestecul obținut se agită 2 minute și se măsoară captarea complexului colorat la lungimea de undă 485 nm.

Proba de control se pregătește ca și cea experimentală, numai că soluția de reagenți nu conține ditiotrietol. Proba oarbă (proba zero) se pregătește ca și proba de control, numai că materialul biologic se înlocuiește cu soluția de reagenți ce nu conține ditiotrietol.

Formula de calcul:

$$\text{Capacitatea de legare a albuminei cu CO (mmol/l)} = C \cdot [(\text{DO}_1 - \text{DO}_0) - (\text{DO}_{\text{exp}} - \text{DO}_c)], \quad (2.21)$$

unde: DO_{prl} – densitatea optică a probei libere,

DO_{pro} – densitatea optică a probei oarbe,

DO_{prexp} – densitatea optică a probei experimentale,

DO_{prc} – densitatea optică a probei de control,

C – coeficientul de calcul (mmol/l), care se apreciază pe baza diluției soluției standard de clorură de cobalt în limitele 0,1-1,0 mmol/l.

Dozarea acizilor uronici.

Mersul determinării: În eprubete biologice se introduce 0,030 ml de ser sangvin și 0,25 ml de H₂O distilată, 1,5 ml de 0,025 μ soluție tetraborat de sodiu preparat pe acid sulfuric concentrat. Proba se amestecă și se introduce în baia de apă clocotindă pe 15 min. După răcire se adaugă 0,1 ml soluție de carbazol 0,125% în metanol și din nou se introduce în baia de apă clocotindă pe 15 min. Proba se răcește și se determină densitatea optică la lungimea de undă (λ) - 490 nm față de proba martor care se montează la fel, cu excepția, că după prima fierbere în baia de apă în soluția martor se substituie soluția de carbazol cu 0,1 ml de H₂O distilată. Calcularea cantității acizilor uronici se efectuează conform curbei etalon, care se efectuează cu ajutorul glucuronolactonei. Densitatea optică la λ - (lungimea de undă) - 490 nm în cuve de 2 mm. S-a operat după procedeul modificat de Gudumac V. [9, 10].

Metoda standardizată și unificată fluorimetrică – metodă folosită în studiul dat pentru estimarea modificărilor hormonale ale sistemului simpato-adrenal cu aprecierea concentrației epinefrinei (adrenalinei) și norepinefrinei (noradrenalinei) în mediile biologice (ser sangvin, urină).

2.4. Metode de determinare a concentrației hormonilor

Dozarea catecolaminelor în mediile biologice.

Pentru estimarea modificărilor hormonale ale sistemului simpato-adrenergic cu aprecierea concentrației epinefrinei (adrenalinei) și norepinefrinei (noradrenalinei) în mediile biologice (ser sangvin, urină) s-a utilizat metoda standardizată și unificată fluorimetrică [22].

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 kalium în ascorbinatul alcalin pentru diferențierea catecolaminelor se folosește un nivel divers de fluorescență la pH diferit și lungimi de undă diferențiate pentru agitatea maximă și fluorescență.

Pentru a obține rezultate veridice cu privire la concentrațiile catecolaminelor în mediile biologice sunt necesare anumite recomandări dietetice și anume: din alimentația pacientului cu 2-3 zile înainte se exclud produsele - bananele, ananasul, cașcavalul, ceaiul tare, cafeaua, toate substanțele medicamentoase. Totodată, pacientului i se anulează investigațiile instrumentale și cele invazive în ziua de colectare a materialului biologic. Regula de colectare a materialului constă în următoarele: se examinează urina colectată în 24 ore, precum și porționat (pentru

ultima e necesar de cunoscut timpul exact când a fost colectată și cantitatea).

Regula de colectare a materialului și metoda de determinare: pentru determinarea catecolaminelor în sânge se colectează 10-15 ml de sânge în eprubetă cu conservant (2 ml soluție fiziologică + 250 mg trilon B + 1 picătură heparină) și se păstrează în gheață. Sângele se centrifughează 15 minute, se izolează plasma cu pipeta într-o eprubetă separată din plastic și se determină cantitatea, apoi se adaugă o cantitate similară de 8% HClO₄ la fiecare probă, se amestecă și se pune în frigider pentru 30 de minute. După 30 de minute conținutul se elimină din frigider, se adaugă a câte 5 ml de soluție de 8% HClO₄ la fiecare probă, se centrifughează, și se toarnă în alte eprubete din plastic, sedimentul nu se întrebuițează. Ulterior se centrifughează la pH 3-4 cu ajutorul soluției de 5NK₂CO₃, se face spumă, se centrifughează 15 minute, între timp se pregătesc eprubete din plastic, în fiecare se pune a câte 1 gr de oxid de aluminiu trilon B, nu se adaugă TK, deoarece el se conține în conservantul pH. Ulterior mediul se aduce până la pH-8,4 cu NH₄ OH și se centrifughează 15 minute, după care urmează procedeele descrise ulterior.

Pentru determinarea catecolaminelor în urină se i-a un vas gradat pentru colectarea urinei și se adaugă conservant 2N H₂SO₄, în proporție de 10 ml acid la 100 ml, se colectează urina timp de 24 ore într-un vas întunecat, care se păstrează la loc răcoros. Urina acidă poate fi păstrată în frigider 2-3 zile. Procedul constă în următoarele: se toarnă 1,75 ml de urină într-o eprubetă de plastic, se măsoară și se înregistrează diureza, se adaugă 1 gr de oxid de aluminiu după Brocman, se adaugă 250 mg trilon B, se aduce pH- 8,4 NH₄OH și se centrifughează 15 minute. Sângele și urina aduse la pH-8,4 se centrifughează 15 minute, se toarnă diluția, sedimentul se spală cu apă de amoniu de 2 ori câte 10 ml, apoi iarăși se centrifughează, diluția se aruncă, analogic se spală și a doua oară. Ulterior se centrifughează diluția cu soluție de 0,25N acid acetic de 2 ori a câte 15 minute. Diluatul se toarnă în eprubetele numerotate și se amplasează pentru examinările ulterioare la 20°, dacă este necesar de a utiliza în aceeași zi se centrifughează proba 5 minute. Se pregătește stativ cu eprubete necesare pentru o investigație (1 – adrenalină probă, 2 – adrenalină probă de control, 3 – noradrenalină probă, 4 – noradrenalină probă de control). Adrenalina se toarnă în tampon cu pH 4,2 și noradrenalina cu pH 6,2 a câte 1 ml și diluatul a câte 1 ml în fiecare probă.

Metode de analiză imunoenzimatică.

Prin metodele de analiză imunoenzimatică aplicate în studiu s-a determinat concentrația TnI în serul sangvin folosind test-sistemul *Status Firs* TnI [26]. 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. Troponina reflectă tabloul modificărilor în mușchiul cardiac.

Principiul metodei. Metoda de detectare a TnI în planșetele diagnostice *Status Firs* TnI – este o metodă de cromatografie de fază solidă (anticorpii TnI biotinizați/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 - conțin reagenții necesari pentru realizarea analizei: anticorpi conjugați monoclonali anti TnI, anticorpi anti TnI biotin conjugați policlonali și streptavidin [27].

De asemenea, prin analize imunoenzimatică s-a determinat concentrația colesterolului, trigliceridelor și ale acidului lactic care s-a efectuat utilizând test-sistemul „Elitech” (Franța).

2.5. Metodele de procesare statistică

În scopul procesării statistice a materialului au fost elaborate fișe speciale, unde erau codificate datele anamnezei, rezultatele examenului clinic, a explorărilor paraclinice și a examenului 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.

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” (χ^2).

Testul χ^2 (chi pătrat)

În cazul variabilelor calitative pentru a calcula diferența semnificativă între două activități (probe) exprimate în procente sau pentru a stabili dacă există o anumită concordanță sau discordanță între frecvențele așteptate teoretice și cele observate empirice sau de altfel legătura existentă sau inexistentă între o repartiție teoretică și o repartiție experimentală se folosește indicele χ^2 , propus pentru prima dată de Halmert și Pearson [11, 12]. Testul χ^2 este un test non-parametric. Testul χ^2 a fost utilizat pentru date măsurate pe scala nominală și de intervale. A fost utilizat pentru mai mult de două eșantioane. Există diferite tipuri de teste χ^2 , scopul fiecăruia fiind să verifice diverse ipoteze particulare. Testele folosite în studiul dat au fost:

- test χ^2 pentru un singur eșantion (s-a considerat ipoteză nulă atunci, când setul de

date prezenta diferențe între categorii; ipoteză alternativă: setul de date nu prezintă diferențe între categorii).

- test χ^2 pentru două eșantioane: (s-a considerat ipoteză nulă - când cele două eșantioane fac parte din același lot; ipoteză alternativă - cele două eșantioane nu fac parte din același lot).

- test χ^2 pentru trei sau mai multe eșantioane: (ipoteză nulă - nici un eșantion nu este semnificativ diferit de celălalt; ipoteză alternativă - cel puțin un eșantion este semnificativ diferit de celălalte) [11, 12].

Testul χ^2 pentru un eșantion permite determinarea existenței unei distribuții în interiorul setului de date. Testul χ^2 pentru două eșantioane permite depistarea diferențelor dintre cele două eșantioane, se pot folosi eșantioane cu datele nominale care nu sunt neapărat normal distribuite. Testul χ^2 pentru trei sau mai multe eșantioane permite descărcarea diferențelor dintre eșantioane și reprezintă un test nonparametric ANOVA (*Analysis of Variance*). Testul ANOVA parametric echivalent s-a aplicat statisticii f [11, 12].

$$\text{Formula de calcul: } \chi^2 = \sum \frac{(FT-FO)^2}{FO} \quad (2.22)$$

în care χ^2 - testul chi pătrat;

FT – frecvențele teoretice obținute prin calcul;

FO – frecvențele observate sau frecvențele eșantionului cu care s-a lucrat.

Valoarea lui χ^2 , obținută pe baza formulei de mai sus, se numește valoarea lui „ χ^2 calculat”. Pentru a putea stabili dacă între distribuția colectivității generale și cea a eșantionului observat de noi este sau nu o diferență semnificativă din punct de vedere statistic, s-a procedat cu folosirea comparației cu ajutorul testului t – de valoarea lui „ χ^2 tabelar” cu ajutorul tabelelor de contingență, ținând cont de gradul de libertate și pragul de semnificație stabili, cu care dorim să garantăm semnificația sau lipsa de semnificație dintre cele două distribuții ale frecvenței. Gradul de libertate în tabelul testului χ^2 reprezintă produsul dintre numărul rândurilor tabelului în care s-au introdus distribuțiile de frecvență minus 1 și numărul coloanelor acestui tabel minus 1:

$$GL = (nr\ R - 1) - (nr\ C - 1). \quad (2.23)$$

Pentru ca rezultatele testului χ^2 să fie sigure au fost îndeplinite următoarele condiții:

1. Datele care au fost prelucrate au fost grupate pe categorii.
2. În materialul analizat a fost necesară existența a cel puțin două categorii.
3. Rezultatele pentru 2 categorii s-au calculat pentru construirea tabelelor de contingență.
4. Frecvențele așteptate s-au prezentat mai mari decât 1.

5. În cazul unde au fost doar două categorii, frecvențele așteptate au fost mai mari decât 5. În cazul mai multor categorii, frecvențele așteptate mai mici decât 5 nu au depășit 20% din celulele tabelului de contingență. Eșantioanele analizate au fost independente [11, 12].

Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat criteriul t Student [11, 12]. În analiza semnificației diferenței dintre medii se ia în considerare variația și ponderea cazurilor de observație în funcție de numărul acestora. A fost calculată semnificația a diferenței dintre două valori medii sau două probabilități, obținute pe eșantioane. S-a procedat în felul următor: a fost calculată valoarea lui t, raportând diferența dintre cele două medii la eroarea sa:

$$t_{\text{calculat}} = \pm \frac{D}{\sigma D} = \frac{|\bar{X}_1| - |\bar{X}_2|}{\sqrt{ES_1^2 + ES_2^2}} \quad (2.24)$$

$$t_{\text{calculat}} = \pm \frac{D}{\sigma D} = \frac{|P_1| - |P_2|}{\sqrt{ES_1^2 + ES_2^2}} \quad (2.25)$$

în care t-testul de semnificație;

D – diferențe dintre valorile medii sau procentuale;

σD – eroarea diferenței;

$|\bar{X}_1|$ și $|\bar{X}_2|$ - valorile medii comparate;

p1 și p2 – valorile relative comparate;

ES_1^2 și ES_2^2 - eroarea standard, corespunzător fiecărei valori.

Ulterior a fost stabilită valoarea lui „t tabelar” în felul următor: atunci, când numărul frecvențelor celor două eșantioane depășea suma de 120, atunci valoarea lui „t tabelar” se considera 1,96 pentru un p = 0,05 (5%); 2,58 pentru un p = 0,01 (1%), sau 3,29 pentru un p=0,001 (0,1%). Interpretarea datelor s-a efectuat în felul următor, în cazul dacă numărul însumat de frecvențe a celor două eșantioane ce se compară a fost mai mic de 120 de frecvențe, atunci valoarea lui „t tabelar” s-a verificat în tabela testului t în gradul de libertate dat de numărul însumat de frecvențe minus 2:

$$(n_1+n_2) - 2 \quad (2.26)$$

În cazul în care valoarea lui „t calculat” s-a constatat mai mare decât valoarea lui „t tabelar”, atunci diferența între cele două valori medii sau între cele două probabilități s-a considerat semnificativă din punct de vedere statistic. În procesarea datelor în cazurile în care

valoarea lui „t calculat” a fost mai mică decât valoarea lui „t tabelar”, atunci diferența dintre cele două medii sau dintre cele două probabilități, s-a considerat ne semnificativă din punct de vedere statistic. Testarea dinamicii parametrilor de grup s-a efectuat prin testul T criteriu de selecții coerente [11,12].

Pentru estimarea diferențelor semnificative în valorile ponderilor probelor pozitive a două grupe s-a utilizat criteriul U-Fischer [11, 12]. Prin utilizarea testului „F” Fischer-Snedecor s-au luat în considerare variantele de eșantionaj (s) prin următoarele formule de calcul [11, 12] :

$$S_1^2 = \frac{\sum x_1^2 - \frac{(\sum x_1)^2}{n_1}}{n_1 - 1} \quad \text{și} \quad (2.27)$$

$$S_2^2 = \frac{\sum x_2^2 - \frac{(\sum x_2)^2}{n_2}}{n_2 - 1}, \quad (2.28)$$

$$F = \frac{S_1^2}{S_2^2} \quad (2.29)$$

Valoarea obținută a testului Fischer-Snedecor a fost comparată cu cea tabelară (din tabelul respectiv) [11, 12]. Dacă valoarea calculată a fost mai mare decât cea tabelară, ipoteza nulă s-a respins, prin urmare a existat diferență semnificativă statistică între varianta în jurul celor două medii comparate.

Așadar, finalizând capitolul 2 este necesar de accentuat, că în scopul realizării obiectivului general al lucrării date, a fost necesar de selectat un anumit material de observație clinică pentru care a fost realizat un studiu prospectiv. Pentru exercitarea unei cercetări efective, acest material clinic a fost divizat în două grupe, ca material nemijlocit de observație clinică – pacienții cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale și bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică secundară miocarditelor acute în număr de 113 persoane, precum și material suplimentar de observație clinică care a inclus copii fără semne de insuficiență cardiacă cronică, adică condiționat sănătoși în număr de 85 copii. În acest subcapitol a fost elucidată caracteristica materialului nemijlocit de observație clinică cu evaluarea complexă într-un studiu amplu a celor 113 bolnavi, care a avut drept scop stabilirea diagnosticului de insuficiență cardiacă cronică printr-o serie de metode clinice, instrumentale și de laborator, și a celui diferențiat între două patologii – miocardite și hipertensiune arterială pentru determinarea cauzelor disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți.

2.6. Concluzii la capitolul 2

În baza stipulărilor efectuate în capitolului 2 al studiului putem face următoarele concluzii:

1. Diagnosticul de insuficiență cardiacă cronică și cel diferențiat între două patologii – miocardite și hipertensiune arterială a fost stabilit printr-o serie de metode clinice, instrumentale și de laborator pentru determinarea cauzelor disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți.

2. Miocardită acută a fost confirmată prin date clinice: atenuarea zgomotelor cardiace, apariția suflurilor sistolice de insuficiență valvulară mitrală de gradul I-II, insuficiență a valvei arterei pulmonare de gradul I-II, insuficiență a valvei tricuspide de gradul I-II sau a unor tulburări de ritm cardiac gen tahicardie sinusală, bradicardie sinusală, bătăi extrasistolice, șoc apexian deplasat lateral, raluri bronhoalveolare bazale la examenul clinic auscultativ cardiopulmonar, manifestări de insuficiență cardiacă distinse conform clasamentului NYHA – (dispnee, fatigabilitate, palpitații cardiace).

3. Diagnosticul paraclinic al disfuncțiilor cronice ale miocardului secundare miocarditelor s-a bazat pe explorări instrumentale: (1) ECG – determinarea tulburărilor de ritm cardiac din centrele de automatism și ale celor ectopice, modificări ale proceselor de repolarizare ale miocardului ventriculului stâng (în special a segmentului ST și a undei T, prelungirea duratei sistolei electrice ventriculare – a intervalului QT); (2) EchoCG – modificarea indicilor hemodinamici prin alterări ale funcției sistolice ale miocardului, dilatarea compartimentelor stângi și/sau drepte ale inimii, îndurație aortică, mitrală, tricupidă sau a valvei arterei pulmonare); (3) tabloul radiologic cardiopulmonar care a prezentat o cardiomegalie confirmată prin aprecierea indicelui cardiotoracic ($ICT \geq 0,50$); (4) în baza investigațiilor de laborator – testelor biochimice cu aprecierea Troponinei I, mioglobinei, albuminei modificate de ischemie, proteinei C reactive, acizilor sialici, testelor speciale enzimatică cu determinarea enzimelor cardiospecifice în serul sangvin – CFK-MB, LDH, ASAT), ale hidroperoxidilor lipidici, precum și a enzimelor citoplasmatică.

4. Analiza factorilor de risc în grupul general de studiu al bolnavilor cu hipertensiune arterială a determinat sedentarismul, deficiențe alimentare, este important și impactul stresului cronic familial și social, după care urmează într-un procentaj mai mic consumul de alcool în familie, fumatul activ și pasiv al adolescenților. Antecedentele eredo-colaterale de hipertensiune arterială la rudele de generația I și II au fost înregistrate prin diagnosticul de hipertensiune arterială în 36,02% cazuri, iar în lotul IV ereditatea era marcată de obezitate (38,6%) și diabet zaharat (34,6%).

5. Diagnosticul de HTA în lotul general de studiu la adolescenți a fost stabilit în baza vârstei, dezvoltării fizice constituționale, masei corporale, anamneșticului familial agravat, datelor clinice obiective – aprecierii supravalorilor tensionale determinate în cadrul tensiometriei repetate dinamice, precum și în baza datelor echocardiografice cu aprecierea tuturor parametrilor hemodinamici, inclusiv ale diametrelor cavităților inimii, volumelor intracavitare (VTD VS, VTS VS), semnelor de hipertrofie ale miocardului VS, grosimii pereților VS, funcției globale ale inimii. Simptomatologia clinică a bolnavilor cu HTA a fost predominantă de acuze ca cefalee, vertijii, bufeuri de căldură, cardialgii, grețuri, lipotimii.

6. Insuficiența cardiacă cronică secundară miocarditelor se estimează la copiii cu vârsta medie de $6,75 \pm 0,7$ ani, iar hipertensiunea arterială complicată cu insuficiență cardiacă cronică – la cei cu vârsta medie de $14,5 \pm 0,2$ ani (la adolescenți), ceea ce impune un diagnostic specific corect inițiat în funcție de parametrii biologici pentru alegerea unui tratament adecvat.

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

Una din primele sarcini necesară de a fi studiată a fost estimarea particularităților manifestărilor clinico-fiziologice și a factorilor de risc la copii și adolescenți cu disfuncții cronice ale miocardului.

În studiul dat o importanță majoră s-a atribuit recunoașterii obiective a stării generale inițiale a bolnavilor încadrați în cele două forme clinice. În continuare se prezintă caracteristica generală inițială a bolnavilor prin divizarea lor după starea generală la internare. Este necesar de constatat, că starea generală a bolnavilor a fost calificată conform simptomatologiei clinice, la baza cărei se află clasamentul NYHA (*New York Heart Association – Asociația cardiologică din New York*), scopul divizării constă în identificarea formei clinice a ICC și a unei strategii corecte de diagnostic și tratament. Așadar, pentru a distinge formele clinice ale sindromului de ICC la copii și adolescenți în cercetarea dată ne-am axat pe clasamentul NYHA al insuficienței cardiace, care include patru clase funcționale de ICC, esența cărora se declină în felul următor: în clasa funcțională *NYHA I* se încadrează pacienții care nu au o limitare funcțională și așa simptome ca dispnee, palpitații cardiace, fatigabilitate pot apărea doar la eforturi fizice exagerate; în clasa funcțională *NYHA II* – se includ pacienții la care simptomele enumerate mai sus pot apărea la eforturi fizice moderate cu documentarea semnelor de disfuncție a miocardului VS în cadrul explorărilor instrumentale; în clasa funcțională *NYHA III* – se încadrează bolnavii, care prezintă semne clinice de dispnee, fatigabilitate, palpitații cardiace la efort fizic minim cu înregistrarea semnelor sugestive pentru disfuncția miocardului VS în cadrul examenului ecocardiografic; în clasa funcțională *NYHA IV* – se includ pacienții, care prezintă semne clinice de dispnee, fatigabilitate, palpitații cardiace în repaus, cu limitare funcțională severă și simptome obiective de disfuncție cronică a miocardului VS, documentată prin explorări instrumentale.

Este necesar de menționat, că acest clasament nu poate fi folosit în abordarea și stabilirea diagnosticului de ICC la copiii nou-născuți, sugari și cei de vârstă fragedă (0 - 3 ani). Reieșind din aceste considerente, în studiul dat vârsta bolnavilor cu miocardite și hipertensiune arterială depășește 6 ani. Categoria de vârstă a facilitat aprecierea adecvată a formei clinice de ICC și alegerea unei strategii corecte de diagnostic și tratament.

În continuare se prezintă caracteristica generală inițială a bolnavilor din cele 4 loturi conform simptomatologiei clinice calificate după NYHA. Repartiția pacienților cu disfuncții cronice ale miocardului, dezvoltate pe fonul insuficienței cardiace cronice secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale după NYHA este prezentată în tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Repartiția bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor și HTA după clasa funcțională de insuficiență cardiacă NYHA

Lotul de studiu / frecvență	Pacienții total investigați	Inclusiv după NYHA							
		NYHA I		NYHA II		NYHA III		NYHA IV	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
I (MA)	35	4	11,4	31	88,6	0	0	0	0
II(MA)	26	1	3,8	25	96,2	0	0	0	0
III(HTA)	26	3	11,5	22	84,6	1	3,8	0	0
IV(HTA)	26	5	19,2	21	80,8	0	0	0	0
Total	113	13	11,5	99	87,7	1	3,8	0	0

Analizând datele din tabelul 3.1. constatăm, că inițial starea generală a pacienților pe loturi, conform clasei funcționale de IC este manifestată în felul următor:

la pacienții investigați cu miocardite în:

- lotul I de studiu (bolnavii cu miocardite) – s-a apreciat clasa funcțională NYHA I în 11,4% cazuri, iar în 88,6% cazuri – clasa funcțională NYHA II și nu au fost depistate cazuri cu ICC încadrate în clasa funcțională III și IV NYHA;
- lotul II de cercetare (bolnavii cu miocardite) – în 3,8% cazuri s-a determinat clasa funcțională NYHA I, în 96,2% cazuri – NYHA II, iar în clasele funcționale avansate de insuficiență cardiacă nu au fost depistate cazuri clinice.

Repartiția clasei funcționale de ICC la pacienții examinați cu hipertensiune arterială a fost următoarea:

- lotul III de studiu (bolnavii cu hipertensiune arterială) – clasa funcțională NYHA I a fost depistată în 11,5% cazuri, clasa funcțională NYHA II – în 84,6% cazuri, clasa funcțională NYHA III – în 3,8% cazuri, iar în clasa funcțională NYHA IV nu s-a înregistrat nici un caz clinic;
- lotul IV de cercetare (bolnavii cu hipertensiune arterială) – în 19,2% cazuri s-a apreciat clasa funcțională NYHA I, în 80,8% cazuri - clasa funcțională NYHA II, iar cazuri clinice de insuficiență cardiacă severă nu s-au determinat.

Evaluarea datelor menționate mai sus permite a conchide faptul, că din totalul pacienților celor 4 loturi ale materialului nemijlocit de observație clinică, clasa funcțională de ICC NYHA

II, simptomele căreia se manifestă la eforturi fizice moderate, în medie deține cea mai mare pondere, nivelul căreia constituie 87,7%, iar în funcție de nozologie clasa funcțională NYHA II predomină în lotul II a bolnavilor cu miocardită acută complicată cu insuficiență cardiacă cronică în 96,2% cazuri.

După efectuarea caracteristicii indicilor clinico-statutari a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică un loc de seamă îl deține divizarea bolnavilor după starea lor clinică. Conform datelor prezentate la momentul internării a bolnavilor în staționar din eșantionul general, care a încadrat acele două grupe de pacienți cu ICC secundară miocarditelor și hipertensiunii arteriale, ce constituie un număr de 113 bolnavi, starea clinică a pacienților a fost divizată în trei tipuri: (1) stare clinică grav-medie, (2) stare clinică generală gravă; (3) stare clinică foarte gravă.

În continuare, se propune repartizarea acestor bolnavi în funcție de starea clinică, unde va fi expusă informația, privind numărul absolut și ponderea pacienților pentru fiecare stare clinică la momentul internării (tabelul 3.2., figura 3.1.).

Tabelul 3.2. Caracteristica stării clinice generale a bolnavilor

Starea clinică	Bolnavii internați	
	numărul absolut, pacienți	ponderea, %
1. Grav-medie	33	29,2
2. Gravă	62	54,9
3. Foarte gravă	18	15,9
Total	113	100

Analizând informația din estimările tabelare și grafice anterioare putem constata, că conform datelor prezentate la momentul internării bolnavilor în staționar din eșantionul general de 113 pacienți s-a determinat: stare grav-medie – la 33 de pacienți sau în 29,2% cazuri; stare generală gravă – la 62 de bolnavi ce constituie 54,9% cazuri; stare foarte gravă – la 18 pacienți (15,9%) cazuri din totalul pacienților internați. După cum observăm, stare gravă și foarte gravă în eșantionul general de studiu s-a înregistrat în 70,8% (54,9% + 15,9%) cazuri.

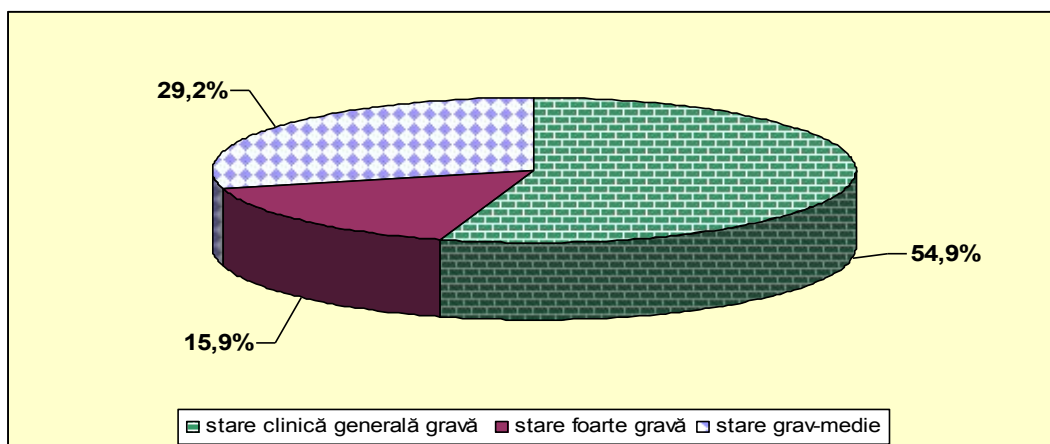


Fig. 3.1. Ponderea bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică la internare după starea clinică

Conform analizei antecedentelor personale patologice ale celor 113 copii am constatat, că în grupul general al bolnavilor cu ICC secundară miocarditelor se urmăresc și alte patologii (tabelul 3.3).

Așadar, în anamneză la cei 61 de pacienți cu forma I clinică s-au determinat următoarele patologii, care au fost observate în urma primei investigații: viroze (4 și mai multe ori pe an) – la 42 pacienți (68,9%) cazuri; amigdalite cronice – la 13 copii (21,3%) cazuri; carie cronică dentară – la 6 copii (10%) cazuri; bronhopneumonie – la 24 copii (39%) cazuri; imunodeficiențe secundare – la 16 copii (26,2%) cazuri.

La bolnavii cu miocardite au fost constatate și bolile asociate ale aparatului digestiv ca pancreatita reactivă, gastroduodenita și maladiile sistemului reno-urinar – infecții de tract urinar. Debutul manifestărilor clinice ale sindromului de ICC până la adresarea bolnavilor în clinică în cazul miocarditelor s-a încadrat în intervalul 21 zile – 1,5 luni.

Modalitatea depistării hipertensiunii arteriale la bolnavii din forma II clinică a fost următoarea: (1) determinarea valorilor sporite ale tensiunii arteriale înregistrate în timpul controlului profilactic; (2) aprecierii supravalorilor tensionale în urma adresării la medic cu alte patologii; (3) constatarea hipertensiunii arteriale la bolnavii din grupul II de studiu în urma internării prin intermediul serviciului de urgență cu prezentarea acuzelor de tip bufeuri de căldură, stări de vertijii, cefalee, lipotimie, cardialgii, senzații de sufocare și dispnee cu constatarea valorilor majorate ale tensiunii arteriale.

Tabelul 3.3. Repartizarea patologiilor asociate în grupul bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică secundară miocarditelor

Grupa Clinică	Loturile	Numărul pacienților	Patologiile asociate		
			forma patologică	inclusiv	
				numărul pacienților	ponderea, %
miocardite	I - 35 II - 26	62	în anamneză au fost prezente		
			viroze	42	68,9
			amigdalite cronice	13	21,3
			carie cronică dentară	6	9,8
			bronhopneumonie	24	39,3
imunodeficiențe secundare	16	26,2			

În general, estimând modalitățile sus numite de depistare a hipertensiunii arteriale la bolnavii din grupul II de studiu repartiția a fost următoarea:

- în cadrul primei modalități de depistare s-au urmărit 5 copii ($9,61\% = 5/52 \cdot 100$);
- în cadrul celei de a doua modalități s-au urmărit 13 copii ($25\% = 13/52 \cdot 100$);
- în cadrul modalității a treia de depistare s-au urmărit 9 copii ($17,3\% = 9/52 \cdot 100$).

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.

În scopul diferențierii particularităților clinice a bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului vom efectua compararea indicilor clinici între cele două grupuri (miocardite și hipertensiune arterială) pentru a constata diferențele statistic concludente. În continuare vom elucida prezentările comparative ale indicilor clinici în ambele grupuri în tabelul 3.4.

După cum observăm din tabelul 3.4., cele mai frecvent întâlnite simptome la bolnavii cu miocardite sunt: atenuarea zgomotelor cordului – înregistrate la 59 de bolnavi sau în 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 3.4. 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

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.

Este necesar de menționat, că este utilă o analiză suplimentară a grupei a II-a clinice, reprezentată de copiii adolescenți, care are o semnificație clinică majoră. În continuare se prezintă caracteristica cu privire la informația obținută din evaluarea antecedentelor personale ale pacienților lotului III și lotului IV cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale.

Evaluarea antecedentelor personale ale copiilor cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale a notat importanța urmării factorilor de risc, ale

datelor anamnezei eredo-colaterale. Dintre factorii de risc pentru realizarea HTA au fost remarcați următorii:

✓ sedentarismul și anume – neglijența efectuării gimnasticii matinale în ambele loturi de studiu: s-a determinat în lotul III de studiu la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale – la 20 de persoane sau în 76,9% cazuri, iar în lotul IV de studiu cu aceeași nozologie – la 16 persoane sau în 65,4% cazuri respectiv;

✓ preferințele de utilizare a timpului liber în fața calculatorului, televizorului mai mult de 2 ore pe zi s-a apreciat în lotul III – la 22 bolnavi sau în 84,6%, iar în lotul IV – la 24 bolnavi (92,3% cazuri).

Este de menționat, că în urma analizei efectuate ale antecedentelor bolnavilor celor două loturi cu HTA s-a constatat, că o importanță majoră semnifică cultura alimentației în familie, care se traduce prin alimentația incorectă cu încălcarea regimului alimentar corespunzător vârstei copilului și acest fenomen conduce indirect la patologiile analizate. După un studiu efectuat cu privire la formele de deficiențe alimentare s-a stabilit, că în ambele loturi cultura de alimentație în familie a fost joasă, care a determinat următoarele neglijențe alimentare din partea bolnavilor (tabelul 3.5.).

Tabelul 3.5. Formele de deficiențe alimentare la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale

Formele de neglijențe alimentare	Bolnavii cu HTA				p
	lotul III de studiu n-26		lotul IV de studiu n-26		
	numărul absolut	ponderea, % / cazuri	numărul absolut	ponderea, % / cazuri	
1.Preferință a produselor de <i>fast-food</i>	17	65,4	15	57,7	>0,05
2.Consumarea grăsimilor de origine animalieră versus celor vegetale în alimentație	11	42,3	20	76,9	<0,01
3.Consumarea zilnică în rația alimentară a glucidelor ușor asimilabile	10	38,5	8	30,8	>0,05
4.Consum de sare în exces în alimentație	7	26,9	9	34,6	>0,05

După cum observăm, formele de neglijențe alimentare sunt destul de agravate, iar cea mai răspândită la ambele grupuri este preferința produselor de *fast-food* din partea adolescenților, care se redă:

✓ în lotul III de studiu (bolnavii cu HTA) – la 17 persoane sau în 65,4% cazuri, iar

- ✓ în lotul IV de studiu (bolnavii cu HTA) – la 15 persoane sau în 57,7% cazuri fără semnificație între loturi.

Specificând formele de dificultăți dietetice în lotul IV de studiu un rol aparte îi revine consumului în alimentație de grăsimi de origine animalieră în 76,9% cazuri vs celor vegetale, care prezintă diferențe semnificative ($p < 0,01$). Un alt factor de risc este stresul cronic, determinat de climatul psihologic în familie și la școală, care a fost prezent în ambele loturi. Informația ce vizează numărul și procentul cazurilor depistate în funcție de factorii de stres este expusă în tabelul 3.6.

Tabelul 3.6. Manifestarea formelor stresului cronic la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale

Formele stresului cronic	Bolnavii cu HTA				p
	lotul III de studiu n-26		lotul IV de studiu n-26		
	numărul absolut	ponderea, % / cazuri	numărul absolut	ponderea, % / cazuri	
1. Conflicte familiare	13	50,0	9	34,6	>0,05
2. Conflicte în societate	4	15,4	5	19,2	>0,05
3. Abuz de alcool în familie, consumul de produse alcoolice	1	3,8	6	23,1	<0,05
4. Deprinderi tabagice (copil fumător)	4	15,4	2	7,7	>0,05
5. Părinți fumători (fumatul pasiv al copilului)	14	53,8	15	57,7	>0,05

După cum observăm, situația ce notează stresul cronic redat prin formele de conflicte este destul de nefastă și se observă în 50% cazuri în lotul III și în 34,6% cazuri în lotul IV de studiu, însă un factor nociv cel mai răspândit la ambele grupuri este fumatul părinților și fumatul pasiv al copilului, care se redă:

- ✓ în lotul III de studiu – la 14 persoane sau în 53,8% cazuri, iar
- ✓ în lotul IV de studiu – la 15 persoane sau în 57,7% cazuri.

Abuzul de alcool în familie constituie un factor de risc stresogen și nociv cu dezvoltarea atât a conflictelor familiare, cât și a unui nivel de cultură net inferior și după acest indicator a fost determinată diferență statistică între loturi ($p < 0,05$).

Identificarea factorilor de risc ereditari este la fel de importantă în cercetarea antecedentelor personale ale bolnavilor. În grupul general de studiu al pacienților cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale, anamneza eredo-colaterală în generația I și II a fost agravată în 36% cazuri prin hipertensiune arterială, inclusiv:

- în lotul III de studiu: în 23,1% cazuri – prin diabet zaharat, în 19,2% cazuri – obezitate, în 7,7% cazuri – boală cerebrovasculară și în 3,8% cazuri – prin patologia glandei tiroide, iar

- în lotul IV de studiu anamneza eredo-colaterală a fost agravată în 38,5% cazuri – prin obezitate, în 34,6% cazuri – diabet zaharat, în 23,1% cazuri – hipertensiune arterială, în 11,5% cazuri – prin infarct miocardic și în 7,7% cazuri – prin patologii cerebrovasculare și 7,7% - angină pectorală la rudele de prima și a doua linie.

Adresarea în clinică a bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale a fost cu oscilații neuniforme, variind de la câteva zile în cazul crizelor hipertensive până la 2-3 luni în cazul hipertensiunii arteriale labile.

Reieșind din perioada clinico-evolutivă la internare în staționarul de pediatrie cardiologică a celor 113 pacienți, am efectuat analiza cazurilor internării tardive, care ne-a permis evidențierea diverselor cauze și ale efectelor complicațiilor internării tardive în cele două forme clinice (tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Formele și analiza cazurilor internării tardive

Formele internării tardive	Formele clinice (n/cazuri)		p
	cu miocardite n-61	cu HTA n-52	
1.Noncompliance, iresponsabilitatea și neglijența părinților, aparținătorilor sau rudelor – adresare tardivă la medic	23 (37,7%)	32 (61,5%)	<0,05
2.Acordarea ajutorului medical neadecvat la nivelul ambulator	13 (21,3%)	27 (51,9%)	<0,001
3. Tratamente simptomatice neefective precedente	44 (72,1%)	45 (86,5%)	>0,05

După cum observăm, ponderea formelor internării tardive se urmărește cu anumite particularități pentru ambele forme clinice și anume:

✓ la bolnavii cu miocardite adresarea tardivă la medic se urmărește la 23 de bolnavi sau în 37,7% din cazuri din totalul de 61 de pacienți investigați, iar la bolnavii ce au avut a II-a formă clinică – la 32 de bolnavi, sau în 61,5% cazuri din numărul total de 52 de pacienți, cu diferențe semnificative între loturi ($p < 0,05$);

✓ este necesar de menționat că la prima formă clinică acordarea ajutorului medical neadecvat la nivelul ambulator este înregistrat la 13 bolnavi (21,3% cazuri), iar în cazul bolnavilor cu ICC secundară hipertensiunii arteriale – la 27 de bolnavi (51,9% cazuri), cu semnificație între loturi ($p < 0,001$);

✓ dacă la prima formă clinică tratamente simptomatice neefective precedente s-au urmărit la 44 de bolnavi (72,1% cazuri), apoi la bolnavii cu ICC secundară HTA au fost efectuate tratamente simptomatice la 45 de bolnavi (86,5% cazuri) fără identificarea promptă a diagnosticului la nivel ambulator până la adresarea bolnavilor la nivel specializat.

Evaluarea tratamentelor anterioare bolnavilor la nivel ambulator și staționar cu diagnostic clinic incert până la internare în secție specializată fără consultul specialistului în domeniu, în special al cardiologului pediatru, a fost destul de frecventă la ambele forme clinice. Diagnosticile incorecte au fost redactate sub formă de cardiopatii congenitale, cardiopatii postinfecțioase, pneumonii acute comunitare, distonii neurocirculatorii.

Astfel, 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 (tabelul 3.8. și figura 3.2.).

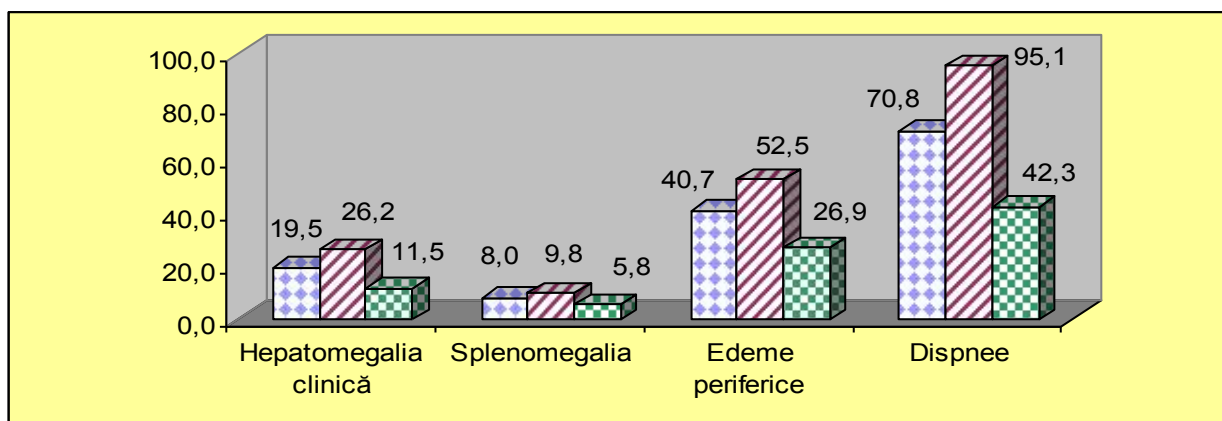
Tabelul 3.8. Numărul și ponderea agravărilor la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică la adresarea tardivă în secție specializată

Denumirea patologiilor	total bolnavi		inclusiv				p
			I formă clinică n-61		II formă clinică n-52		
	absolut	%/cazuri	absolut	%/cazuri	absolut	%/cazuri	
1. Hepatomegalia clinică	22	19,5% = 22/113*100	16	26,2 = 16/61*100	6	11,5 = 6/52*100	<0,05
2. Splenomegalia	9	8,0%	6	9,8%	3	5,8 %	>0,05
3. Edeme periferice	46	40,7%	32	52,5%	14	26,9%	<0,01
4. Dispnee	80	70,8%	58	95,1%	22	42,3%	<0,001

Analizând informația expusă în tabelul 3.8. și figura 3.2. putem observa agravările în simptomatologia clinică și evoluția insuficienței poliorganice, depistate la bolnavii din studiu în adresarea tardivă și menționăm, că semnele clinice relatate mai jos s-au reflectat în felul următor din totalul pacienților studiați:

- ✓ în examenul clinic obiectiv al bolnavilor hepatomegalia a fost înregistrată la 22 bolnavi din cei 113 sau în 19,5% cazuri;
- ✓ splenomegalia – la 9 bolnavi din totalul bolnavilor (8% cazuri);
- ✓ edeme periferice – la 46 bolnavi din numărul total al bolnavilor (40,7% cazuri);

dispnee – la 80 bolnavi din cei 113 (70,8% cazuri).



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

Fig. 3.2. 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% cazuri, dispneei – în 95,1% cazuri. Repartiția simptomelor de bază a ICC la pacienții cu HTA a fost următoarea: hepatomegalie – în 11,5 cazuri, splenomegalie – în 5,8% cazuri, edemelor periferice – în 26,9% cazuri, dispneei – în 42,3% cazuri.

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

Luând în considerație faptul, că investigațiile acestui compartiment sunt consacrate aprecierii statutului clinic și parametrilor hemodinamicii centrale la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale, este firesc în primul rând de studiat nivelul tensiunii arteriale. Conform datelor medicinei bazate pe dovezi în cardiologia pediatrică putem suspecta o HTA dacă nivelul TA la măsurări consecutive repetate depășește percentila 95 după vârstă, sex și masă corporală [87]. În practica clinică este necesar de a efectua tensiometria la copil sau adolescent repetată de control în aceeași zi cu intervale dinamice de timp în repausul fizic al pacientului. Modul de efectuare a tensiometriei la mâna dreaptă și mâna stângă include măsurări repetate nu mai puțin de 3 ori succesiv cu manjete după diametrul brațului conform vârstei. Măsurarea TA la copil și adolescent se verifică la membrele superioare și inferioare,

folosind manjete cu mărimea 3, 5, 7, 12, 18 cm pentru determinarea corectă a TA pentru toate vârstele.

În studiul dat diagnosticul clinic de HTA s-a bazat pe tensiometria repetată de control zilnică la bolnavii cu HTA în decursul întregii perioade de spitalizare și evidență a nivelului tensional în condiții de ambulator de către medicul de familie sau cardiolog cu înregistrare în cartela personală medicală. Nivelele tensionale constatate în urma examinării bolnavilor au fost verificate în baza tabelelor percentilice unificate din protocolul internațional de management al hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți [87].

Au fost cercetați indicii clinico-hemodinamici la 52 de bolnavi care au format al II-lea grup de studiu divizat în două loturi, astfel, încât lotul III numerotat în grupul general de studiu (n=52) a inclus 26 de copii (6 fete și 20 de băieți) cu vârstă medie de $14,48 \pm 0,37$ ani, care au primit terapie combinată patogenetică cu Captopril și Spironolacton, și lotul IV de studiu ce a inclus 26 de copii (11 fete și 15 băieți) cu vârstă medie de $14,59 \pm 0,42$ ani cu disfuncții cronice ale miocardului secundare sindromului de hipertensiune arterială care au primit tratament patogenetic cu Enalapril în monoterapie.

Tratamentul efectuat în funcție de clasa funcțională de insuficiență cardiacă, parametrii instrumentali a inclus selectarea remediului necesar în doze patogenetice în funcție de masa corporală și a constituit pentru Spironolacton doza de 1mg/kg/24 ore într-o singură priză, iar pentru Enalapril respectiv de 0,06 mg/kg/corp/ 24 ore. Tratamentul medicamentos a fost aplicat în funcție de indicații clinice, vârstă și masa corporală.

În evaluarea datelor anamnestice eredo-colaterale ale copiilor cu disfuncții cronice ale miocardului secundare sindromului de HTA s-a constatat o pondere importantă a unor factori de risc cum sunt sedentarismul, preferințele de utilizare a calculatorului, a televizorului, care au adus la fatigabilitate, oboseală, tulburări vegetative, toleranță scăzută la efort fizic, precum și greșelile dietetice cu consum excesiv de produse cu conținut sporit de glucide, lipide și al sării de bucătărie.

În scopul definitivării diagnosticului pentru bolnavii cu HTA a fost propus un algoritm de evaluare în disfuncțiile cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale (figura 3.3.). 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 constată 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.

Examenul clinic al bolnavilor cu HTA a constituit aprecierea clasei funcționale de IC și a stării generale clinice la internare, monitorizării valorilor tensionale, acuzelor prezentate de bolnavi la dispnee, fatigabilitate, palpitații cardiace, cardialgii cu predominarea cefaleei, stărilor de lipotimie, vertijelor, bufeurilor de căldură. Efecte adverse, înregistrate în lotul pacienților care au administrat enalapril, au fost următoarele: reacții cutanate – la 3 bolnavi (2,7% cazuri), vertigii – la 4 bolnavi (6,9% cazuri). La cei 52 de bolnavi 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). Investigația s-a efectuat în M-2D regim și CW regim (Doppler cartare color). Examenul ecocardiografic s-a realizat în poziția orizontală a bolnavului în decubit stâng după metoda clasică. Pentru obținerea imaginilor s-a folosit poziția parasternală prin spațiul intercostal III-IV pe stânga sternului pe axa longitudinală și pe cea scurtă al inimii și, din poziția apicală în regiunea șocului apexian. Pentru aprecierea diametrelor VS s-au folosit imaginile video bicamerale și patru camere apicale. Au fost analizați parametrii următori: diametrul telediastolic al ventriculului stâng – DTDVS, diametrul telesistolic al ventriculului stâng – DTSVS, diametrul ventriculului drept – DVD, volumele intracavitare – VTDVS, VTSVS, diametrele atriilor - DAS, DAD, funcția sistolică a miocardului VS – fracția de ejeție a ventriculului stâng – FEVS, fracția de scurtare – FSVS, precum și dimensiunile peretelui posterior al VS – PPVS și ale septului interventricular – SIV.

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/m²). 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.

Analiza datelor antropometrice în loturile de studiu a notat estimarea indicelui masei corporale (IMC) care reprezintă un raport dintre - greutate în kg/ către (înălțime în metri)². Este important de menționat, că IMC nu este o măsură exactă în cazul copiilor în creștere. Aprecierea

în fiecare caz în categoria copiilor și adolescenților a IMC ne-a permis să evaluăm gradul individual de risc pentru morbiditate prin insuficiență cardiacă în hipertensiunea arterială.

Astfel, în lotul de studiu III valoarea indicelui masei corporale a constituit IMC – 22,6±0,4 în mediu pe grup, ceea ce se include în limitele normoponderalității, iar în grupul de studiu IV – IMC a notat valoarea 25,6±0,6 care semnifică un grad incipient de supraponderalitate cu semnificație între loturi (p<0,001). Caracteristica clinico-hemodinamică a bolnavilor a fost prezentată de repartiția indicilor hemodinamici în loturile investigate (tabelul 3.9.).

Tabelul 3.9. Algoritmul evaluării și caracteristica clinico-hemodinamică inițială a bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale

Indicele	Lot martor	HTA		p
		Lotul III (n=26)	Lotul IV(n=26)	
Vârsta, ani	8,5±0,6	14,48±0,37***	14,59±0,42***	p>0,05
IMC,kg/m ²	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 ²	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.

Indicatorii funcționali ai hemodinamicii în grupul II general de studiu au notat următoarele modificări: nivelul tensiunii arteriale sistolice (TAs) a fost semnificativ majorat în ambele loturi de studiu în comparație cu parametrii lotului - martor (p< 0,001), unde s-a notat un nivel normal al TAs și TAd.

Analiza nivelului tensiunii arteriale diastolice (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).

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”. În figura 3.3. este prezentat algoritmul de evaluare elaborat în baza acestui studiu și recomandat în disfuncțiile cronice ale miocardului la bolnavii cu HTA cu includerea tuturor etapelor de evidență de durată și tratament. 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 3.10.).

Rezultatele prezentate în tabelul 3.10. 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 maladiei 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). Diametrele camerelor drepte ale inimii în special DAD la bolnavii din lotul III s-au dilatat cu 16% inițial, iar în lotul IV respectiv cu 22%. Dinamica indicilor a notat o normalizare a DAD în lotul III, iar la bolnavii din lotul IV investigațional acest parametru a rămas mărit cu 8%.

Estimarea performanței DVD inițial a notat o sporire a acestui parametru cu 20% la bolnavii din lotul III și cu 25% la cei din lotul IV. În dinamică DVD în loturile investigate a rămas sporit cu 17%. Diametrul atriului stâng (DAS) inițial în lotul III s-a majorat cu 4%, iar în lotul IV de studiu respectiv cu 14%. La 6 luni de observație clinică parametrul DAS s-a redus identic pentru ambele loturi cu 12%.

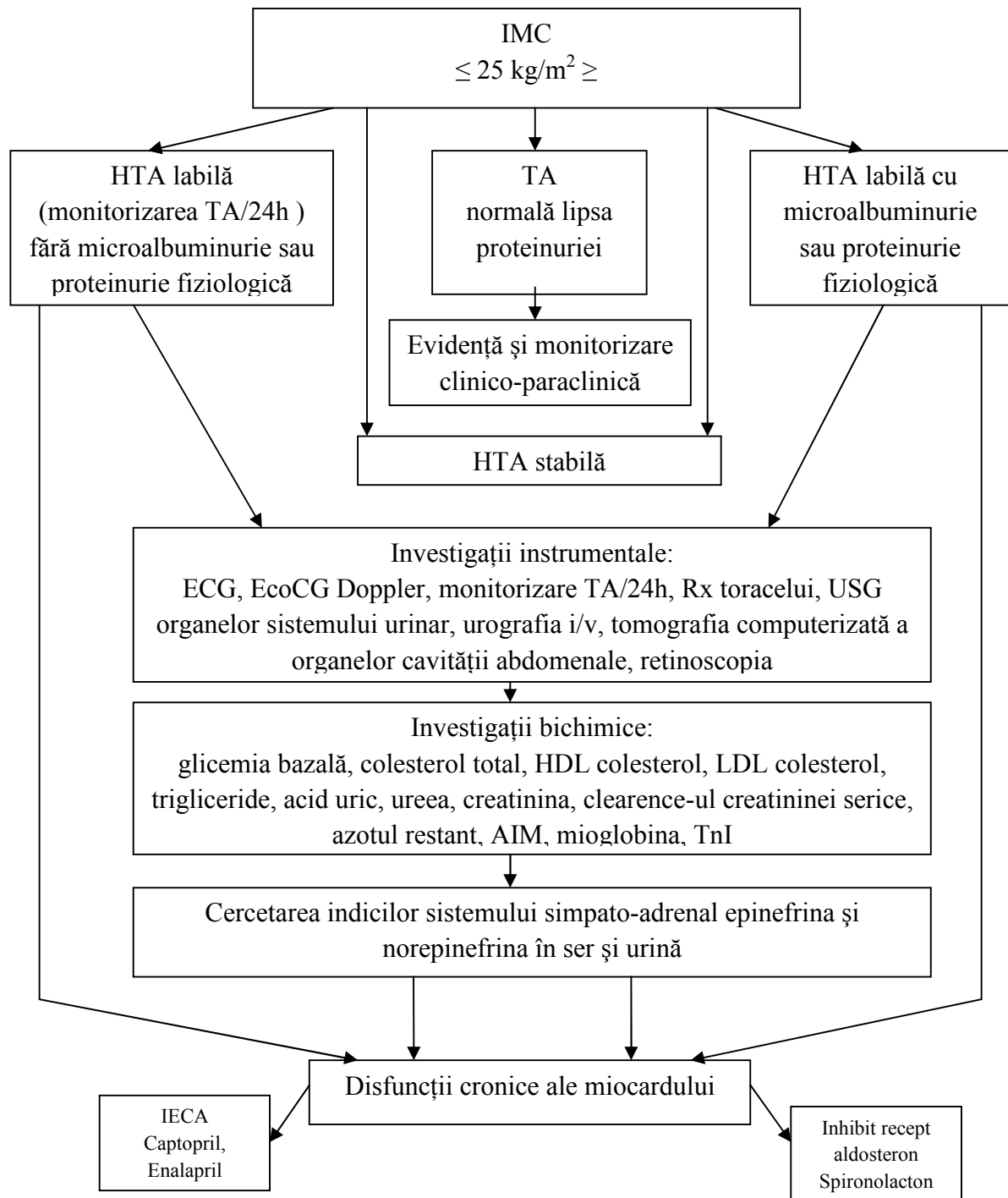


Fig. 3.3. Algoritmul de evaluare în disfuncțiile cronice ale miocardului la bolnavii cu HTA

Caracteristica modificărilor camerelor stângi ale cordului a specificat o sporire la etapa de includere în studiu a DTDVS la pacienții din lotul III cu 14%, iar în lotul IV cu 16%, ulterior acest parametru s-a normalizat în lotul III, dar a rămas sporit cu 5% în lotul IV. O importanță majoră în remodelarea miocardului VS o are DTSVS, valorile medii ale cărui pentru lotul III au constituit o sporire cu 20%, iar în lotul IV cu 19%, ulterior peste 6 luni acest indice a avut o reducere până la 5% (lotul III) și până la 7% (lotul IV).

Volumele de umplere ventriculară au o conotație specială în ICC, în special VTDVS valorile medii pe grup ale cărui în studiul nostru la etapa inițială a sporit doar cu 3% în lotul III și cu 2% în lotul IV de studiu cu o normalizare identică pentru ambele loturi în evoluție observațională, pe când VTSVS s-a majorat inițial doar în lotul III cu 4%, notând o normalizare ulterioară pe fundalul tratamentului aplicat.

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, SIV, PPVS care au fost redați în tabelul 3.11.

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 ($p < 0,001$).

Astfel, indicele FEVS la 6 luni de observație în lotul III de studiu s-a majorat cu 14%, iar FEVS în lotul IV respectiv cu 13%. 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. S-a apreciat o sporire a valorilor SIV în ambele loturi astfel, încât inițial la bolnavii din lotul III – cu 27% (SIV) și în al IV-lea lot - cu 43%, în lotul IV fiind diferențe autentice comparativ cu martorul ($p < 0,05$). Valorile SIV apreciate în dinamică în lotul III au rămas majorate cu 26% și în lotul IV, respectiv cu 31%.

Tabelul 3.10. Caracteristica parametrilor ecocardiografici ai hemodinamicii bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale (M±m)

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

Tabelul 3.11. 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*** (79%)	59,7±0,8 (93%)	<0,001	64,0±2,4 (100%)
	IV(HTA)	51,5±1,4*** (79%)	59,0±0,9 (92%)	<0,001	
	p	>0,05	>0,05		
FSVS, %	III (HTA)	34,6±0,7 (102%)	30,7±0,4 * (91%)	<0,001	33,6±1,3 (100%)
	IV(HTA)	34,3±0,8 (102%)	30,8±0,5* (91%)	<0,001	
	p	>0,05	>0,05		
SIV, mm	III (HTA)	8,8±0,3 (127%)	8,7±0,5 (126%)	>0,05	6,9±1,1 (100%)
	IV(HTA)	9,9±0,4 * (143%)	9,1±0,5 (131%)	>0,05	
	p	<0,05	>0,05		
PPVS, mm	III(HTA)	9,2±0,4 (95%)	8,9±0,56 (92%)	>0,05	9,6±0,6 (100%)
	IV(HTA)	10,2±0,5 (106%)	8,8±0,6 (91%)	>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.

Grosimea PPVS a notat o sporire la bolnavii din lotul IV cu 6% la etapa de includere în studiu cu normalizare în dinamică. Modificări semnificative ale PPVS la bolnavii din lotul III nu au fost determinate.

Dinamica valorilor funcționale ale parametrilor hemodinamici peste 6 luni de tratament a estimat următoarele rezultate prezentate în tabelul 3.12.

După cum se poate observa în tabelul 3.12 valorile parametrilor funcționali hemodinamici ale tensiunii arteriale sistemice TAs, TAd au notat diferențe semnificative comparativ cu cele ale lotului martor inițial la includere în studiu în ambele loturi investigate (p<0,001) cu o reducere semnificativă a valorilor tensionale în dinamicul tratamentului peste 6 luni de observație fără diferențe între ele, dar fiind consemnată o variație în raport cu lotul - martor și în raport cu indicatorii inițiali (p<0,001).

Tabelul 3.12. 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*** (153%)	122,3±2,0*** (118%)	<0,001	103,6±0,3
	IV	158,6±3,4*** (153%)	124,0±2,1*** (120%)	<0,001	
	p	>0,05	>0,05		
TAd, mm Hg	III	96,3±1,35*** (177%)	80,9±1,3*** (148%)	<0,001	54,6±2,4
	IV	97,6±1,5*** (179%)	82,6±1,2*** (151%)	<0,001	
	p	>0,05	>0,05		
FCC, b/min	III	104,0±4,1*** (123%)	77,0±1,4* (91%)	<0,001	84,5±3,4
	IV	124,2±4,1*** (147%)	79,6±1,6 (94%)	<0,001	
	p	<0,01	>0,05		
IMMVS, g/m ²	III	82,3±2,2*** (178%)	86,9±3,8*** (186%)	>0,05	46,5±1,3
	IV	82,4±1,4*** (178%)	88,9±4,0*** (191%)	>0,05	
	p	>0,05	>0,05		
MMVS, g	III	162,7±7,1*** (203%)	157,6±7,0*** (191%)	>0,05	82,6±4,2
	IV	187,0±12,8*** (228%)	171,3±10,7*** (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.

Valorile tensionale în mediu pe ambele loturi s-au majorat identic astfel, încât TAs inițial în lotul III a sporit cu 53%, iar TAd - cu 77% respectiv, în lotul IV TAs a sporit cu 53%, iar TAd cu 79% comparativ cu lotul - martor. Media frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) inițial în lotul III a sporit cu 23%, iar în lotul IV – cu 47% față de lotul martor cu normalizare ulterioară în perioada observațională, prezentând diferențe autentice în dinamică pe grup (p<0,001). Indicii FCC inițial în ambele loturi au estimat valori semnificativ diferite față de lotul martor (p<0,001).

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). Astfel, MMVS inițial a sporit în lotul III cu 103%, iar în lotul IV cu 128%, după 6 luni a rămas majorată în lotul III cu 91%, iar în lotul - IV – cu 108% respectiv. Modificările indicelui masei miocardului VS în ambele loturi s-au repartizat astfel, încât inițial IMMVS în ambele loturi a fost sporit cu 78% în comparație cu lotul martor, iar peste

6 luni valorile au prezentat modificări exprimate pentru lotul III cu 86%, iar pentru lotul IV – cu 91% respectiv.

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).

Evaluarea variabilelor parametrilor ecocardiografici ale miocardului VS obținuți denotă performanța geometrică a inimii numită „remodelare patologică” care confirmă de fapt apariția disfuncțiilor cronice ale miocardului la bolnavii cu ICC secundară hipertensiunii arteriale.

Prezentând o performanță a indicilor funcționali hemodinamici și o remodelare patologică a miocardului la momentul intrării în studiu s-a documentat o evoluție asimetric paralelă spre îmbunătățire dependentă de medicație, gradul modificărilor fiind diferit (tabelul 3.11.; 3.12.).

În concluzie, analizând în succesivitate rezultatele obținute putem constata, că în insuficiența cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale se depistează o mărire atât a diametrelor camerelor drepte (DAD, DVD), cât și a celor stângi ale cordului cu alterări semnificative ale funcției de contracție globală a miocardului ventriculului stâng la etapa de includere al bolnavilor în studiu. Analiza comparativă de durată a parametrilor ecocardiografici la bolnavii cu ICC secundară hipertensiunii arteriale tratați cu terapie combinată (Captopril și Spironolacton) față de cei care au primit monoterapie cu Enalapril au estimat o îmbunătățire semnificativă a unor parametri hemodinamici mai precoce, care se însoțeau și de ameliorarea semnelor clinice de insuficiență cardiacă în dinamicul observațional. În lotul IV investigațional la bolnavii care au administrat monoterapie cu Enalapril de asemenea se observă o îmbunătățire a parametrilor hemodinamici sus-numiți dar cu o evoluție oscilantă mai lentă.

Examenul Doppler transvalvular a permis identificarea regurgitării mitrale – de gradul I-II în 57,6% din cazuri (30 bolnavi) și o regurgitare tricuspida de gradul I-II în 23% din cazuri (12 bolnavi), precum și o regurgitare ale arterei pulmonare gr. I în 11,5% cazuri (6 copii).

În scop de diagnostic al hipertrofiei miocardului ventriculului stâng (HVS) au fost utilizate următoarele metode: ECG și ecocardiografică. Pentru interpretarea ECG la copii întotdeauna este necesar de a lua în considerație vârsta copilului. Estimarea semnelor de HVS se efectuează în derivațiile toracice. Poziționarea axei electrice cu deviere spre stânga orientează

pentru hipertrofia miocardului VS. Semnele sugestive pentru o hipertrofie a miocardului VS sunt – amplituda undei R în derivația V6 este mai mare decât norma după vârstă; unda S în derivația V1 este mai profundă decât norma conform vârstei; unda Q adâncă în derivațiile toracice.

Criteriile hipertrofiei miocardului VS după datele ECG sunt următoarele:

Semnul Socolov – Lyon [$S(V1) + R(V5 \text{ sau } V6)] > 38 \text{ mm}$, unde S (V1) – voltajul S în V1; R (V5 sau V6) voltajul R în derivațiile V1 sau V6. Este necesar de menționat, că sensibilitatea metodei ECG pentru aprecierea hipertrofiei miocardului VS nu este absolută, deoarece la baza criteriilor ECG se află indicii de voltaj și durata complexului QRS, cu toate că acești indicatori depind de vârstă, sex, tip constituțional, ceea ce este important pentru vârstele pediatrice.

Pe parcursul cercetărilor au fost determinate modificările electrocardiografice la pacienții cu hipertensiune arterială din loturile corespunzătoare, caracteristicile căror sunt reprezentate în tabelul 3.13.

Analiza comparativă a modificărilor electrocardiografice la etapa inițială la pacienții cu HTA a demonstrat diferențe veridic 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.

După datele prezentate în tabel se notează ameliorări ale ritmului cardiac cu revenirea la ritm sinusal în 100% cazuri, reducerea tahicardiei sinusale în 57% cazuri, ale duratei intervalului QT cu 27,7 ms, ameliorarea morfologiei complexului QRST în 73% cazuri, dispariția extrasistoliei ventriculare și reducerea frecvenței extrasistoliilor supraventriculare în 10% cazuri, îmbunătățirea proceselor de repolarizare în miocardul VS în 89% cazuri și reducerea gradului de remodelare a miocardului prin hipertrofie a VS în 54% cazuri.

Pentru estimarea homeokinezei la majoritatea bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale s-a apreciat disfuncție vegetativă de diferită variantă și grad de expresie clinică. Pentru aprecierea tonusului vegetativ primar a fost efectuată cardiointervalografia în cadrul cărei au fost determinate diverse tipuri de disfuncție vegetativă. Conform datelor cardiointervalografiei reactivitate vegetativă de tip hipersimpaticotonic a fost determinată la 48 de bolnavi (92,3%), manifestările clinice ale cărei au fost exprimate prin paliditate și reducerea umidității tegumentelor, dermografism alb, dilatarea pupilelor. Reactivitate vegetativă asimpaticotonică s-a determinat la 4 bolnavi (7,6%). Vagotonia nu a fost

apreciată în acest grup de bolnavi. Din aceste date rezidă faptul, că cu cât este mai înalt tonusul vegetativ inițial, cu atât mai puține rezerve sunt de reactivitate vegetativă, ceea ce corespunde legității principale în vegetologie.

Tabelul 3.13. Caracteristica semnelor electrocardiografice la etapa inițială la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale

Semnele ECG	III lot HTA (n = 26)		IV lot HTA (n = 26)		p
	N	%	N	%	
ECG semne – Ritm sinusal	26	100	25	98,07	>0,05
Tahicardie sinusală	16	61,5	17	65,3	>0,05
Bradycardie sinusală	1	3,8	1	3,8	>0,05
Durata interval Q-T, ms	368,2±11,2		386,3±10,2		>0,05
Depresia segm. ST, mm	1,0±0,10		1,2±0,06		>0,05
Semne de modificări a morfologiei compl. QRST	26	100	20	76,9	<0,001
Extrasistolie, s/ventriculară	4	15,3	2	7,6	>0,05
Extrasistolie ventriculară	2	7,6	4	15,3	>0,05
Tulburări de repolarizare în miocardul VS	26	100	23	88,4	<0,05
Semne de HVS	21	80,7	11	42,3	<0,01

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

Particularitățile electrofiziologice documentate prin examenul ECG în dinamica observațională a bolnavilor din loturile studiate sunt redate în tabelul 3.14.

În grupul general al bolnavilor cu ICC secundară HTA au fost apreciați indicii variabilității ritmului cardiac care se consideră ca elemente electrofiziologice principale de estimare a prognozei în remodelarea miocardului și evoluția disfuncțiilor cronice ale lui. Din estimările de specialitate se cunoaște, că sindromul de hipertensiune arterială la acești bolnavi este asociat cu riscul de creștere a ratei de morbiditate și mortalitate.

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.

Tabelul 3.14. Caracteristica evolutivă ale semnelor electrocardiografice la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale

Semnele ECG	Grupul HTA (n = 52) inițial		Grupul HTA (n = 52) 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
Bradicardie 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.

În rezultatul analizei înscrierilor Holter, după o redactare minuțioasă a principalelor evenimente ECG, în mod automat au fost primiți următorii indicatori ai frecvenței ritmului sinusal pe perioada analizată: FCC medie în 24 ore, FCC maximă în 24 ore de evidență, calculată pentru 5 intervale identice RR de origine sinusală, FCC minimă a ritmului sinusal în 24 ore de evidență, calculată pe 5 intervale identice RR de origine sinusală. Analiza variabilității ritmului cardiac, efectuată în intervalul de 24 ore de timp, a inclus aprecierea următorilor parametri: NN med – media intervalelor RR de origine sinusală (NN) pentru toată perioada de cercetare; SDNN – devierea standard a intervalelor NN; SDANN – devierea standard a mediei NN în intervalul de 5 min de timp; indicele SDNN – media în intervalul de 24 ore a devierilor standard NN pentru un interval de 5 min; rMSSD – rădăcina patrată din suma patrată a diferențelor intervalelor NN pe perioada de 24 ore; pNN50 – reprezintă raportul dintre numărul intervalelor NN, diferite de cele precedente după modul cu durata de peste 50 ms, exprimată în procente, către numărul total de intervale NN. Cu excepția pNN50 toți parametrii de timp au fost apreciați în ms în valori absolute.

Analiza spectrală a variabilității ritmului cardiac (VRC), efectuată în 24 ore a inclus aranjarea unui șir a intervalelor NN, care reflectă dependența valorilor intervalelor NN de timp – NN(t). Astfel, discreția după timp (t) a fost egală cu 0,5 sec. Dacă se întâlneau artefacte sau complexe extrasistolice, atunci intervalele precedente sau următoare RR se excludeau din analiză și valoarea curentă a intervalului NN se calcula prin metoda de interpolare liniară. Au fost apreciate caracterile cantitative a diferitor componente a spectrului NN: puterea totală spectrală ($1,15 \times 10^{-5} - 0,40 \text{ Гц}$) – Tot P, puterea undulațiilor NN în diapazonul frecvențelor ultrajoase ($0,0033 - 0,04 \text{ Гц}$) – VLFP, puterea undulațiilor în diapazonul frecvențelor joase ($0,04 - 0,15 \text{ Гц}$) – LFP, puterea undulațiilor NN în diapazonul frecvențelor înalte ($0,15 - 0,40 \text{ Гц}$) - HFP. Calculele s-au efectuat în valori absolute al puterii (ms^2) cu perfectarea lor ulterioară în valori lineare (ms) prin excluderea din ele a rădăcinii patrate.

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 – rMSSD, pNN50 și HFP. Astfel, în programul de studiu au fost incluși parametrii variabilității ritmului cardiac – parametrii de timp: SDNN, SDNNi, r-MSSD, pNN50 și parametrii spectrali: puterea totală (ms^2), puterea frecvenței joase (ms^2) și puterea frecvenței înalte (ms^2).

Estimarea parametrilor variabilității ritmului cardiac la ambele loturi cu HTA la etapa inițială de includere a pacienților în studiu se reflectă în tabelul 3.15.

Având la bază diferențierea reactivității vegetative după cardiointervalografie, în cadrul monitorizării Holter am inițiat analiza indicilor variabilității ritmului cardiac cu aprecierea parametrilor cu frecvență joasă (SDNNi) și ultrajoasă (SDNN și SDANN) care au notat valori autentice sporite inițial și în dinamica observației comparativ cu valorile similare ale lotului – martor. Caracteristica modificărilor parametrilor cu frecvență înaltă – rMSSD, pNN50 și HF de asemenea a specificat sporirea concludentă a valorilor la bolnavii cu HTA comparativ cu lotul – martor.

Estimarea comparativă ale parametrilor variabilității ritmului cardiac a notat următoarele specificități: parametrii de timp cu frecvență ultrajoasă, în special SDNN au marcat o majorare a valorilor comparativ cu lotul – martor cu 23% în lotul III și cu 34% în lotul IV la etapa de includere în studiu cu variații oscilante de reducere peste 6 luni pentru lotul III cu 4%, iar pentru lotul IV cu 20%.

Tabelul 3.15. Caracteristica comparativă a variabilității ritmului cardiac sub influența terapiei cu Captopril și Spironolacton versus Enalapril la bolnavii din loturile III și IV cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale

Indicele	Lotul III inițial (n=26)	Lotul III (n=26) 6 luni	Lotul IV Inițial (n=26)	Lotul IV 6 luni (n=26)
martor	84,5±3,4 (100%)			
FCC med	82,0 ±2,3 (97%)	76,4±1,2* (90%)	79,3 ±1,2 (94%)	75,0±1,3** (89%)
P	p<0,05		p<0,05	
martor	168,3±10,2 (100%)			
SDNN (ms)	207,5±10,6** (123%)	201,4±8,0* (119%)	226,0±10,4*** (134%)	193,8±10,9 (114%)
P	p>0,05		p<0,05	
Martor	89,1±6,2 (100%)			
SDNNi (ms)	115,5±5,3** (129%)	111,5±4,0** (124%)	112,3±6,0** (125%)	131,7±13,6** (147%)
P	p>0,05		p>0,05	
Martor	108,6±8,5 (100%)			
SDANN (ms)	189,4±9,0*** (175%)	175,9±7,4*** (162%)	199,0±8,6*** (184%)	176,3±9,1*** (162%)
P	p>0,05		p>0,05	
Martor	58,1±8,8 (100%)			
r-MSSD (ms)	108,9±7,4*** (186%)	113,3±6,0*** (194%)	109,5±7,9*** (172%)	93,3±7,5** (160%)
P	p>0,05		p>0,05	
Martor	27,2±4,1 (100%)			
pNN50	42,3±3,2** (155%)	42,2±2,7** (155%)	42,3±3,3** (155%)	35,4±3,0 (129%)
P	p>0,05		p>0,05	
Martor	2432,3±24,6 (100%)			
LF	3209,9±328,1* (131%)	3774±228,13*** (155%)	3539,2±299,7*** (145%)	3259,6±303,6** (134%)
P	p>0,05		p>0,05	
Martor	1645±120,6 (100%)			
HF	2654,2±253,5*** (161%)	2642,2±229,6*** (159%)	2640,2±255,3*** (160%)	2348,1±256,7** (142%)
Martor	0,021±0,003 (100%)			
HRVTI	0,0258±0,007 (122%)	0,0250±0,005 (119%)	0,018±0,0008 (85%)	0,022±0,003 (104%)
P	p>0,05		p>0,05	
Martor	1,209±0,06 (100%)			
LF/HF	1,4±0,11 (116%)	1,3±0,08 (108%)	1,4±0,2 (116%)	1,3±0,2 (108%)
P	p>0,05		p>0,05	
Martor	0,8±0,03 (100%)			
Depresia medie a segm ST	1,1±0,1** (137%)	0,9±0,01** (112%)	1,08±0,08** (135%)	1,3±0,08*** (162%)
P	p<0,05		p>0,05	

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 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.

Valorile parametrului de timp cu frecvență ultrajoasă – SDANN inițial au notat diferențe concludente față de martor în lotul III cu 75%, iar în lotul IV cu 84%, ulterior peste 6 luni în lotul III valoarea SDANN s-a redus cu 13% și în lotul IV cu 22%. Parametrul variabilității ritmului cardiac cu frecvență joasă SDNNi a avut modificări concludente inițial cu 29% în lotul III și cu 25% în lotul IV, iar peste 6 luni se observă o reducere cu 5% a valorii SDNNi în lotul III, pe când în lotul IV se observă o dinamică negativă cu o majorare cu 22%. Parametrii variabilității ritmului cardiac cu frecvență înaltă – rMSSD, pNN50 și HF, estimați în cadrul monitorizării automate ECG Holter în 24 de ore, de asemenea au prezentat modificări veridice față de lotul martor. Astfel, parametrul de timp r-MSSD a notat o elevare a valorilor inițial în lotul III până la 86%, iar în lotul IV până la 72% față de lotul – martor, pe când în dinamică se apreciază o creștere cu 8% din valoarea inițială în al III-lea lot și o reducere cu 12% în lotul IV de studiu. Specificul modificărilor parametrului variabilității ritmului cardiac cu frecvență înaltă pNN50 denotă inițial o creștere până la 55% în ambele loturi față de lotul – martor fără modificări în dinamică a mediei pe grup în lotul III și o reducere a valorii în lotul IV cu 26%. Modificările parametrului HF inițial au fost practic identice pentru ambele loturi și au constituit 60% față de lotul – martor, cu o tendință de scădere în dinamică în lotul IV cu 18%. Valorile parametrului LF au prezentat modificări concludente față de lotul – martor inițial în lotul III notând o sporire până la 31%, iar în lotul IV – până la 45% respectiv, în dinamică acest indice a crescut până la 55% în lotul III și a scăzut cu 11% în lotul IV de studiu. Modificările indicelui HRVTI inițial în lotul III au fost sporite până la 22%, pentru celălalt lot fiind nemodificate comparativ cu lotul – martor, iar în dinamică în al III-lea lot au scăzut cu 3%. Raportul LF/HF a avut o creștere identică pentru ambele loturi față de martor, atingând valoarea de 16% și ulterior s-a redus cu 8% respectiv în fiecare lot. Depresia medie a segmentului ST inițial a constituit o sporire până la 37% în lotul III și până la 35% în lotul IV de studiu, urmând o reducere cu 25% pentru lotul III investigat și o majorare cu 27% de la valoarea inițială în lotul IV. Aprecierea depresiei segmentului ST confirmă gradul de hipoxie a cordului cu declanșarea disfuncțiilor cronice în miocard.

Evoluția parametrilor variabilității ritmului cardiac în grupul general al bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică secundară HTA sunt notate în tabelul 3.16.

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 parametrii 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 3.16. Evoluția parametrilor variabilității ritmului cardiac la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale în grupul general II

Indicele	Grupul II HTA inițial (n = 52)	Grupul II HTA (n = 52) 6 luni	p	Lot martor
FCC med	80,7±1,5	75,7±0,8*	p<0,01	84,5±3,4
SDNN (ms)	216,7±7,5***	197,6±6,7*	p>0,05	168,3±10,2
SDNNi (ms)	113,9±4,0**	121,6±5,4***	p>0,05	89,1±6,2
SDANN (ms)	194,3±6,2***	176,2±5,8***	p<0,05	108,6±8,5
r-MSSD (ms)	109,3±5,4***	103,5±4,9***	p>0,05	58,11±8,8
pNN50	43,3±2,3**	38,9±3,0*	p>0,05	27,2±4,1
LF	3374,5±221,3***	3517,0±210,3***	p>0,05	2432,3±24,6
HF	3647,2±178,8***	2495,1±171,7***	p<0,001	1645±22,6
HRVTI	0,022±0,003	0,023±0,003	p>0,05	0,021±0,003
LF/HF	1,44±0,09*	1,3±0,07	p>0,05	1,209±0,06
Depresia medie a segm ST	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 statistice 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. Deaceea este importantă depistarea precoce ale semnelor de insuficiență cardiacă la această categorie de bolnavi și inițierea tratamentului patogenetic pentru susținerea funcției de pompă a inimii, fără a spori necesarul de oxigen al miocardului. Pentru aceasta este necesară alegerea grupului de preparate, în special al IECA fie în monoterapie sau în terapie combinată (IECA + inhibitor de aldosteronă) selectată individual în funcție de indicațiile clinice a pacientului.

În studiul dat a fost cercetată influența variabilității profilului diurn și nocturn al tensiunii arteriale la adolescenții cu HTA asupra gradului de hipertrofie a miocardului ventriculului stâng. Datele monitorizării de durată (24 ore) a tensiunii arteriale permit cu o precizie mai înaltă de a presupune posibilitatea de apariție a hipertrofiei miocardului VS, decât aprecierea ocazională a TA chiar în mod repetat. Din punct de vedere a fiziologiei proceselor hemodinamice o influență

semnificativă asupra formării hipertrofiei miocardului o are supraîncărcarea cu tensiune arterială sistolică pe perioada de 24 de ore, inclusiv a profilului diurn și nocturn. Aceste modificări se referă atât pentru sporirea valorilor indicelui timpului de hipertensiune, cât și pentru sporirea vitezei de exacerbare tensională în orele dimineții [20]. Majorarea valorilor medii în 24 de ore a tensiunii arteriale în asociere cu scăderea ne semnificativă a lor în perioada nocturnă se asociază cu o posibilitate de dezvoltare a remodelării concentrice a miocardului ventriculului stâng [20].

Din eșantionul general al bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului varianta de evoluție stabilă ale hipertensiunii arteriale a fost determinată la 32 de bolnavi (61,5%) cazuri și HTA varianta de evoluție labilă la 20 de bolnavi (38,5%) cazuri. La pacienții cu varianta de evoluție stabilă ale HTA în baza datelor monitorizării ecocardiografice și a TA în 24 de ore a fost determinată disfuncție diastolică la 28 de bolnavi din numărul total de 32, iar la 4 bolnavi cu varianta de evoluție stabilă a HTA nu s-au înregistrat semne sugestive de disfuncție diastolică. În cadrul examenului de monitorizare automată a tensiunii arteriale în 24 de ore au fost analizați parametrii tensiunii arteriale pe durata de 24 de ore, inclusiv parametrii profilului diurn și nocturn la adolescenții cu hipertensiune arterială stabilă în funcție de starea fiziologică a funcției diastolice ale miocardului ventriculului stâng (tabelul 3.17.).

Estimarea rezultatelor obținute în urma analizei parametrilor profilului de tensiune arterială în cadrul monitorizării automate pe durata de 24 de ore la adolescenții cu HTA stabilă în funcție de caracterul prezenței sau absenței disfuncției diastolice ale miocardului a permis de a constata, că valorile medii în timp de 24 de ore (parametrii diurni, nocturni și cei pe durata de 24 de ore) ale tensiunii arteriale sistolice, ale indicelui timpului de hipertensiune și variabilitatea nivelului de tensiune arterială sunt modificați la adolescenții cu disfuncție diastolică a miocardului (tabelul 3.17.). Rezultatele obținute permit a presupune, că modificarea profilului monitorizării automate în 24 de ore ale tensiunii arteriale la bolnavii cu hipertensiune arterială contribuie la dezvoltarea disfuncției diastolice.

Procesul de remodelare a sistemului cardiovascular este unul de bază în hipertensiunea arterială, care fiind susținut de ICC, declanșează modificări morfologice și funcționale ireversibile ale miocardului VS. Termenul de remodelare implică o restructurare geometrică și funcțională ale vaselor și ale miocardului. Aceste modificări includ în sine procesele de hipertrofie a miocardului, dilatarea cavităților inimii, care provoacă modificarea geometriei cordului, dereglărilor funcției sistolice și diastolice.

Tabelul 3.17. Indicii profilului tensiunii arteriale în cadrul monitorizării automate în 24 de ore la adolescenții cu hipertensiune arterială stabilă în funcție de starea funcției diastolice ale miocardului ventriculului stâng

Parametrii	Lipsa disfuncției diastolice (n=4)	Prezența disfuncției diastolice (n=28)
Profilul diurn		
TAS, mmHg	119,4±11,2	133,2±6,6
TAD, mmHg	68,6±9,5	73,8±6,3
ITH TAS, %	26,8±12,9	56,9±11,6
ITH TAD, %	20,6±11,2	32,6±12,1
DS TAS	15,4±5,6	15,6 ±5,3
DS TAD	12,4±3,6	12,3±2,4
Profilul nocturn		
TAS, mmHg	104,8±6,4	123,8±6,4*
TAD, mmHg	57,6±8,1	64,6±5,2
ITH TAS, %	19,4±9,2	29,6±8,6
ITH TAD, %	16,2±4,3	22,4±6,2
DS TAS	12,2±2,6	13,2±2,5
DS TAD	11,3±2,6	9,6±2,8
Pe durata de 24 de ore		
TAS, mmHg	115,2±8,2	128,6±4,2
TAD, mmHg	64,2±6,4	72,4±5,5
ITH TAS, %	24,2±11,6	53,3±8,8
ITH TAD, %	19,3±10,7	26,4±10,2
IS TAS, %	15,6±4,2	8,8±3,4
IS TAD, %	13,2±4,6	10,4±3,6

Notă: Diferențele statistic semnificative la valoarea * $p < 0,05$; IS – indice sistolic, ITH – indicele timpului de hipertensiune, DS – devierea standard

Este dovedit, că modificarea geometriei miocardului VS anticipă dezvoltarea hipertrofiei miocardului. Modelul geometric al VS se apreciază pe baza indicelui masei miocardului ventriculului stâng și pe baza indicelui grosimii relative a peretelui ventriculului stâng. Grosimea relativă a peretelui ventriculului stâng se calculează ca raportul între grosimea miocardului către volumul ventriculului stâng. Criteriul de majorare a grosimii relative a peretelui ventriculului stâng, ce identifică remodelarea ventriculului stâng, la pacienții adulți variază de la 0,40 – 0,44 [50, 61]. Valoarea medie a grosimii relative a peretelui ventriculului stâng în studiul dat este mai înaltă la adolescenții cu hipertensiune arterială stabilă ($0,41 \pm 0,25$), pe când la pacienții cu HTA labilă constituie $0,39 \pm 0,12$, care de fapt nu a fost diferit de lotul – martor ($0,37 \pm 0,02$) (tabelul 3.17.).

Așadar, indicele grosimii relative a peretelui ventriculului stâng cu valoarea ce a depășit peste 0,44 a fost apreciat în 28,5% cazuri (8 bolnavi) din numărul total (n=28) a bolnavilor cu hipertensiune arterială stabilă cu disfuncție diastolică documentată ecocardiografic, mai rar la

bolnavii cu HTA labilă în 14,2% cazuri (4 bolnavi) și nu s-a determinat la adolescenții cu nivel tensional arterial normal din lotul – martor.

Variantele și criteriile diagnostice de remodelare a inimii la bolnavii cu ICC secundară hipertensiunii arteriale sunt prezentate în tabelul 3.18.

Tabelul 3.18. Tipurile de remodelare ale miocardului ventriculului stâng la bolnavii estimați cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale

Geometria ventriculului stâng	Indicele masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS, g/m ²)	Grosimea relativă a peretelui ventriculului stâng (GRPVS, cm)
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 [38, 44]. 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 (tabelul 3.18.).

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. Este foarte important de menționat, că apariția remodelării miocardului depinde de varianta hipertensiunii arteriale.

Caz clinic: Copilul A. a fost diagnosticat cu hipertensiune arterială esențială de gradul II, risc cardiovascular înalt, IC clasa funcțională II NYHA la vârsta de 17 ani, când a fost internat în clinica de cardiologie pediatrică în mod urgent prin echipa de urgență în stare gravă cu acuze la cefalee violentă, grețuri, vertijii, precordialgii, astenie, în conștiență, răspundea la întrebări

adecvat. Starea s-a înrăutățit la domiciliu, când în orele dimineții a sesizat semne clinice de rău fizic, dispnee, cefalee, palpitații cardiace tahicardice, vertijii ușoare. Diagnosticul concomitent: valvulopatie nonreumatică – prolaps de valvă mitrală gr.I, devierea septului nazal spre dreapta, rinită hipertrofică a fost constatată în baza examinărilor clinico-paraclinice.

Examenul clinic obiectiv relevă tip constituțional normostenic, normoponderal, masa corpului 70 kg, tegumente palide, mucoasele vizibile umede, roze, curate. În cadrul examenului auscultativ pulmonar s-a apreciat respirație veziculară bilateral, frecvența contracțiilor respiratorii – 24 respirații/min, la examenul percutor de asupra ariilor pulmonare s-a determinat sunet percutor clar pulmonar.

Statusul sistemului nervos – față simetrică, pupilele egale, fotoreacție vie D=S, limba situată median, înghitea adecvat, reflexele tendinoase atenuate ușor D=S, tremor al membrelor.

Pe traseul ECG s-a determinat ritm sinusal cu FCC 78-88/min, axa electrică a cordului verticală, semne de hipertrofie a miocardului VS, tulburări ale proceselor de repolarizare de caracter vegetativ.

Din datele anamnestice: născut de la I sarcină, evoluată normal la termen de 40 săptămâni cu masa de 3500 gr. În primul an de viață s-a dezvoltat normal, a suportat traumă craniocerebrală la vârsta de 12 ani, ultimii 2 ani acuza cefalee periodică violentă, însoțită de vertigii ușoare, fatigabilitate, dispnee, palpitații cardiace. În ultimii 2 ani toleranța la efort fizic este diminuată.

Sistemul cardiovascular: puls variabil 72-94b/min, TAS 140/130 mmHg, TAD 95-90 mmHg, percutor limitele matității relative a inimii nu au fost deplasate.

Auscultativ zgomotele inimii au fost aritmice, moderat tahicardice, sonore, suflu precordial funcțional de intensitate medie în spațiul III intercostal stâng. Abdomenul indolor, suplu, ficatul și splina nu au fost mărite, edeme periferice lipsesc, simptomul de tapotament negativ.

Rezultatele examinărilor de laborator – testele biochimice ale serului sanguin - proteina totală 74,0 g/l, ureea 6,7 mmol/l, creatinina 75,0 mmol/l, bilirubina totală 14,8 mkmol/l, bilirubina liberă 14,8 mkmol/l, K 4,9 mmol/l, Na 136,0 mmol/l, alaninaminotransferaza 15,8 un/l, aspartataminotransferaza 12,3 un/l, α -amilaza serică 75,0, glucoza 4,6 mmol/l, indicele protrombinei 93%, fibrinogenul 4,4 g/l, etanol test pozitiv, trombotest V, creatinfosfokinaza - 161 un/l, creatinfosfokinaza - MB – 15,9 un/l, lactatdehidrogenaza 344 un/l, PCR 6 Un, seromucozii 0,180 mg/l, colesterol total 3,8 mmol/l, TG – 1,41 mmol/l, β -lipoproteide – 20%.

Hemoleucograma: Hb 152 g/l, eritrocite $4,3 \times 10^{12}/l$, indice de culoare 1,02, leucocite – $5,5 \times 10^9/l$, nesegmentate 1%, segmentate 42%, eozinofile 4%, limfocite 35%, monocite 8%, VSH 3 mm/oră.

Urina sumară – culoare galbenă / transparentă, densitate relativă 1017, reacție acidă, urme de proteine, epiteliiu 0-2 în câmpul de vedere, leucocite 4-5 în câmpul de vedere, eritrocite 1-2 în câmpul de vedere, mucus + Urina după proba Neciporencu leucocite $2,2 \times 10^9/l$, eritrocite $1,6 \times 10^9/l$.

USG organelor sistemului urinar – rinichiul drept – 103x38x13 mm, rinichiul stâng – 99x36x14 mm, sistemul de calice și bazinete nemodificat, vezica urinară semiplină, omogenă.

USG organelor abdomenale – ficatul lobul drept 132 mm, lobul stâng 78 mm, vezica biliară ovală, ecogenitate nemodificată, pancreasul 25x13x18 mm, splina în normă.

Retinoscopia – papilele nervului optic roze, hotarele voalate OS. A/V – 2:4,0.

În cadrul tomografiei computerizate spiralate ale structurilor craniocerebrale s-a determinat: scheletul cranian cu aspect normal, emisferele cerebrale, corpul calos, ganglionii bazali, mezencefalul, zona hipotalamo-hipofizară fără modificări patologice, structurile mediane nu au fost deplasate, sistemul ventricular nu a fost extins, ventriculul IV situat pe linia mediană 17 mm. Ventriculul III – 3,4 mm, ventriculii laterali asimetrici, drept 4,5 mm, stâng 7,5 mm.

Cisternele bazale simetrice, libere, coasa cerebrală fără calcificări, șanțurile corticale se diferențiau. Fossa craniană posterioară fără formațiuni, articulațiile atlanto-axiale simetrice, arcul C1 nemodificat. Sinusurile paranazale transparente, contur net clar. Devierea septului nazal spre dreapta, hipertrofia cornetelor nazale pe stânga. Concluzia examenului tomografic: asimetria ventriculelor laterale, devierea septului nazal spre dreapta, rinită hipertrofică.

Monitorizarea tensiunii arteriale în 24 de ore a evidențiat nivelul tensiunii arteriale (mmHg) diurne și nocturne, astfel încât valorile pentru: TAS max – 157 mmHg ; TAD max – 104 mmHg; puls – 98 băt/min; TAS medie – 129 mm Hg; TAD medie – 96 mm Hg; puls – 74 băt/min, TAS min – 113 mmHg; TAD min – 53 mm Hg; puls – 47 băt/min.

A fost realizat examenul ecocardiografic important pentru diagnostic, în cadrul cărui s-au înregistrat următorii parametri hemodinamici: diametrul aortei la istm - 26 mm, DAS -32 mm, DTD VS – 50 mm, DTS VS– 33 mm, SIV – 8 mm, PPVS – 8 mm, DAD – 37 mm, SIV – 8 mm, funcția globală a miocardului ventriculului stâng a notat valori micșorate – FEVS – 48%. Vizualizarea valvei tricuspide, pulmonare, mitrale, aortice nu a prezentat particularități patologice. Modificări ale foițelor pericardului nu s-au apreciat. Examenul Doppler cartare color a evidențiat o regurgitare pe valva mitrală de gradul I și valva tricuspida gradul I. Semne de prolaps de valvă mitrală 5,2 mm, întreruperi de sept interatrial sau interventricular nu au fost depistate.

Copilul a beneficiat de tratament patogenetic hipotensiv cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei Enalapril în doză de 5 mg/24 ore într-o singură priză. Pe parcursul

următoarelor 12 luni a fost urmărit trimestrial echocardiografic. Sub tratament se înregistra reducerea semnelor de hipertrofie a miocardului ventriculului stâng, majorarea indicilor fracției de ejecție a inimii, precum și regresia semnelor de insuficiență cardiacă.

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

După ce au fost studiate particularitățile modificărilor parametrilor funcției, reglării și statutului morfologic al cordului și hemodinamicii la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale a fost firesc de a efectua investigații similare și la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor.

Miocardita reprezintă o afectare primară a mușchiului cardiac. Termenul de leziune primară a miocardului a fost propus în anul 1901 de clinicienii francezi E.Josserand și L.Gallaverdin.

Inflamația în esență este o reacție de apărare cu ajutorul căreia se produce o restabilire la normal a țesutului afectat sau se efectuează regenerarea sectorului alterat. Inflamația acută se manifestă prin vasodilatare, edem tisular și infiltrație celulară leucocitară, ca rezultat al acțiunii factorilor, ce măresc permeabilitatea (chininele, aminele vasoconstrictive, toxinele, și prostaglandinele anafilactice), de asemenea a factorilor, ce favorizează leucotaxia (capacitatea de a adăuga la focarele de necroză sau lezare celulară de diferit tip variind considerabil).

După clasificarea din 1995 a OMS a afecțiunilor miocardului (Revizia a 10-a OMS) miocarditele acute ocupă un loc separat și sunt divizate după criteriile etiologice (bacteriene, virale, parazitare). Toate formele sus numite se deosebesc prin factorul etiologic și semnele caracteristice unui proces inflamator.

În studiul nostru au fost incluși 61 de bolnavi cu miocardite care au fost examinați conform protocolului de studiu. Una din investigațiile obligatorii realizate a fost ecocardiografia în cadrul căreia au fost evaluați parametrii hemodinamici estimați în tabelul 3.19.

Rezultatele prezentate în tabelul 3.19. relevă modificările indicilor hemodinamicii centrale estimați la bolnavii din loturile I și II cu ICC secundară miocarditelor determinați prin examenul ecocardiografic.

Analizând parametrii ecocardiografici în mod separat pentru loturile I și II investigate, putem stipula 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.

Tabelul 3.19. Caracteristica parametrilor ecocardiografici ai hemodinamicii bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor (M±m)

Parametrul	Lotul	Inițial	6 luni	p dinamic	Lot martor
DAD, mm	I	27,8±0,8*	23,4±0,7	<0,001	24,5±1,1
	II	28,3±1,0*	24,5±0,9	<0,01	
	p	>0,05	>0,05		
DVD, mm	I	28,3±1,2***	26,3±0,4***	>0,05	17,5±0,6
	II	29,3±0,6***	25,4±0,5***	<0,001	
	p	>0,05	>0,05		
DAS, mm	I	28,0±0,9	21,8±1,1***	<0,001	26,5±0,4
	II	29,8±0,9**	25,1±1,0	<0,001	
	p	>0,05	<0,05		
DTDVS, mm	I	38,6±1,6	33,5±1,4***	<0,05	40,1±0,4
	II	40,4±1,4	35,9±1,3**	<0,05	
	p	>0,05	>0,05		
DTSVS, mm	I	28,4±1,2	22,6±0,9**	<0,001	26,0±0,5
	II	29,2±0,9**	24,8±1,0	<0,01	
	p	>0,05	>0,05		
VTDVS, ml	I	83,0±7,7***	70,7±6,4***	>0,05	120,6±3,6
	II	104,8±8,8	84,8±6,3***	>0,05	
	p	>0,05	>0,05		
VTSVS, ml	I	39,0±4,2***	33,8±3,3***	>0,05	68,4±2,6
	II	51,3±4,7**	40,6±3,9***	>0,05	
	p	>0,05	>0,05		
FEVS, %	I	55,8±1,6**	64,5±0,8	<0,001	64,0±2,2
	II	54,4±1,2***	64,0±0,8	<0,001	
	p	>0,05	>0,05		
FSVS, %	I	36,4±0,5***	31,3±0,3**	<0,001	33,0±0,4
	II	36,2±0,5***	31,0±0,4***	<0,001	
	p	>0,05	>0,05		
SIV, mm	I	6,5±0,2	6,6±0,2	>0,05	7,6±1,1
	II	6,8±0,2	7,2±0,2	>0,05	
	p	>0,05	<0,05		
PPVS, mm	I	6,7±0,2	6,7±0,2	>0,05	7,4±1,3
	II	6,9±0,2	7,3±0,2	>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 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 (tabelul 3.19.) 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.

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 ($p < 0,001$). Așa dar, modificările estimate ale indicilor hemodinamici la bolnavii cu miocardite denotă o sporire a frecvenței contracțiilor cardiace, o dilatare a diametrelor camerelor drepte cu majorarea valorilor medii pe grup a DAD și DVD, precum și o majorare a IMMVS și a MMVS. Din datele stipulate în tabelul 3.19. se constată, că la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului la etapa inițială a suferit modificări funcția globală a miocardului VS tradusă prin FEVS care a notat valori reduse cu diferențe concludente față de lotul – martor cu ulterioară îmbunătățire în dinamica observațională. Este important de menționat faptul, 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. Examenul Doppler transvalvular a permis identificarea insuficienței valvei mitrale – de gradul I-II în 86,8% din cazuri (53 bolnavi) și a insuficienței valvei tricuspide de gradul I-II în 39,3% din cazuri (24 bolnavi), precum și a insuficienței valvei arterei pulmonare gr. I-II în 8,1% cazuri (5 copii).

Caracteristica clinico-hemodinamică a bolnavilor a fost prezentată de repartitia indicilor hemodinamici în loturile investigate (tabelul 3.20.).

Tabelul 3.20. Caracteristica clinico-hemodinamică inițială a bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică secundară miocarditelor incluși în studiu

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 ²	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 ²	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.

În studiul dat au fost cercetați parametrii variabilității ritmului cardiac la 45 de bolnavi din grupul general al bolnavilor cu miocardite inițial și în dinamicul observațional. Evoluția parametrilor variabilității ritmului cardiac în grupul general al bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică secundară miocarditelor sunt notate în tabelul 3.21.

Tabelul 3.21. Evoluția parametrilor variabilității ritmului cardiac la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor în grupul general I de studiu

Indicele	Grupul I (MA) (n = 45) inițial	Grupul I (MA) (n = 45) 6 luni	p	Lot martor
FCC med	93,7±2,5*	85,7±1,8	p< 0,01	84,5±3,4
SDNN (ms)	198,4±11,3*	152,6±7,5	p< 0,01	168,3±10,2
SDNNi (ms)	91,2±6,5	82,8±4,7	p> 0,05	89,1±6,2
SDANN (ms)	148,7±9,7*	136,8±6,6*	p>0,05	108,6±8,5
r-MSSD (ms)	75,8±6,9	70,0±6,1	p> 0,05	58,11±8,8
pNN50	28,1±2,7	23,3±1,9	p> 0,05	27,2±4,1
LF	2325,8±198,4	1968,3±157,5**	p> 0,05	2432,3±24,6
HF	1461,0±162,7	1146,0±112,4***	p> 0,05	1645±22,6
HRVTI	0,026±0,003	0,022±0,002	p> 0,05	0,021±0,003
LF/HF	1,7±0,18**	1,2±0,2	p> 0,05	1,209±0,06
Depresia medie a segm ST	1,1±0,1**	0,9±0,08	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.

În rezultatul analizei dinamice pe grup a variabilității ritmului cardiac la bolnavii cu miocardite (n = 45) după o redactare minuțioasă a principalelor evenimente ECG în mod automat au fost determinați toți parametrii de timp: SDNN, SDNNi, r-MSSD, pNN50 dintre care valorile SDNN, SDANN, LF/HF au notat valori semnificativ sporite comparativ cu lotul – martor la etapa de includere în studiu. Evaluarea dinamică a indicilor variabilității ritmului cardiac în grupul general a pacienților cu miocardite a prezentat oscilații neuniforme a parametrilor SDANN (p<0,05), LF (p<0,01), HF (p<0,001) cu reducere sub valorile normale comparativ cu lotul – martor.

Evaluând datele expuse în tabel conchidem, că la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică secundară miocarditelor se produc modificări semnificative ale parametrilor de timp a variabilității ritmului cardiac, în special a valorilor SDNN care reprezintă devierea standard a intervalelor NN, ale valorilor SDANN – devierii standard a mediei NN în intervalul de 5 min de timp, precum și ale valorilor rMSSD – rădăcinii patrate calculate din suma patrată a diferențelor intervalelor NN pe perioada de 24 de ore. Analiza variațiilor parametrilor spectrali a estimat modificări ale indicelui HFP (puterii undulațiilor NN în diapazonul frecvențelor înalte (0,15 – 0,40 Hț) cu scădere sub valorile normale față de lotul – martor (p < 0,001) și o reducere semnificativă a valorilor parametrului LF (puterii undulațiilor în diapazonul frecvențelor joase (0,04 – 0,15 Hț) la 6 luni de evidență comparativ cu lotul – martor (p < 0,01).

În cadrul efectuării analizei parametrilor variabilității ritmului cardiac la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică secundară miocarditelor acute este determinat, că la acest grup de bolnavi au fost majorați parametrii de timp și a fost notată reducerea sub valorile normale ale parametrilor spectrali comparativ cu cei din lotul – martor, ceea ce denotă o influență a acțiunii sistemelor simpatice și parasimpatice asupra ritmului cardiac.

Luând în considerație particularitățile structurale ale miocardului la copiii de vârstă fragedă (vascularizare abundentă, deficiență de țesut conjunctiv, diferențiere incompletă a miofibrilelor), ușor se declanșează sindromul dizadaptiv, care predispune pentru instalarea unui proces inflamator și pentru apariția dereglărilor de ritm cardiac în funcție de varianta clinică și etiologică a maladiei.

În consecință se poate presupune, că în miocardite se produc modificări ale propagării impulsului electric prin sistemul conductor al inimii care sunt imprezvizibile și pot avea acțiune nefastă asupra apariției disritmiilor cardiace cu risc vital și în consecință, pot influența semnificativ prognosticul bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului. În acest sens este importantă stabilirea diagnosticului precoce și inițierea unui tratament patogenetic de suport al ICC cu remediile nominalizate (Captopril, Spironolacton sau Enalapril) în funcție de indicațiile clinice și de clasa funcțională de insuficiență cardiacă cu scop de ameliorare atât a parametrilor hemodinamici, cât și ale indicilor variabilității ritmului cardiac. Aceste elemente specifice de evoluție a parametrilor variabilității ritmului cardiac servesc pentru identificarea și stratificarea pacienților cu risc sporit pentru apariția posibilelor complicații severe.

Caz clinic. Pacientul B.D., vârsta 3 ani, cu greutatea de 15 kg și talia 96 cm, dezvoltare fizică armonioasă, s-a internat în clinică cu diagnosticul clinic: miocardita acută infecțioasă-alergică, formă grav-medie, asociată cu tulburări de ritm cardiac – tahicardie sinusală. Insuficiența cardiacă clasa funcțională I NYHA. Bronșită acută obstructivă. Motivele internării: pentru tuse uscată, dispnee la efort fizic, fatigabilitate, apetită scăzută, apărute pe fonul unei infecții respiratorii virale acute.

Examen fizic. Internat în clinică în stare generală grav-medie cu semne de dispnee, fatigabilitate, palpitații cardiace la efort sporit. Examenul tegumentelor a relevat acrocianoză la nivelul mâinilor cu răcirea extremităților, țesutul celulo-adipos subcutanat dezvoltat normal, plica abdominală -1,5 cm, edeme periferice nu se vizualizează. La examenul obiectiv cutia toracică se prezenta cilindrică fără deformări, coloana vertebrală dezvoltată normal, omoplații și claviculele situate simetric. Sistemul respirator: plângeri - tuse uscată, dispnee la efort fizic, flotări ale aripilor nasale, respirația nazală diminuată. Mișcărilor respiratorii ale cutiei toracice au fost ritmice, frecvența contracțiilor respiratorii de 28/min, corelația inspir-expir este de 1:3,

palpațor elasticitatea toracelui păstrată, vibrațiile vocale se transmiteau simetric, sunet percutor sonor bilateral. Excursia marginii pulmonare inferioare – 4-5 cm. La examenul clinic auscultativ pe toată aria pulmonară s-a determinat respirație aspră, raluri uscate sibilante bilateral. Sistemul cardiovascular: la inspecția vaselor gâtului pulsație patologică ale arterelor carotide, turgescența venelor jugulare sau puls venos pozitiv nu s-a observat. La inspecția regiunii precordiale bombare sau retecție nu s-a vizualizat. Apreciera la examenul percutor a limitelor matității relative a cordului - limita dreaptă – în spațiu intercostal IV din dreapta cu 1 cm lateral de marginea sternului, limita stângă – poziționată în spațiu intercostal V cu 1,5 cm medial de pe linia medioclaviculară, limita superioară – la nivelul coastei III. Dimensiunile pediculului vascular în spațiu intercostal II – 5 cm. La palpație șocul apexian situat în spațiu intercostal stâng V cu 1,5 cm medial de la linia medioclaviculară. Suprafața șocului apexian aproximativ 2 cm², înălțimea, puterea și rezistența se prezentau mărite. Auscultativ zgomote cardiace aritmice, atenuate, s-a determinat un suflu sistolic gr. 2 cu maxim de intensitate în focarul mitral și iradiere la apex, FCC variabilă pe fonul unei aritmii respiratorii în limitele 108 - 126 bătăi/min. Investigarea vaselor sangvine: puls ritmic, amplituda mărită, identic la ambele mâni, cu frecvența variabilă 108/min – 126/min, deficit de puls nu s-a determinat. Tensiunea arterială: TAs/TAd 85/50 mmHg - la mâna dreaptă, TAs/TAd 88/55 mmHg - la mâna stângă. Abdomenul la palpare indolor, ficatul sub rebordul costal cu suprafața netedă, consistența moale, nedureros, splina nu a fost mărită la examen palpator. Edeme ale feței, pleoapelor, gambelor nu s-au apreciat. La inspecția regiunii lombare eritem și tumefiere nu s-a apreciat, micțiunile libere, indolare de 5-6 ori în zi.

Radiografia cardiopulmonară a evidențiat prezența cardiomegaliei, cord evident dilatat în dimensiuni transversale, ICT - 0,69, desenul pulmonar se prezenta îmbogățit, focare de opacități lipsă, sinusurile libere.

ECG – tahicardie sinusală, tulburări ale conducerii impulsului prin miocardul ventricular, dereglări ale proceselor de repolarizare în miocardul VS, semne de hiperfuncție a VS. Echocardiografia a evidențiat o dilatare a atrului stâng (AS 32 mm), un ventricul stâng mărit – 44/39 mm, precum și o scădere a funcției globale a inimii – FE- 52%. Grosimea septului intraventricular – 6 mm, peretele posterior al VS 6 mm, diametrul ventriculului drept – 14 mm, diametrul atrului drept – 25 mm. Examenul Doppler color – a prezentat insuficiență a valvei mitrale gr.I, insuficiență a valvei tricuspide gr.I, insuficiență a valvei arterei pulmonare gr.I.

Bilanțul biologic de laborator al bolnavului a notat o sporire a concentrației serice a enzimelor cardiospecifice – CFK –MB 48UI/l, ASAT – 0,64 mcmol/l, LDH – 678 UI/l, precum

și a PCR 12 Un, proteina cardiospecifică Troponina I – 0,21 ng/ml, mioglobina – 32,4 ng/ml, HPL 0,86 U/l, glucoza – 4,0 mmol/l.

Copilul a beneficiat de tratament patogenetic cu administrarea inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei Enalapril 0,4 mg/24 ore. Prezintă de asemenea repetate decompensări cardiace în context infecțios necesitând internarea. Pe parcursul următoarelor 6 luni a fost urmărit lunar echocardiografic. Sub tratament se înregistrează reducerea cavității ventriculare stângi până la 34/30 mm, care este însoțită de ameliorarea semnelor de insuficiență cardiacă în dinamica observației clinice.

Caz clinic. Pacientul G., vârsta 11 ani a fost internat în clinică cu diagnosticul de miocardită acută infecțios-alergică, formă grav-medie cu tulburări de ritm cardiac – extrasistolie ventriculară frecventă tip bi-trigiminnie din ventriculul drept. Insuficiența cardiacă clasa funcțională I NYHA. La internare acuza cardialgii după efort fizic, senzații de palpații cardiace, vome intermitente, slăbiciune generală.

Din anamnezic: născut de la a doua sarcină, parcursă pe fon de gestoză în prima perioadă, naștere patologică. În antecedente a suportat IRVA frecvente. Este bolnav timp de 7-10 zile când după o infecție virală cu febră, vome, rinită, tuse au apărut acuzele sus – numite. Pacientul s-a adresat la medicul de circumscripție, care a depistat schimbări pe traseul ECG (extrasistole frecvente ventriculare din VD de tip bi - trigiminnie) și în urma examenelor primare a fost îndreptat în secție de cardiologie cu suspjecție la miocardită.

Examen fizic: starea pacientului la internare de gravitate medie, tegumentele cu acrocianoză nasolabială, ganglionii limfatici periferici nemodificați palpator, edeme periferice nu se determină. La percuția cutiei toracice sunet pulmonar clar, auscultativ murmur vezicular bilateral. Limitele matității relative ale cordului: dreapta – pe linia parasternală dreaptă în spațiul intercostal II, limita superioară – spațiul intercostal II pe linia parasternală stânga, limita stângă - linia medioclavicularis sinistra spațiul intercostal IV. Examenul clinic auscultativ relevă contracții aritmice ale cordului, propagarea atenuată a lor, extrasistolie frecventă 8-10/min, suflu sistolic scurt cu max la apex tip funcțional, FCC 66-78 în min, TA 90/60 mmHg.

Rezultatele investigațiilor: ECG – ritm sinus, cu FCC 64/min, extrasistolie frecventă din VD tip bi-trigiminnie, sindrom WPW parțial, dereglări moderate ale proceselor de repolarizare în miocardul VS, extrasistole se mențin și după proba cu efort fizic. La ECG Holter monitoring pe 24 ore s-a determinat pe fon de ritm sinus cu FCC med 110/min (max 154 băț/min, min 55 băț/min), complexe aberante nu sunt, activitate ventriculară atipică 32340 extrasistole ventriculare din 103089, plurifocală, bigiminnie cuplate, 290 în grup (mai mult de 3 extrasistole),

activitate supraventriculară nu s-a înregistrat, pauzele max 1,44 ms, o serie de pauze au format 25 perioade de bradicardie cu FCC minimă 49 bătă/min.

ECHO CG Doppler: AS - 33 mm, DTD VS 47mm, VD 26 mm, AD 40 mm, FE VS 58%, FS VS 30%, SIV - 9 mm, valva aortică - indurația coronarei drepte, amplituda de deschidere 1,9 mm, valva pulmonară îngroșată, hipertensiune pulmonară nu este. Doppler ECHO CG - insuficiența valvei mitrale gr. I, insuficiența valvei tricuspide gr.I-II, insuficiența valvei pulmonare gr.I.

Radiologia organelor cutiei toracice - scheletul cutiei toracice fără abateri de la normal, diafragma își păstrează configurația obișnuită și se află la nivelul coastei V, sinusurile frenio-costale sunt libere, desenul pulmonar se determină, inima de dimensiuni mărite, ICT 0,52. Testele de laborator: hemograma - Hb 126 g/l, hematii $4,5 \cdot 10^{12}/l$, leucocite - $6,2 \cdot 10^9/l$, nesegmentate - 3%, segmentate - 60%, limfocite - 30%, VSH 4 mm/oră. Examenul biochimic al serului sangvin: proteina C - reactivă negativă, index T helperi/T supresori - 14,3, hipoalbuminemie - 45%, proteina totală - 74 g/l, seromucoizii - 0,27 Un, bilirubina - 14,6 mcmmol/l, ALAT - 0,25 mcmmol/l, ASAT - 0,35 mcmmol/l, ionograma - Na - 144 mmoli/l, K - 4,6 mmoli/l, CK 169,9 U/l, CK-MB 53,3 U/l, LDH 478 U/l, LDH1 20,4 U/l, LDH2 39,9 U/l; fibrinogenul 2,0 g/l, indicele protrombinic 97%, frotiu din nas la virus pozitiv la adenovirus. Urograma fără modificări patologice. Luând în considerație datele clinice și rezultatele investigațiilor pacientului s-a administrat terapie patogenetică cu remediul IECA Captopril 1 mg/kg (10 mg /24 ore) în două prize timp de 60 de zile cu anularea treptată a preparatului. În timpul administrării preparatului a fost jugulată tulburarea de ritm cardiac, iar starea clinică a copilului, indicii de laborator, indicii hemodinamicii centrale s-au ameliorat și în timpul de supraveghere în decurs de 6 luni acești indici nu s-au înrăutățit.

3.4. Concluzii la capitolul 3

1. Estimarea comparativă a manifestărilor clinice la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului a evidențiat 8 simptome comune așa ca dispnee, fatigabilitate, tahicardie, bradicardie, cardialgii, hepatomegalie, splenomegalie, edeme periferice atât pentru bolnavii cu miocardie, cât și pentru cei cu hipertensiune arterială complicată cu insuficiență cardiacă cronică și 5 simptome specifice, dintre care unul ca atenuarea zgomotelor cordului, care se depistează numai la bolnavii cu miocardite și 4 simptome (cefalee, lipotimii, vertigii, bufeuri de căldură) la cei cu hipertensiune arterială complicată cu insuficiență cardiacă cronică.

2. Factorii de risc a disfuncțiilor cronice ale miocardului sunt comuni atât pentru bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor, cât și pentru cei cu hipertensiune

arterială complicată cu insuficiență cardiacă cronică, dar cota impactului influenței fiecărui din ei asupra manifestării simptomelor patologiilor susmenționate este diferită.

3. Simptomatologia clinică a bolnavilor încadrați în clasa funcțională de IC NYHA II a fost cea mai frecventă și se estimează în 87,7% cazuri la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor.

4. Modificările caracteristice la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale a parametrilor variabilității ritmului cardiac - SDNN, SDANN, r-MSSD, pNN50, LF, HF, determinați în cadrul examenului de monitorizare automată electrocardiografică după metoda Holter, a indicilor statutului morfologic a miocardului ventriculului stâng - IMMVS și GRPVS, apreciați în cadrul ecocardiografiei, denotă despre dereglarea sistemelor reglatoare responsabile de variabilitatea ritmului cardiac și hipertrofia miocardului ventriculului stâng, inclusiv concentrică ce prezintă un predictor de risc al dezvoltării complicațiilor cardiovasculare.

5. Estimarea indicilor hemodinamici în cadrul examenului ecocardiografic a elucidat variantele și criteriile diagnostice de remodelare a inimii la bolnavii cu ICC secundară hipertensiunii arteriale astfel, încât la această categorie de pacienți au fost apreciate tipurile de hipertrofie concentrică, hipertrofie excentrică și remodelare concentrică a miocardului ventriculului stâng.

6. Din criteriile cele mai informative ale hipertrofiei miocardului VS evaluate în studiu, care participă nemijlocit în procesele de remodelare a cordului și se dezvoltă în urma acțiunii factorilor hemodinamici, neurohormonali, se numără masa miocardului ventriculului stâng (MMVS) și indicele masei miocardului VS (IMMVS), valorile cărora au evidențiat majorări semnificative la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale.

7. Modificările indicilor hemodinamici estimate la bolnavii cu ICC secundară miocarditelor denotă dilatarea diametrelor camerelor drepte și stângi și reducerea funcției globale ale miocardului VS. Este important de menționat faptul, că la bolnavii cu ICC secundară miocarditelor 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.

8. În disfuncțiile cronice ale miocardului se produc modificări în electrofiziologia cordului care implică atât apariția dereglărilor de ritm cardiac și conducere, cât și modificări ale intervalului Q-T, iar specific pentru bolnavii cu ICC secundară hipertensiunii arteriale este apariția hipertrofiei miocardului ventriculului stâng.

9. La bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale cele mai esențiale modificări ale hemodinamicii sunt determinate de FCC, TAS, TAD, diametrele cordului DAD, DVD, DTDVS, DTSVS, VTD, VTS, IMMVS, SIV, FEVS, FSVS, PPVS care peste 6 luni de tratament patogenetic combinat cu captopril și spironolacton se normalizează prioritar și precoce în comparație cu cei care au administrat monoterapie cu enalapril, la care expresiile numerice ale acestor indici hemodinamici au o dinamică oscilantă cu o durată mai prelungită până la ameliorare.

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.

Unul din obiectivele centrale de cercetare a fost aprecierea unor noi markeri ale ischemiei miocardului ce posedă o înaltă specificitate și sensibilitate, ca proteinele cardiospecifice – albumina modificată de ischemie (AIM), troponina cardiacă I (TnI), mioglobina, proteina C reactivă. În studiu a fost estimată activitatea indicilor peroxidării lipidelor sistemului antioxidant, în special al activității dialdehidei malonice, activității antioxidante totale, nivelului hidroperoxidilor lipidici, precum și aprecierea modificărilor profilului lipidic – colesterolului total, colesterolului LDL și colesterolului HDL și a trigliceridelor în ser sangvin. Determinarea gradului de destabilizare a membranelor celulare s-a realizat prin estimarea activității enzimelor citoplasmatică (markerilor membranelor celulare – LDH, β –glucuronidazei) la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului.

Reieșind din obiectivele de cercetare în studiul dat, pentru aprecierea modificărilor indicilor statutului biochimic bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului au fost examinați inițial și la 6 luni de reevaluare clinico-diagnostică.

A fost cercetată valoarea diagnostică a diferitor biomarkeri de afectare miocardică la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului incluși inițial, la care s-a realizat analiza parametrilor biochimici. Probele biologice (sânge venos din vena cubitală) au fost preluate preprandial dimineața după cel puțin 12 ore de foame și repaos fizic al bolnavului de 15 minute.

La bolnavii din ambele grupe de studiu s-a realizat determinarea indicilor metabolismului lipidic. Lipoproteinele serului sangvin sunt veriga principală în metabolismul lipidelor în organismul omului. 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 de includere în studiu (tabelul 4.1.).

Tabelul 4.1. Caracteristica modificărilor indicilor metabolismului lipidic și a componentelor stresului oxidativ în serul sangvin la bolnavii cu ICC incluși în studiu la etapa inițială

Indicii	Martor	I grup (n=61)	II grup (n=52)	p
Colesterol total, mmol/l	4,5±0,2 (100%)	4,06±0,11 (90%)	4,29±0,12 (95%)	p>0,05
Col LDL, mmoli/l	1,33±0,09 (100%)	2,53±0,12*** (190%)	3,11±0,14*** (239%)	p<0,01
Col HDL, mmoli/l	1,68±0,36 (100%)	1,43±0,05 (85%)	1,63±0,07 (97%)	p<0,05
Trigliceride, mmoli/l	2,09±0,05 (100%)	2,32±0,05** (116%)	1,94±0,12 (95%)	p<0,01
DAM, (Un/l)	30,04±1,84 (100%)	20,64±0,93*** (68%)	20,92±0,95*** (69%)	p>0,05
AAT, mmol/l	41,6±2,84 (100%)	34,48±1,75* (82,9%)	33,34±1,80* (80%)	p>0,05
HPL timp., U/l	0,65±0,11 (100%)	0,91±0,05* (138%)	0,86±0,06 (143%)	p>0,05
HPL interm.,U/l	0,98±0,1 (100%)	1,13±0,04 (125%)	1,06±0,04 (111%)	p>0,05
HPL tardivi, U/l	0,26±0,02 (100%)	0,37±0,018*** (142%)	0,36±0,01*** (138%)	p>0,05

Notă: Diferențele statistic semnificative în raport cu lotul martor – *p < 0,05, ** p < 0,01, ***p<0,001.

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 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. Markerul dat a depășit nivelul martorului circa de 2 ori la bolnavii cu ICC secundară hipertensiunii arteriale. Conform datelor obținute creșterea intensității peroxidării lipidelor concomitent cu inhibiția activității antioxidante totale s-a constatat la internare, unde hidroperoxizii lipidici timpurii au crescut în I grup cu 38%, iar în grupul II cu 43%, hidroperoxizii intermediari în I grup au notat valori sporite cu 25% și cu 11% în grupul II, iar hidroperoxizii tardivi au sporit cu 42%, iar în grupul II cu 38%, pe când AAT în primul grup a scăzut cu 17,1%, iar în grupul II cu 20% față de lotul – martor. Activitatea dialdehidei malonice a suportat modificări cu scăderea nivelului concentrațional cu 32% în I grup și cu 31% în grupul II.

Concentrația serică a trigliceridelor la etapa de includere în studiu era sporită în I grup cu 16%, iar în grupul II a notat valori scăzute comparativ cu lotul martor.

În cercetare a fost evaluată dinamica indicilor lipidici și a parametrilor stresului oxidativ la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale (tabelul 4.2.).

Tabelul 4.2. Evaluarea indicilor metabolismului lipidic și a componentelor stresului oxidativ în serul sangvin în dinamicul evoluției clinice la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului

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

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, colesterol LDL. Concentrațiile serice ale indicilor colesterolului total, colesterolului 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. Conform datelor obținute activitatea antioxidantă totală peste 6 luni a scăzut cu 47% în I grup și cu 40% în grupul II față de lotul – martor. Nivelul hidroperoxidilor lipidici timpurii peste 6 luni a scăzut cu 17% în I grup, iar în grupul II au notat valori normale comparativ cu lotul – martor. Activitatea hidroperoxidilor intermediari în dinamică a scăzut sub normal în I grup de cercetare cu 12% față de lotul – martor. Analiza activității HPL tardivi denotă valori sporite cu 11% în dinamică în grupul bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale.

În studiul dat la bolnavii din ambele grupe de studiu au fost cercetați următorii indici biochimici – β -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 (tab. 4.3.).

După cum rezultă din tabelul 4.3., nivelul activității enzimatice a β -glucuronidazei relevă o sporire inițială statistic semnificativă cu +57% și cu +52% respectiv în raport cu indicatorii lotului martor în ambele grupe de studiu ($p < 0,001$), la evaluare dinamică se apreciază o reducere lentă a nivelului concentrațional în grupul I cu – 28% și în grupul II cu – 39%. Activitatea fucozei în ser sangvin la bolnavii cu ICC a notat un nivel semnificativ sporit comparativ cu indicii lotului – martor inițial în ambele grupuri ($p < 0,001$), dar mai evidentă în grupul I de studiu la bolnavii cu ICC secundară miocarditelor și a notat $520,6 \pm 47,8$ $\mu\text{moli/l}$ ($p < 0,001$) ceea ce semnifică o sporire cu +276% în I grup și cu +167% în grupul II față de lotul martor. Modificările în dinamica evoluției clinice a fucozei prezintă nivele concentraționale sporite ($p < 0,001$) în raport cu martorul notând o reducere cu –171% în I grup și cu – 91% în grupul II de studiu.

Activitatea acidului piruvic a notat inițial valori sporite cu + 124% în I grup și cu + 106% în grupul II comparativ cu lotul – martor ($p < 0,001$), iar în dinamică s-a apreciat o reducere a acestui indice în I grup cu –14%, iar în grupul II cu –48%, totuși prezentând diferențe semnificative ($p < 0,001$) față de lotul – martor. Nivelul concentrațional ale acizilor uronici la etapa inițială de includere în studiu a notat o sporire a activității cu +54% în I grup și cu +62% în grupul II cu diferențe semnificative față de lotul – martor ($p < 0,001$), iar ulterior se determină o reducere lentă ale activității cu – 44% în I grup ($p < 0,01$) și cu – 39% ($p < 0,001$) în grupul II cu semnificație față de lotul – martor. Conținutul seric ale acidului lactic în I grup a fost sporit cu +12%, iar în grupul II de studiu cu +51% față de lotul – martor ($p < 0,001$).

Tabelul 4.3. Dinamica conținutului enzimelor citoplasmatică și ale acizilor în ser sangvin la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului

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

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

În dinamică nivelul concentrațional seric ale acidului lactic a scăzut sub valorile normale în I grup cu diferențe semnificative (p<0,01) față de lotul – martor, și în grupul II la bolnavii cu HTA s-a notat o reducere ale activității acidului lactic cu – 46%. Activitatea acizilor sialici a notat valori veridic concludente inițial în grupul I a bolnavilor cu miocardite cu + 50% față de indicii lotului – martor (p<0,05), iar modificările concentraționale serice în grupul II au sporit doar cu 12% fără diferențe semnificative față de lotul – martor. Peste 6 luni datele obținute au notat valori subnormale ale activității acizilor sialici în comparație cu martorul cu semnificație dinamică (pd I<0,01), (pd II<0,001).

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,

cea 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 incluși inițial, la care s-a realizat analiza parametrilor hemodinamicii centrale și a indicatorilor clinico-paraclinici.

Pe parcursul cercetărilor efectuate a fost apreciată valoarea conținutului seric concentrațional ale proteinelor specifice cordului (AIM, mioglobinei, troponinei I).

În studiu sunt prezentate rezultatele evaluării a 62 de pacienți divizați în 2 grupuri cu insuficiență cardiacă cronică confirmată prin datele examenului clinic și paraclinic. 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. 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). Această metodă se deosebește printr-o specificitate înaltă pe contul majorării preciziei și sensibilității. Nivelul de apreciere a fost atins în rezultatul creării unui mediu optim reactiv cu utilizarea unui amestec reactiv stabil, cu măsurări ale densității optice în condiții optime și în dependența rezultatelor de concentrația soluției de cobalt care se folosește pentru cercetare.

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 a organismului de geneză cardiacă (tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Conținutul albuminei modificate de ischemie în serul sangvin la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică

Grupul	control	I A	I B
AIM, mmol/l	0,324±0,04	0,381±0,020	0,357±0,020
p	control	p>0,05	p>0,05

Ca rezultat, am încercat să valorificăm conținutul AIM pentru a estima reactivitatea fiziopatologică ale acestei proteine la copiii condiționat sănătoși în grupul de control și am confirmat o concentrație sporită a ei în ser sangvin la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică din ambele subgrupe de studiu.

În studiu a fost identificat nivelul concentrațional al troponinei I în serul sangvin la bolnavii cu ICC. În urma analizelor efectuate s-a constatat o majorare a conținutului seric a Troponinei I până la 1,20±0,3 ng/ml în I grup de studiu inițial, iar în grupul II de studiu până la 0,21±0,06 ng/ml cu o diferență (p<0,01) față de martor, nivelul troponinei a fost sporit semnificativ la bolnavii cu miocardită față de lotul – martor (p<0,001) cu reducerea ulterioară în dinamică a concentrației până la normalizare statistic semnificativă în raport cu indicatorii inițiali în grupul I (p<0,01), pe când în grupul II valorile concentraționale s-au redus fără semnificație. Evaluarea nivelului concentrațional ale mioglobinei în ser sangvin a notat o sporire semnificativă veridică la etapa inițială până la 33,20±1,7 ng/ml în I grup (p<0,01) și până la 28,4±1,7 ng/ml în grupul II dar fără diferențe față de lotul – martor cu ameliorare ulterioară dinamică veridică concludentă în raport cu indicatorii inițiali a concentrației serice pentru ambele grupe (p<0,001). Aprecierea activității enzimei citoplasmatică a lactatdehidrogenazei a prezentat o majorare a nivelului seric inițial respectiv pentru – LDH -521,49±18,13 Un/l în I grup cu semnificație față de lotul – martor (p<0,001) și 449,6±15,7 Un/l în grupul II de studiu la fel semnificativă (p<0,001) față de martor cu o regresie concludentă în raport cu indicatorii inițiali în ambele grupe (p<0,001). Activitatea proteinei C reactive a notat valori sporite inițial până la 3,32±0,4 UI/l (p < 0,001) în I grup și până la 2,86±0,4 UI/l în grupul II (p<0,001), iar în durata de observație clinică concentrațiile serice în ambele grupe au fost reduse până la înregistrarea valorilor subnormale în dinamică (p<0,001). Estimarea modificărilor biomarkerilor cardiospecifice sunt prezentate în tabelul 4.5.

Estimarea rezultatelor obținute constată faptul că în abordul clinico-biologic al ICC secundare miocarditelor și HTA la copii și adolescenți este oportună determinarea activității proteinelor specifice cordului și ale enzimelor cardiospecifice, care facilitează diagnosticul precoce imunoenzimatic și biochimic al procesului inflamator și hipoxic cardiac. Totodată, acești

markeri biologici oferă posibilitatea de prognozare a suferinței miocardului, ceea ce este foarte important în conduita terapeutică și prognosticul maladiei. Apariția modificărilor precoce metabolice în conținutul seric al proteinelor și enzimelor cardiospecifice anticipă procesele de remodelare ale miocardului ventriculului stâng, ceea ce poartă o conotație extrem de importantă clinico-hemodinamică în dezvoltarea disfuncției sistolice și diastolice ale cordului.

Tabelul 4.5. Dinamica modificărilor proteinelor cardiospecifice în evoluția insuficienței cardiace la bolnavii incluși în studiu

Indicatorii evaluați	p	I grup inițial	II grup Inițial	I grup 6 luni	II grup 6 luni	Lot martor
Troponina I, ng/ml	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		
Mioglobina, ng/ml	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		
PCR, UI/l	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		
LDH, UI/l	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 – semnificația dinamică în I grup, pd II – semnificația dinamică în grupul II

Analiza nivelului concentrațional a enzimelor citoplasmice 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. Aprecierea comparativă a valorilor biomarkerilor hipoxiei miocardului sugerează starea procesului inflamator la nivel celular cardiac.

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 4.1.). Reieșind din aceasta putem conchide, că imaturitatea morfofuncțională a țesutului miocardului în special în miocardite, tulburările hemodinamicii, 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.

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

Catecolaminele reprezintă grupa de amine aromate, care acționează ca hormoni neurotransmițători. Adrenalina acționează asupra mușchilor cardiaci și asupra metabolismului, iar noradrenalina răspunde de circulația periferică și ambele ajută la depășirea stresului acut și cronic.

Catecolaminele după structura chimică reprezintă derivați ai pirocatechinei-3,4-dioxifenol sau altfel, denumit catecol, de unde și provine denumirea întregului grup care include epinefrina (adrenalina), și norepinefrina (noradrenalina) și dopamina. Catecolaminele se produc în mod fiziologic numai în țesuturile sistemului nervos și în țesuturile ce provin din celulele nervoase așa ca stratul medular al suprarenalelor și organele Tükkerkandl [5].

Adrenalina este un hormon, biosinteza cărui se produce și se depozitează în stratul medular al suprarenalelor, evolutiv este primul hormon care a fost identificat și sintetizat chimic. Noradrenalina – este un neuromediator adrenergic ale sistemului nervos central și simpatic, biosinteza și depozitarea cărui se petrece în neuronii respectivi. Eliberarea noradrenalinei are loc în neuroni în urma cărei ea acționează fiziologic local. Una din calitățile de diferențiere a catecolaminelor de alți hormoni este faptul, că eliberarea lor în terminațiile nervilor simpatici în stratul medular al suprarenalelor se află sub controlul direct al sistemului nervos central.

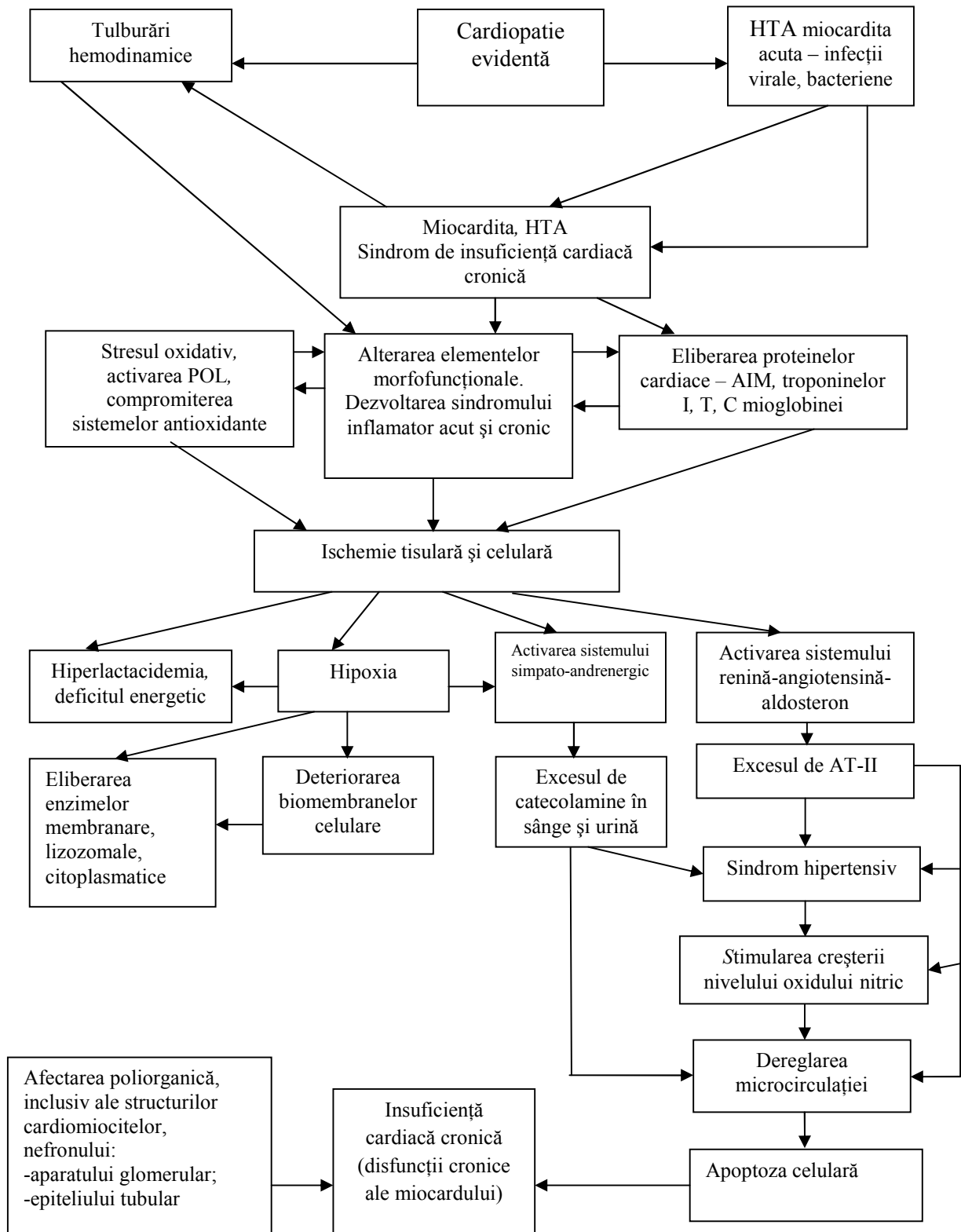


Fig. 4.1. Schema de lucru a patogeniei în disfuncțiile cronice ale miocardului

Catecolaminele acționează în mod fiziologic la nivelul creierului, cordului și hemodinamicii, musculaturii netede ale bronșiilor, sistemului gastrointestinal, uterului, ochilor, splinei, musculaturii scheletale, sistemului de coagulare a sângelui și asupra unui șir de funcții fiziologice. În studiul dat au fost cercetați indicii hormonalți 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 hormonalți a fost apreciat nivelul concentrațional al catecolaminelor – al epinefrinei și norepinefrinei în ser și în urină, astfel, a fost estimată activitatea lor biologică. Probele biologice sangvine au fost preluate preprandial dimineața după cel puțin 12 ore de foame din vena cubitală. Pentru colectarea materialului pacienților li se recomanda de a exclude din alimentație cu 2-3 zile înainte de prelevarea materiilor biologice următoarele produse ca: bananele, ananasul, cașcavalul, ceaiul tare, cafeaua, toate substanțele medicamentoase și investigațiile instrumentale. Se examinează urina colectată în 24 de ore, precum și porționat (pentru ultima e necesar de cunoscut timpul exact când a fost colectată și cantitatea). Nivelul concentrațional al hormonilor sistemului simpato-adrenal la bolnavii cu ICC din ambele grupe este prezentat în tabelul 4.6.

Conform datelor obținute în tabel se observă un nivel sporit al adrenalinei și noradrenalinei în serul sangvin inițial în ambele grupe de studiu astfel, încât în grupa I conținutul este mai mare cu +57%, iar în grupa II cu +38% comparativ cu lotul de control. În dinamica observațională peste 6 luni concentrația a 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 norepinefrinei în ser inițial în I grup a fost sporit cu +50%, iar în II-lea grup cu +20% față de lotul de control, iar peste 6 luni conținutul a scăzut în I grup cu – 22%, iar în al II-lea grup a crescut cu +21% (tabelul 4.6.).

Analiza nivelului 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 concentrația a sporit cu +31% în I grup și cu +95% în grupul al II-lea, comparativ cu valorile inițiale. Conținutul norepinefrinei în urină în I grup inițial 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 concentrația s-a redus cu –108%, iar la bolnavii cu HTA a sporit cu +41% (tabelul 4.6.).

Analiza comparativă ale concentrației epinefrinei în ser la etapa inițială de includere în studiu, precum și la 6 luni de observație ale celor două grupe nu a prezentat diferențe

semnificative ($p_{1,2} > 0,05$). Nivelul norepinefrinei în ser în cadrul estimării comparative ale celor două grupe la etapa inițială a notat diferențe veridice ($p_{1,2} < 0,001$). Estimarea comparativă ale concentrației epinefrinei și norepinefrinei în urină la etapa inițială ale celor două grupe a avut diferențe semnificative ($p_{1,2} < 0,001$).

Tabelul 4.6. 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*** (157%)	3,19±0,28** (151%)	pd >0,05	2,1±0,3 (100%)
Epinefrina ser, nmol/l , II grup	2,90±0,17* (138%) p 1,2>0,05	2,82±0,11* (133%) p 1,2>0,05	pd>0,05	
Norepinefrina ser, nmol/l, I grup	7,83±0,33 (150%)	6,66±0,36* (128%)	pd<0,05	5,2±1,6 (100%)
Norepinefrina ser, nmol/l, II grup	6,25±0,26 (120%) p 1,2<0,001	7,37±,38 (141%) p 1,2>0,05	pd <0,05	
Epinefrina în urină, nmol/24 ore, I grup	98,60±3,38*** (217%)	112,13±5,40*** (248%)	pd<0,05	45,4±8,4 (100%)
Epinefrina în urină, nmol/24 ore, II grup	243,46±8,40*** (540%) p 1,2<0,001	286,54±17,75*** (635%) p 1,2<0,001	pd <0,05	
Norepinefrina în urină, nmol/24 ore, I grup	244,98±10,92*** (274%)	148,77±8,31*** (166%)	pd<0,001	89,2±11,3 (100%)
Norepinefrina în urină, nmol/24 ore, II grup	152,23±6,88*** (170%) p 1,2<0,001	188,50±10,16*** (211%) p 1,2<0,01	pd<0,01	

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

Așadar, datele studiului efectuat au confirmat însemnătatea evaluării statutului hormonal ale sistemului simpato-adrenal și în special al catecolaminelor în mediile biologice (sânge, urină) la copii și adolescenți cu disfuncții cronice ale miocardului. Este necesar de menționat, că la bolnavii cu HTA au avut loc oscilații neuniforme ale concentrațiilor catecolaminelor în ser și urină, notând valori exagerat sporite al epinefrinei în urină. Totodată, se observă și o creștere a nivelului catecolaminelor în mediile biologice susnumite la bolnavii cu ICC secundară miocarditelor cu diferite modificări concentraționale în medie pe grup.

Probele biologice efectuate au evidențiat impactul deosebit de important al mediatorilor catecolaminergici în patogenia disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii.

4.4. Concluzii la capitolul 4.

1. Pentru aprecierea procesului inflamator în miocard, în disfuncțiile cronice ale miocardului, secundare miocarditelor acute la copii, paralel cu testele clinico-paraclinice este necesar de estimat indicii biochimici, care caracterizează declanșarea cascadei stresului oxidativ, a produșilor peroxidării lipidice, precum și ale markerilor cardiospecifici.

2. Determinarea gradului de destabilizare a membranelor celulare s-a realizat prin estimarea activității enzimelor citoplasmatică (markerilor membranelor celulare – LDH, β -glucuronidazei), teste care prezintă o importanță majoră în diagnosticul precoce al insuficienței cardiace cronice secundare miocarditelor.

3. În diagnosticul disfuncțiilor cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale un rol de bază îl deține evaluarea concentrației catecolaminelor în diferite medii biologice (sânge și urină), precum și a markerilor de leziune și de ischemie celulară a cardiomiocitelor (troponina I, mioglobina, albumina modificată de ischemie, creatinfosfokinaza - MB).

4. Monitoring-ul clinico-biochimic cu aprecierea biomarkerilor afectării ischemice ale inimii (AIM, mioglobinei, troponinei I) la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului constituie actualmente un standard de aur în aprecierea evoluției evenimentelor hipoxice și ischemice ale miocardului, a eficacității tratamentului individual al insuficienței cardiace cronice.

5. Estimarea testelor screening, a markerilor biochimici în serul sangvin ne indică la prezența stresului oxidativ pronunțat, la alterarea membranelor celulare, la prezența unui proces inflamator în miocard, confirmate prin modificările nivelului produșilor de peroxidare lipidică, enzimelor citoplasmatică, markerilor specifici de inflamație și ischemie celulară care depășeau indicii fiziologici de la 2 până la 4 ori.

6. Markerii biochimici studiați constituie indici informativi extrem de prețioși, care permit consolidarea substanțială a criteriilor prognostice de dezvoltare și evoluție a complicațiilor, de apreciere a severității bolii și de alegerea tacticii de tratament la bolnavii cu ICC.

5. CĂILE EFICIENTIZĂRII CORECȚIEI DISFUNȚIILOR CRONICE ALE MIOCARDULUI

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

În procesul studiului dat s-a exercitat determinarea și analiza comparativă a indicilor clinico-statutari și instrumentali a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică. Este important de menționat, că în primul rând am considerat necesitatea de a efectua o analiză comparativă ale indicilor clinico-statutari, instrumentali și de laborator. Așadar, evaluarea bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică a inclus anchetarea pacienților conform unui protocol elaborat special, care ne-a permis de a stipula antecedentele maladiei, tabloul clinic, maladiile suportate, stările comorbide clinice, precum și de a califica starea generală a copilului conform clasei funcționale de insuficiență cardiacă.

În continuare se prezintă parametrii clinici și hemodinamici, obținuți în urma investigării pacienților din grupul I de studiu cu miocardite și din grupul II – cu hipertensiune arterială cu caracteristica lor clinică și instrumentală. În tabelul 5.1. sunt prezentați indicii clinico-statutari și parametrii hemodinamici la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale din grupele generale de studiu până și după tratament.

Analizând informația expusă în tabelul 5.1. putem menționa, că caracteristica clinico-statutară și instrumentală inițială a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică nu a notat diferențe semnificative ale indicelui masei corporale (IMC) în ambele grupe. Estimarea valorilor tensionale atât pentru tensiunea arterială sistolică (TAs), cât și pentru tensiunea arterială diastolică (TAd) a notat diferențe concludente între grupuri cu valori semnificativ sporite în grupul bolnavilor cu HTA, comparativ cu valorile tensionale atât ale bolnavilor cu miocardite ($p_{I,II} < 0,001$), cât și cu cele ale lotului – martor (TAs, $p < 0,05$; TAd, $p < 0,01$). Frecvența contracțiilor cardiace (FCC) medie nu a avut diferențe semnificative între grupele analizate, ambele având semnificație comparativ cu lotul – martor ($p < 0,05$). Indicele cardiotoracic (ICT) în cadrul examenului radiologic cardiopulmonar a fost majorat semnificativ la bolnavii cu miocardite comparativ cu cei cu HTA ($p < 0,05$), având semnificație și cu lotul – martor ($p < 0,05$). Pentru evaluarea disfuncțiilor cronice ale miocardului este necesar de apreciat prezența hipertrofiei miocardului ventriculului stâng.

Din informația precedentă a fost accentuat faptul, că unul din criteriile de bază de apreciere a hipertrofiei miocardului VS este evaluarea majorării masei miocardului VS. Este de menționat, că masa miocardului se află în legătură directă cu indicele masei corporale și lungimea corpului.

Tabelul 5.1. Caracteristica clinico-statutară și instrumentală comparativă a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică până și după tratament

Indicele	I grup MA	II grup HTA	p	Lot martor
IMC, kg/m ² inițial	22,6±0,4	24,9±0,2*	p _{I,II} < 0,001	23,4±0,6
Peste 6 luni IMC, kg/m ²	23,1±1,0	22,6±0,4	p _{I,II} > 0,05	
TAs, mmHg inițial	94,4±2,2***	158,3±2,3***	p _{I,II} < 0,001	103,6±0,3
Peste 6 luni TAs, mmHg	91,8±1,8	122,3±2,0*	p _{I,II} < 0,001	
TAd, mmHg Inițial	55,3±1,9	97,02±1,02***	p _{I,II} < 0,001	54,6 ± 2,4
Peste 6 luni TAd, mmHg	53,9±1,5	80,9±1,3***	p _{I,II} < 0,001	
FCC, b/ min inițial	109,4±5,0***	104,2±3,0***	p _{I,II} > 0,05	84,5 ± 3,4
Peste 6 luni FCC, b/ min	94,0±3,7*	77,0±1,4	p _{I,II} < 0,05	
Rx cor – ICT inițial	55,4±0,5***	54,2±0,3***	p _{I,II} < 0,05	46,4 ± 0,2
Peste 6 luni Rx cor – ICT	50,7±0,4	51,85±0,4*	p _{I,II} > 0,05	
IMMVS, g/m ² Inițial	55,3±4,5**	82,4±1,3***	p _{I,II} < 0,001	39,5±1,3
Peste 6 luni IMMVS, g/m ²	49,8±4,1*	86,9±3,8***	p _{I,II} < 0,001	
MMVS, g, inițial	97,5±8,0	174,8±7,5***	p _{I,II} < 0,001	82,6 ± 4,2
Peste 6 luni MMVS, g	88,9±6,8	171,3±10,7***	p _{I,II} < 0,001	

Notă: Diferențele statistic semnificative în raport cu indicatorii lotului – martor – *p < 0,05, ** p < 0,01, ***p < 0,001, MA- miocardită acută, HTA- hipertensiune arterială.

În studiul dat indicele masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS) s-a dovedit a fi semnificativ mai mare în grupul general II a bolnavilor cu hipertensiune arterială comparativ cu grupul I a bolnavilor cu miocardite (p_{I,II} < 0,001). Unul din parametrii semnificativi hemodinamici ca masa miocardului VS (MMVS) a notat valori veridic sporite la bolnavii din grupul II cu hipertensiune arterială comparativ cu valorile medii apreciate la bolnavii cu miocardite din grupul I (p_{I,II} < 0,001) și față de valorile lotului – martor (p < 0,01).

Analiza indicilor clinico-statutari și instrumentali în dinamica evolutivă de tratament peste 6 luni de observație a maladei a notat modificări de micșorare a valorilor medii pe grup ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice la bolnavii cu hipertensiune arterială, care prezentau diferențe comparativ cu lotul martor. De asemenea, s-a observat reducerea frecvenței contracțiilor

cardiace în ambele grupe atât la bolnavii cu miocardite, cât și la cei cu hipertensiune arterială cu diferențe semnificative între ele ($p_{I,II} < 0,05$), micșorarea valorilor medii pe grup ale indicelui cardiotoracic ($p_{I,II} > 0,05$). Modificările morfologiei cordului care sunt legate de procesele de remodelare ale miocardului ventriculului stâng în insuficiența cardiacă cronică pot fi obiectivizate prin aprecierea în cadrul examenului ecocardiografic Doppler ale indicelui masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS) și ale masei miocardului ventriculului stâng (MMVS). Astfel, valorile medii pe grup ale IMMVS s-au redus la bolnavii din I grup cu miocardite, dar au avut diferențe semnificative comparativ cu lotul martor ($p_{I,II} < 0,05$) și au notat valori sporite în grupul II de studiu la bolnavii cu hipertensiune arterială, având semnificație comparativ cu lotul martor ($p_{I,II} < 0,001$). Analiza valorii medii pe grup a masei miocardului ventriculului stâng (MMVS) în dinamica observațională la bolnavii cu hipertensiune arterială a rămas sporită ($171,3 \pm 10,7$) și s-a redus la bolnavii cu miocardite ($88,9 \pm 6,8$) ($p_{I,II} < 0,001$).

Așadar, după cum reiese din tabel, majoritatea indicilor clinico-statutari a bolnavilor cu miocardită în rezultatul tratamentului manifestă tendință de normalizare cu excepția valorilor masei miocardului VS și ale indicelui masei miocardului VS, care în dinamica evoluției maladiei rămân a fi diferite de lotul martor, pe când indicii clinico - statutari și parametrii hemodinamici a bolnavilor cu hipertensiune arterială, deși au o evoluție de ameliorare, dar își mențin valorile diferite de normal (TAs, TAd, ICT, IMMVS, MMVS).

Din datele ce sunt prezentate anterior putem conchide, că în dinamica evoluției disfuncțiilor cronice ale miocardului în funcție de entitatea nozologică (miocardite, hipertensiune arterială) s-au constatat modificări ale indicilor clinico-statutari caracteristice maladiei de bază. Astfel, analiza indicilor clinici și paraclinici în disfuncțiile cronice ale miocardului în procesul tratamentului cu formulele existente mărturisește despre diminuarea în linii generale ale simptomatologiei insuficienței cardiace cronice și ameliorarea stării fiziologice a bolnavilor. În primul rând, se evidențiază o ameliorare a următorilor indici, așa ca: TAs și TAd la bolnavii cu hipertensiune arterială, frecvența contracțiilor cardiace și ale indicelui cardiotoracic (ICT) atât la bolnavii cu miocardite, cât și la cei cu hipertensiune arterială. Totodată, este necesar de accentuat, că deși la bolnavii cu hipertensiune arterială sunt determinate modificări în remodelarea miocardului ventriculului stâng, obiectivizate prin creșterea valorilor medii ale masei miocardului ventriculului stâng și ale indicelui masei miocardului ventriculului stâng, în același timp, investigațiile clinice de lungă durată denotă, că la o parte din subiecți nu s-au produs ameliorări semnificative în simptomatologia clinică, în special la cei cu hipertensiune arterială, ceea ce și ne-a motivat necesitatea de a face o analiză comparativă a evoluției unor parametri clinici și paraclinici, care posibil puteau să determine starea clinică insuficient

ameliorată. Astfel, s-a determinat, că în corespundere cu parametrii clinico - statutari efectul tratamentului în funcție de algoritmul existent este mai redus la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale.

Obiectivizarea stării clinice generale s-a apreciat în baza simptomelor de insuficiență cardiacă de tip dispnee, fatigabilitate, palpitații cardiace în funcție de efort și determinarea disfuncției miocardului obiectivizată echocardiografic și s-a efectuat la toți bolnavii evaluați la etapa inițială de stabilire a diagnosticului clinic de bază (miocardită, hipertensiune arterială) și în evoluția tratamentului. După cum a fost redat în materialul anterior, la momentul includerii în studiu a bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului, repartiția clasei funcționale de insuficiență cardiacă a fost următoarea: în lotul I s-a determinat clasa funcțională de insuficiență cardiacă NYHA I în 11,4 % cazuri, insuficiența cardiacă clasa funcțională NYHA II a fost apreciată în 88,6% cazuri; pe când în lotul II a fost înregistrată clasa funcțională de insuficiență cardiacă NYHA I în 3,8% cazuri, iar insuficiența cardiacă NYHA II - în 96,2% cazuri; în lotul III – insuficiența cardiacă clasa funcțională NYHA I – a fost determinată în 11,5% cazuri, iar insuficiența cardiacă clasa funcțională NYHA II - în 84,6% cazuri, insuficiența cardiacă clasa funcțională NYHA III – în 3,8% cazuri; în lotul IV – clasa funcțională de insuficiență cardiacă NYHA I s-a înregistrat în 19,2% cazuri, iar clasa funcțională de insuficiență cardiacă NYHA II – în 80,8% cazuri respectiv (tabelul 5.2.).

Caracteristica generală a clasei funcționale de insuficiență cardiacă conform clasamentului NYHA la bolnavii incluși în studiu în dinamică peste 6 luni de tratament este prezentată în tabelul 5.2. Evoluția simptomatologiei clinice în loturile investigate s-a manifestat astfel, încât la interval de 6 luni de observație clinică comparativ cu inițialul se observă o dinamică pozitivă la bolnavii cu miocardite ce au format lotul I de studiu, care au primit tratament cu captopril și spironolacton, cu lipsa semnelor de insuficiență cardiacă în 97,1% cazuri și doar în 2,9% cazuri (1 pacient) s-a înregistrat clasa funcțională de insuficiență cardiacă cronică NYHA I.

În lotul II de studiu la pacienții cu miocardită care au administrat tratament patogenetic cu enalapril pe durata de 6 luni de tratament au intervenit ameliorări semnificative astfel, încât lipsa semnelor de ICC s-a observat în 69,2% cazuri (18 bolnavi), s-a redus numărul cazurilor cu clasa funcțională de insuficiență cardiacă NYHA II până la 26,9% (7 bolnavi).

Distribuirea în dinamică peste 6 luni de observație a cazurilor clinice conform simptomatologiei clinice în lotul III de studiu al bolnavilor cu hipertensiune arterială care au primit tratament cu captopril și spironolacton a fost următoarea: clasa funcțională NYHA II s-a apreciat în 42,3% cazuri, iar clasa funcțională NYHA I – respectiv în 19,2% cazuri, pe când în

38,5% cazuri clinice s-a produs ameliorarea completă a stării generale al bolnavilor cu lipsa simptomatologiei clinice de insuficiență cardiacă cronică.

Tabelul 5.2. Repartiția bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului conform clasei funcționale de insuficiență cardiacă cronică NYHA

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 97,1
II (MA, enalapril)	26	1	3,8	25	96,2	1	3,8	7 26,9	18 69,2
III (HTA, captopril spironolacton)	26	3	11,5	22	84,6	5	19,2	11 42,3	10 38,5
				ICC NYHA III					
				1	3,8				
IV (HTA, enalapril)	26	5	19,2	21	80,8	9	34,6	11 42,3	6 23,1

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

Repartiția acestui indice peste 6 luni de tratament în lotul IV de studiu la bolnavii cu hipertensiune arterială ce au administrat monoterapie cu enalapril a notat unele specificități: clasa funcțională de insuficiență cardiacă cronică NYHA I a fost apreciată în 34,6% cazuri, pe când clasa funcțională de insuficiență cardiacă NYHA II – respectiv în 42,3% cazuri, iar ameliorarea completă a stării generale clinice cu lipsa simptomatologiei de insuficiență cardiacă cronică s-a înregistrat în 23,1% cazuri.

Așadar, analizând rezultatele tratamentului de durată cu formulele farmacologice aplicate, este important de menționat despre efectele diverse ale inhibitorilor enzimei de conversie (captopril, enalapril) și ale inhibitorului de aldosteron (spironolacton) atât în monoterapie, cât și în terapie combinată în disfuncțiile cronice ale miocardului, care apar în evoluția a două nozologii diferite (miocardite și hipertensiune arterială).

Inhibitorii enzimei de conversie posedă multiple mecanisme de acțiune, unul din cele mai importante este inhibarea sintezei de angiotensină II plasmatică urmată de vasodilatație periferică și reducerea rezistenței vasculare periferice, inclusiv și reducerea sintezei de aldosteron. De rând cu aceasta, inhibitorii enzimei de conversie, influențează eliminarea locală de angiotensină II în

diverse țesuturi cu acțiune selectivă pentru miocard și pereții arterelor și arteriolelor. Administrarea terapiei combinate (captopril și spironolacton) s-a bazat atât pe efectele patogenetice ale preparatelor, cât și pe unele proprietăți farmacodinamice, în special al timpului redus de acțiune al captoprilului (4-6 ore), de unde rezidă acțiunile clinico-hemodinamice ale acestor preparate.

Un alt remediu folosit în studiul dat la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică este inhibitorul enzimei de conversie al angiotensinei II - enalapril, standardul internațional în tratamentul hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace, care posedă un șir de proprietăți clinico-patogenetice și este mai bine tolerat în comparație cu inhibitorii enzimei de conversie de prima generație (captopril) la populația adultă. Remediu are o acțiune de durată în administrare doar într-o singură priză, este cel mai bine apreciat clinic inhibitor al enzimei de conversie, care posedă efecte expresive patogenetice prin acțiune de stopare și regresie a hipertrofiei miocardului și a vaselor, precum și de prevenire și regresie a manifestărilor de nefroscleroză, inhibă enzima de conversie a angiotensinei și ca rezultat micșorează formarea angiotensinei II din angiotensină I, înlăturând astfel, acțiunea vasoconstrictorie a acesteia, majorează activitatea reninei plasmatică și reduce concentrația angiotensinei și a aldosteronului, și, totodată, sporește diureza [136]. Enalaprilul efectiv reduce rezistența vasculară periferică, micșorează presarcina și postsarcina miocardului, micșorează treptat nivelul tensiunii arteriale și nu influențează semnificativ frecvența contracțiilor cardiace și debitul minut bătaie. De asemenea, acest preparat scade presiunea intracavitară în atrul drept și în circuitul mic, reduce hipertrofia miocardului ventriculului stâng, ameliorează circuitul coronarian, scade pragul de sensibilitate pentru apariția aritmiilor fatale ventriculare și pentru afectare ischemică a miocardului. Managementul bolnavilor cu HTA a fost stipulat în ghidurile internaționale elaborate în anii 2003, 2007, 2013 [86, 87, 88]. Conform recomandărilor din aceste surse enalaprilul este indicat în hipertensiunea arterială esențială și renovasculară, deoarece nu provoacă hipotensiune ortostatică, nemodificând frecvența contracțiilor cardiace și reflexele cardiovasculare, se poate administra în calitate de monoterapie și în terapie combinată cu alte remedii hipotensive, mai ales cu diureticele.

Antagoniștii receptorilor de aldosteron (spironolactonul) acționează blocând aldosteronul, sau selectiv receptorii mineralocorticoizi plasmatici, împiedicând interacțiunea acestui hormon cu receptorii mineralocorticoizi plasmatici. Mecanismul acțiunii spironolactonului asupra rezervelor funcționale ale bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică și statutul lor clinic este multifactorial și are un caracter complex. În acest sens, un rol esențial aparține ameliorării circulației periferice în urma micșorării gradului de disfuncție endotelială și ameliorarea baroreflexului, funcției sistolice și diastolice ale inimii.

În mod fiziopatologic, aldosteronul mărește concentrația de sodiu în celulele musculaturii netede ale vaselor, induce hipertrofia celulară a musculaturii netede a vaselor și contribuie la dezvoltarea fibrozei în miocard, rinichi și patul vascular, stimulează inhibitorul tisular al activatorului plasminogenului-I, activează tumor necrosis factorul- β 1, determină producerea formelor active de oxigen, mărește nivelul lipidelor, induce hipokaliemia, hipomagniemia, dezvoltarea aritmiilor cardiace în consecința tulburărilor în metabolismul ionilor, și nu în ultimul rând, generează dereglarea toleranței la glucoză și insulinorezistența [102, 135, 167].

Necâtând la faptul, că în datele din literatură sunt relatate unele informații cu privire la implicările inhibitorilor enzimei de conversie și ale antagoniștilor receptorilor de aldosteron în verigile metabolice patogenetice ale patologiilor cardiovasculare care se complică prin insuficiență cardiacă cronică, până la momentul actual nu sunt definitivate acțiunile complexe ale acestor remedii asupra tulburărilor metabolice ce se declanșează în disfuncțiile cronice ale miocardului [42, 83, 93, 97].

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 5.2.). Datele menționate în tabelul 5.2. 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.

Insuficiența relativă a acțiunii acestor preparate în planul normalizării statusului funcțional și metabolic este confirmată și prin activitatea unor indici biochimici, care sunt prezentați în tabelul 5.3.

Tabelul 5.3. Caracteristica indicilor biochimici în serul sangvin în dinamica evoluției clinice la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului

Indica- torii evaluați	p	Initial		Peste 6 luni de tratament		Lot martor
		I grup (MA)	II grup (HTA)	I grup (MA)	II grup (HTA)	
LDL, mmoli/l	pdI<0,001 pdII<0,01	2,53±0,12** (190%)	3,11±0,14*** (239%)	1,92±0,06*** (146%)	2,56±0,15*** (192%)	1,3±0,09 (100%)
	p	p<0,01		p<0,001		
DAM, U/l	pdI<0,001 pdII<0,01	20,64±0,93*** (68%)	20,92±0,95*** (69%)	15,05±0,71*** (50%)	16,39±0,87*** (53%)	30,04±1,8 (100%)
	p	p>0,05		p>0,05		
Fucoza, ser μmoli/l	pdI<0,001 pdII<0,01	520,6±47,8*** (376%)	369,2±36,1*** (267%)	283,4±27,3*** (205%)	244,5±23,7*** (176%)	138,8±10, 6 (100%)
	p	p<0,05		p>0,05		
AAT, mmol/l	pdI<0,001 pdII<0,01	34,48±1,75* (82,9%)	33,34±1,80* (80%)	22,27±1,13*** (53%)	25,09±1,74*** (60%)	41,6±2,8 (100%)
	p	p>0,05		p>0,05		
Acizii uronici, nmol/l	pdI<0,001 pdII<0,001	133,4±5,8*** (154%)	140,3±7,8*** (162%)	95,3±3,0** (110%)	106,4±4,0*** (123%)	86,4±0,5 (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, MA- miocardită acută, HTA- hipertensiune arterială.

Analiza parametrilor prezentați în tabelul 5.3. indică despre alterarea metabolismului: la etapa inițială al indicilor lipidici, în special, al lipoproteinelor de densitate joasă (LDL), al componentelor stresului oxidativ (dialdehidei malonice, activității antioxidante totale), ale activității componente metabolismului glucidic – a fucozei totale, precum și ale acizilor uronici. Analiza datelor prezentate în tabel notează, că peste 6 luni de tratament se manifestă o reducere oscilantă ale colesterolului LDL în grupul bolnavilor cu miocardite cu 44%, iar la bolnavii cu hipertensiune arterială – nivelul colesterolului LDL s-a redus cu 47%. Caracteristica activității nivelului seric al dialdehidei malonice a înregistrat valori subnormale atât la bolnavii cu miocardite, cât și la cei cu hipertensiune arterială, ceea ce denotă alterarea nivelului de peroxidare a lipidelor sistemului antioxidant. În cadrul estimării indicilor biochimici s-a observat un nivel scăzut al activității antioxidante totale în ambele grupe peste 6 luni de tratament, fapt ce confirmă menținerea dereglărilor metabolice în sistemul de peroxidare a lipidelor sistemului antioxidant. Evaluarea activității fucozei totale la etapa inițială a notat valori sporite la bolnavii cu miocardite (520,6±47,8 μmoli/l), (p<0,001), iar peste 6 luni nivelul seric s-a redus oscilant (283,4±27,3 μmoli/l), valorile rămânând sporite comparativ cu lotul martor (p<0,001).

Activitatea fucozei totale la bolnavii cu hipertensiune arterială de asemenea a notat valori sporite inițial ($369,2 \pm 36,1 \mu\text{moli/l}$), ($p < 0,001$), iar peste 6 luni nivelul seric mediu pe grup s-a redus nesemnificativ ($244,5 \pm 23,7 \mu\text{moli/l}$), concentrația serică fiind majorată comparativ cu lotul martor ($p < 0,001$).

Nivelul seric al acizilor uronici la bolnavii cu miocardite inițial a fost sporit cu 54% comparativ cu lotul martor ($p < 0,001$), iar peste 6 luni s-a redus cu 44%, fiind diferit de lotul martor ($p < 0,01$), pe când la bolnavii cu hipertensiune arterială conținutul acizilor uronici inițial a fost majorat cu 62% față de indicii lotului martor ($p < 0,001$), iar peste 6 luni s-a redus cu 39%, fiind, de asemenea, diferit de indicii lotului martor ($p < 0,001$).

Așadar, rezultatele estimate atestă implicarea dereglărilor sistemelor metabolice ale organismului, care se produc în metabolismul lipidelor, în special al lipoproteinelor de densitate joasă (LDL), ceea ce denotă anumite particularități specifice ale modificărilor metabolice la copiii cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale și miocarditelor, care sunt diferite de particularitățile metabolismului lipidic la cei adulți, unde se produc modificări metabolice în special în conținutul colesterolului total, ale colesterolului de densitate înaltă și ale trigliceridelor cu sporirea lor în ser sangvin în aceste patologii. Tulburările metabolice au atins și nivelul peroxidării lipidelor sistemului antioxidant și au relevat nivele subnormale ale concentrațiilor serice a dialdehidei malonice, ale activității antioxidante totale, ceea ce are o semnificație importantă diagnostică la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului.

Una din investigațiile de bază instrumentale pentru aprecierea modificărilor în circuitul mic și al umbrei cordului la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului este radiografia cardiopulmonară, care în studiul dat a fost efectuată la toți bolnavii. Radiografia organelor cutiei toracice în proiecția anterioară, efectuată în eșantionul general de studiu, a oferit două elemente valoroase pentru diagnosticul insuficienței cardiace: cardiomegalia și semnele de hipertensiune venoasă pulmonară. Cardiomegalia definită printr-un raport cardiotoracic $\geq 0,50$ semnifică disfuncție sistolică a ventriculului stâng care în studiul dat a fost de origine inflamatorie și hipertensivă. Prezența cardiomegaliei în toate loturile de studiu a făcut foarte probabil diagnosticul de insuficiență cardiacă cronică la copiii cu dispnee manifestă clinic. Caracteristica indicelui cardiotoracic în evoluția sindromului de insuficiență cardiacă este prezentată în tabelul 5.4.

Analizând valorile indicelui cardiotoracic în evoluția sindromului de insuficiență cardiacă cronică la bolnavii cu miocardită este necesar de menționat, că în ambele loturi se atestă o sporire uniformă, inclusiv la cei care au administrat terapie patogenetică combinată (Captopril și Spironolacton) (lotul I) cu valoarea inițială de $55,51 \pm 0,66$ și la cei care au primit monoterapie

(Enalapril) (lotul II) cu valoarea inițială de $55,36 \pm 0,61$ fără diferență semnificativă între loturi ($p > 0,05$) cu ameliorarea indicilor veridic concludentă ($p < 0,001$) în dinamica tratamentului la 6 luni de observație.

Tabelul 5.4. Caracteristica indicelui cardiotoracic în evoluția sindromului de insuficiență cardiacă cronică

Perioadele	Lotul I (n=35)	Lotul II (n=26)	p
Inițial	$55,51 \pm 0,66$	$55,36 \pm 0,61$	$p > 0,05$
6 luni	$51,0 \pm 0,57$	$50,77 \pm 0,44$	$p > 0,05$
p dinamic	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
	Lotul III (n=26)	Lotul IV (n=26)	
Inițial	$54,46 \pm 0,47$	$54,11 \pm 0,45$	$p > 0,05$
6 luni	$51,65 \pm 0,51$	$51,85 \pm 0,45$	$p > 0,05$
p dinamic	$p < 0,001$	$p < 0,001$	

Prezența semnelor de insuficiență cardiacă la bolnavii cu hipertensiune arterială a fost obiectivizată radiologic prin cardiomegalie la etapa inițială în lotul III de studiu cu valoarea medie pe grup al indicelui cardiotoracic de $54,46 \pm 0,47$ și în lotul IV de studiu - $54,11 \pm 0,45$ respectiv, ($p > 0,05$) cu reducerea semnelor de cardiomegalie la 6 luni de tratament cu diferențe semnificative în dinamică ale valorilor ICT ($p < 0,001$). Ameliorarea dimensiunilor umbrei cordului la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică secundară miocarditelor și hipertensiunii arteriale are o valoare diagnostică semnificativă în evoluția disfuncțiilor cronice ale miocardului, deoarece poate să ghideze evoluția evenimentelor clinice sub acțiunea tratamentului de durată, prognosticul evolutiv al vieții bolnavilor în dependență de particularitățile hemodinamice ale maladiei de bază.

În baza celor expuse devine evident, că strategia și algoritmul de tratament existente a disfuncțiilor cronice ale miocardului, deși se utilizează pe larg în tratamentul insuficienței cardiace cronice, în mare măsură, ameliorează simptomele de insuficiență cardiacă, dar în multe cazuri efectul lor este insuficient, mai ales la bolnavii cu hipertensiune arterială. Aceste rezultate puteau fi de așteptat, deoarece după cum se menționează în reviu literaturii, mecanismul de dezvoltare ale acestor două nozologii este plurifactorial.

Deși remediile aplicate în investigațiile noastre au o influență direcționată asupra sistemelor responsabile ce generează aceste dereglări (sistemul renină-angiotensină-aldosteron), dar după cum se vede din datele obținute în acest studiu ele nu pot asigura normalizarea funcției tuturor sistemelor care sunt implicate în dezvoltarea disfuncțiilor cronice ale miocardului. Mai

mult ca atât, diferențierea acestor două nozologii se bazează, în primul rând, pe o serie de verigi patogenetice: miocarditele - pe afectarea inflamatorie a miocardului de către agenții infecțioși și implicarea sistemelor renină-angiotensină-aldosteron, și a celui simpato-adrenal în dezvoltarea insuficienței cardiace, iar privitor la hipertensiunea arterială – pe alterarea valorilor tensionale, în rezultatul acțiunii efectorilor sistemelor renină-angiotensină-aldosteron, acțiunii lor asupra endoteliului vascular cu afectarea organelor de importanță vitală.

Cele menționate au servit drept argument a necesității investigațiilor suplimentare privind eficientizarea în baza datelor obținute în acest studiu a tratamentului diferențiat ale acestor două nozologii, în acest scop a fost perfecționat conceptul și algoritmul de corecție al disfuncțiilor cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale.

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

Pacienții cu insuficiență cardiacă cronică investigați în studiul nostru în conformitate cu datele clinico-paraclinice s-au repartizat în modul următor: 54% cazuri clinice (61 bolnavi) cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor și 46% cazuri clinice (52 bolnavi) cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale. La baza diagnosticului clinic s-a aflat caracteristica stării clinice generale inițiale și în evoluția maladiei a bolnavilor conform clasei funcționale de insuficiență cardiacă după clasamentul internațional *New York Heart Association*.

Din analiza detaliată a efectelor tratamentului ale bolnavilor în corespundere cu algoritmul existent de management al insuficienței cardiace cronice rezultă, că la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale nu s-a produs ameliorarea completă a indicilor simptomatologiei clinice, ceea ce se explică prin faptul, că mecanismul de dezvoltare ce determină hipertensiunea arterială este polietologic fenomen, care este confirmat prin simptomatologia relativ diferită pentru fiecare caz clinic și rezultatele complexe ale examenelor paraclinice.

Conform datelor contemporane hipertensiunea arterială poate fi condiționată de mai mulți factori: genetici, hemodinamici, metabolici și hormonalii cu implicarea peptidelor natriuretice, citokinelor, sistemului nervos vegetativ, al sistemului renină-angiotensină-aldosteron, sistemului simpato-adrenal, endotelinelor, hiperinsulinemiei și altor factori. Presiunea arterială nu este reglată de un singur sistem de control, ci de mai multe sisteme interconectate, fiecare având un rol specific. Există mecanisme diferite de control al presiunii arteriale, printre care se numără cele ce acționează foarte rapid, cele ce răspund într-un interval mediu de timp și cele ce reglează pe termen lung parametrii hemodinamici esențiali.

Din factorii metabolici actuali ce influențează apariția și dezvoltarea proceselor patologice poliorganice în sindromul de insuficiență cardiacă cronică secundar afectărilor primare și secundare ale miocardului, ale hipertensiunii arteriale fac parte: oxidul de azot, componentele stresului oxidativ, acidul uric, activatorul tisular endogen al plasminogenului, deficitul de estrogeni, fibrinogenul, factorul de coagulare a sângelui VII, d-dimerii, lipoproteina-a, proteina C reactivă.

Printre diversitatea factorilor etiopatogenici ce influențează apariția disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți un loc important îl ocupă și factorii fiziologici, cum sunt suprasolicitarea inimii în legătură cu desincronizarea intensității creșterii cordului și a carcasului muscular, alimentația nesanogenă, deficitul de lipoproteine, hipervascularizarea abundentă a fibrelor miocardului, diferențierea insuficientă a ultrastructurii cardiomiocitelor, ale complexului troponin-tropomiozină, inclusiv ale receptorilor β_1 și β_2 în miocard către efectorii de tip epinefrină și norepinefrină, angiotensină, peptidele natriuretice. Toate aceste particularități specifice morfofuncționale, ultrastructurale, metabolice, fiziopatologice sunt extrem de importante în evoluția proceselor patologice ale sistemului cardiovascular și în corecția lor.

Mecanismul esențial de adaptare fiziologică ale sistemului cardiovascular în hipertensiunea arterială și în miocardite este remodelarea cordului. Remodelarea cordului reprezintă complexitatea proceselor de dereglare structurală și funcțională a cordului, care în consecință provoacă mărirea masei miocardului, dilatarea cavităților cordului cu performanța geometrică ventriculară, majorarea diametrelor inimii: diametrului telediastolic și telesistolic al ventriculului stâng, precum și ale volumelor telediastolic și cel telesistolic al ventriculului stâng.

Procesul de remodelare a cordului se află în legătură directă cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ale sistemului simpato-adrenal, cu riscul apariției hiperinsulinemiei, cu activarea sistemului nervos simpatic. Efectele deterioratoare ale activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron asupra sistemului cardiovascular implică sinteza mediatorilor, așa ca angiotensina II și a aldosteronului. Formarea în miocard ale mediatorilor de tip angiotensină II sub influența sistemului renină-angiotensină-aldosteron contribuie la remodelarea cordului printr-o serie de mecanisme printre care se numără: stimularea sintezei de proteine în cardiomiocite și participarea în stimularea proceselor de hipertrofie ale cardiomiocitelor, activarea secreției citokinelor proinflamatoare (IL-6), acțiunea asupra endoteliului vascular cu sporirea adeziunii și agregării plachetare, contribuind la procesele de trombogeneză, inhibiția nitric-oxid sintetazei endoteliale (NO-sintetazei), inducerea apoptozei cardiomiocitelor, stimularea expresiei moleculelor de adeziune (VCAM 1, ICAM 1), precum și stimularea activității NADH/NADPH oxidazei, producerea de superoxizi și peroxidarea lipidică

[101, 142]

Producerea sporită de aldosteron ca urmare a stimulării activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron stimulează sinteza de colagen de către fibroblaști, aceste procese contribuie la dizechilibru ionic și la apoptoza cardiomiocitelor. În mod fiziopatologic, aldosteronul mărește concentrația de sodiu în celulele musculaturii netede ale vaselor, induce hipertrofia celulară a musculaturii netede a vaselor și contribuie la dezvoltarea fibrozei în miocard, rinichi și patul vascular, stimulează inhibitorul tisular al activatorului plasminogenului-I, activează tumor necrosis factorul- β 1, determină producerea formelor active de oxigen, mărește nivelul lipidelor, induce hipokaliemia, hipomagnemia, dezvoltarea aritmiilor cardiace în consecința tulburărilor în metabolismul ionilor, și nu în ultimul rând, generează dereglarea toleranței la glucoză și insulinorezistența.

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.

Așadar, deși tratamentul în eșantionul bolnavilor cu disfuncții cronice ale miocardului s-a efectuat conform recomandărilor ghidurilor europene, datele cercetărilor realizate în studiul dat au confirmat faptul, că diverși indici fiziologici și biochimici nu se normalizau definitiv, deoarece cum s-a menționat anterior etiopatogeneza miocarditelor și a hipertensiunii arteriale este polietilogică și mecanismele de declanșare și evoluție a maladiei de bază pot fi imprevizibile 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 asupra unor verigi patogenetice, dar este absolut necesar să se țină cont de vârsta copilului și de maturizarea sistemului cardiovascular, precum și de implicarea altor procese metabolice. Aceste condiții etiopatogenetice 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.

Dificultățile tratamentului insuficienței cardiace cronice la copii sunt legate în primul rând, de particularitățile dezvoltării fiziologice funcționale ale sistemului cardiovascular. În special, la anumite perioade de vârstă (0-3 ani, 3-6 ani, 6-10 ani, 10-18 ani) la copii nu este maturizat pe deplin functional și morfologic sistemul cardiovascular. Din punctul de vedere a

cercetărilor fiziologice este cunoscut faptul, că abea în perioada de vârstă 6-10 ani se finisează dezvoltarea specializată funcțională și morfologică a sistemului electroconductor, ale sistemului receptorilor peptidului natriuretic, ale β_1 și β_2 adrenoreceptorilor, receptorilor de angiotensină și aldosteron în pereții endoteliului vascular.

Este necesar de menționat, că definiția fiziologică al insuficienței cardiace cronice, acceptată la nivel internațional de societățile de cardiologie, denotă apariția unei insuficiențe de pompă a inimii pentru aprovizionarea necesităților metabolismului tisular poliorganic. Cauzele de apariție ale disfuncției sistolice și diastolice ale miocardului pot fi diverse: maladiile ischemice ale inimii, afectările aparatului valvular ale cordului, cardiomiopatiile, șunturile intracardiace stângi-drepte, hipertensiunea arterială.

Diagnosticul de insuficiență cardiacă trebuie completat cu diagnosticul bolii cardiace sau extracardiace – care a produs insuficiența cordului, cu stabilirea eventualelor cauze precipitante sau agravante ale stării de insuficiență cardiacă.

Din cele menționate devine clar, că tentativele de tratament cu formulele farmacologice care sunt pe larg utilizate la adulți, la vârstele pediatrice nu sunt pe deplin argumentate, deoarece încă nu se cunosc acțiunile lor atât asupra factorilor fiziologici funcționali ale sistemului cardiovascular, cât și asupra celor patogenetici, precum și eficacitatea tratamentului de durată, inclusiv și efectele adverse asupra organismului în creștere. Pe de altă parte, tentativele de tratament patogenetic farmacologic la vârstele pediatrice trebuie să fie concordate cu particularitățile fiziologice și funcționale ale dezvoltării sistemului cardiovascular, precum și de modificările proceselor metabolice în organism.

Reieșind din cele expuse anterior, devine indiscutabilă importanța și necesitatea perfecționării algoritmilor de diagnostic și tratament al disfuncțiilor cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale, ceea ce a și determinat necesitatea elaborării conceptelor corespunzătoare.

Conceptul algoritmului de diagnostic al disfuncțiilor cronice ale miocardului prevede determinarea în corespundere cu gradul maturizării structural-funcționale ale sistemelor patogenetice - renină-angiotensină-aldosteron, ale sistemului simpato-adrenal, sistemului endotelial, ale hormonului peptidului natriuretic și ale altor peptide. Declanșarea disfuncțiilor cronice ale miocardului depinde de nivelul de alterare a funcționalității cordului și ale sistemului vascular, aprecierea apariției disfuncțiilor sistemelor nervos central, respirator și ale altor sisteme patogenetice. În urma proceselor de hipoxie și hipoxemie ce intervin în ICC, se produc modificări ale proceselor metabolice de dezintegrare ale membranelor celulare, declanșarea cascadei stresului oxidativ, sporirea activității oxidului de azot, apariția hiperurichemiei și a

majorării produşilor de retenţie azotată, sporirea activităţii factorilor de coagulare – factorului de coagulare VII, a fibrinogenului, ale d-dimerilor, creşterea activităţii indicilor proinflamatorii, ale biomarkerilor caracteristici pentru ischemie şi leziune celulară care reflectă un risc înalt cardiovascular, printre care se numără proteina C reactivă, troponinele cardiace, mioglobina, albumina modificată de ischemie, sporirea nivelului activatorului tisular endogen al plasminogenului, deficitul de lipoproteine.

Conceptul nou al corecţiei disfuncţiilor cronice ale miocardului prevede influenţa dirijată atât asupra verigilor principale patogenetice, cât şi a celor ce se includ în evoluţia nozologiei şi influenţează metabolismul organismului ca factori ce determină activitatea funcţională integră ale sistemului cardiovascular în alimentarea cu sânge şi substanţe nutritive a ţesuturilor şi organelor. Această influenţă se exercită simultan ţinând cont de perioadele vulnerabile în dezvoltarea intrauterină a fătului, în perioada de ontogeneză a dezvoltării structurilor sistemului cardiovascular şi în perioada postnatală precoce şi tardivă.

Conceptul algoritmului de tratament al disfuncţiilor cronice ale miocardului prevede corecţia diferenţiată în dependenţă de vârstă prin evidenţa indicilor de manifestare structural - funcţională a cordului, al reactivităţii acestuia şi ale activităţii fiziologice ale sistemelor renină-angiotensină-aldosteron şi ale celui simpato-adrenal, ale parametrilor de dereglare ale sistemelor neurohormonale şi ale proceselor metabolice în fiecare caz clinic.

Factorii de risc în managementul controlului agresiv al presiunii arteriale constau în prevenirea afectării disfuncţiei ventriculare. Terapia optimală al insuficienţei cardiace include identificarea şi corecţia factorilor potenţial reversibili, titrarea dozelor ţintă în terapia medicamentoasă şi managementul de conduită în decompensări.

Reieşind din cele menţionate anterior, a fost perfecţionat algoritmul de diagnostic al disfuncţiilor cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale. S-a stabilit, că în vârstele pediatrice se produce afectarea organelor ţintă mult mai rapid şi din punct de vedere clinic factorii de risc sunt traduşi prin expresia simptomatologiei clinice de insuficienţă cardiacă care deseori are o evoluţie severă. De aceea, este foarte important de a aprecia primele modificări în statutul hemodinamic, metabolic, biochimic şi hormonal până la apariţia simptomatologiei clinice manifeste de insuficienţă cardiacă cu instituirea disfuncţiilor ventriculare cu prognostic uneori ireversibil şi nefavorabil pentru calitatea vieţii bolnavilor.

Luând în consideraţie cele expuse mai sus, am definitivat un algoritm de diagnostic perfectat al disfuncţiilor cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale la copii şi adolescenţi în care, la modul general, sunt indispensabile examinările instrumentale pentru aprecierea tulburărilor hemodinamice şi a gradului de afectare morfofuncţională şi fiziologică a

miocardului în special al ventriculului stâng, al masei miocardului VS, ale indicelui masei miocardului VS, precum și ale tuturor semnelor echocardiografice de disfuncție sistolică și diastolică a miocardului. De rând cu examinările instrumentale ECG, EchoCG Doppler, radiografia cardiopulmonară, monitorizarea electrocardiografică după metoda automată ambulatorie Holter, monitorizarea automată ambulatorie a tensiunii arteriale, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară, angiografia renală la necesitate, sunt importante și investigațiile de laborator cu aprecierea modificărilor primare metabolice și hormonale (figura 5.1.).

Algoritmul de diagnostic al disfuncțiilor cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți prevede o serie de etape, care sunt importante în stabilirea diagnosticului de insuficiență cardiacă cronică și ale supravalorilor tensionale.

În cazul suspectării disfuncțiilor cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale la prima etapă este necesar de a efectua o serie de investigații clinice standarte și instrumentale. Din punct de vedere clinic insuficiența cardiacă poate fi recunoscută prin semne și simptome în asociere cu evidențe obiective de disfuncție cardiacă. Semnele insuficienței cardiace includ: dispneea de efort sau ortopneea, sporirea presiunii venoase jugulare, apariția edemelor la gambe. Simptomatologia clinică de dispnee, fatigabilitate, palpitații cardiace sunt comune pentru ambele forme nozologice, iar stările de lipotimii, cefalee, bufeuri de căldură, cardialgii sunt specifice în cele mai multe cazuri pentru hipertensiunea arterială.

În datele examenului clinic obiectiv la bolnavii cu hipertensiune arterială este necesar de a aprecia indicii fiziologici funcționali în raport cu vârsta ale sistemului cardiovascular: sporirea valorilor tensionale pentru tensiunea arterială sistolică și cea diastolică (TAs și TAd) peste percentila 95 după vârstă și gen conform ghidului European în managementul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți, creșterea frecvenței contracțiilor cardiace, accelerarea și labilitatea pulsului [88]. Pentru insuficiența cardiacă congestivă este caracteristică turgescența jugularelor, dansul carotidelor, semne clinice de hepatosplenomegalie, ineficiența funcției renale cu alterări ale diurezei spre oligurie și anurie, dar este necesar de menționat, că în stadiile incipiente ale bolii funcția renală poate fi încă păstrată. În cadrul examenului clinic auscultativ se apreciază apariția suflurilor de regurgitare transvalvulară pe valva arterei pulmonare, valva tricuspidă, valva mitrală, accentuarea zgomotelor cordului în anumite puncte de auscultație parasternale, la examenul palpator precordial – se determină dilatarea zonei șocului apexian, în cadrul examenului percutor dilatarea limitelor matității relative a cordului, preponderent ale celor stângi.

La prima etapă de diagnostic pentru confirmarea patologiei cardiovasculare la bolnavii suspecti la hipertensiunea arterială secundară se recomandă identificarea factorilor de risc cardiovascular (antecedente eredo-colaterale de maladii cardiovasculare, dislipidemii familiale, diabet zaharat, obezitate, consum excesiv de sare, tabagism) și a patologiilor asociate.

Inițial în cadrul primei etape de diagnostic sunt necesare investigațiile de laborator uzuale: determinarea hemoglobinei și a hematocritului în hemoleucogramă, ale proteinuriei (microalbuminuriei în sedimentul urinar/24 ore), ale indicilor de coagulare (fibrinogen, factorului de coagulare a sângelui VII, indicelui INR), a produșilor metabolici ale retenției azotate (ureea, creatinina, azotul restant, acidul uric), enzimelor ficatului (lactatdehidrogenaza serică, bilirubina, aspartataminotransferaza), ale glicemiei bazale, lipidogramei.

De rând cu examinările de laborator în cadrul primei etape de diagnostic sunt necesare următoarele investigații instrumentale standard: ECG, EchoCG Doppler, radiografia cardiopulmonară, ECG Holter monitorizare/24 ore cu aprecierea indicilor variabilității ritmului cardiac și monitorizarea automată a tensiunii arteriale cu aprecierea profilului diurn și nocturn al tensiunii arteriale și a indicilor de variabilitate ale valorilor tensionale.

În cazul prezenței în simptomatologia clinică a cel puțin două semne din cele enumerate anterior și a unui în cadrul examenului instrumental este necesar de a continua investigațiile instrumentale și de laborator.

În cazul depistării modificărilor la etapa I în simptomatologia clinică și în cadrul investigațiilor instrumentale și de laborator se trece la următorul nivel - a doua etapă de diagnostic, care prevede un examen detaliat instrumental și de laborator cu aplicarea unor teste specifice diagnostice: confirmarea în cadrul examenului electrocardiografic al semnelor de hipertrofie ale miocardului ventriculului stâng, ale dereglărilor proceselor metabolice cu modificări ale complexului QRS și ale undei T, determinării dereglărilor de ritm cardiac, semnelor de prognostic evolutiv al insuficienței cardiace (ale duratei intervalului QT).

În cadrul examenului ecocardiografic determinarea semnelor specifice de disfuncție sistolică a miocardului prin aprecierea modificărilor funcționale ale cordului: alterări ale fracției de ejeecție a ventriculului stâng, modificări ale fracției de scurtare a ventriculului stâng, sporirea gradientilor de regurgitare transvalvulară pe valva aortică, valva arterei pulmonare, valva tricuspida, precum și dilatarea inelelor valvulare, dilatarea compartimentelor cordului.

O semnificație majoră diagnostică este determinarea semnelor de disfuncție diastolică în cadrul examenului ecocardiografic care se obiectivizează prin anumite modificări funcționale și morfologice ale cordului, printre care se numără mișcările paradoxale ale pereților VS de tip diskinetic, akinetic, hipokinetic în caz de ischemie severă cardiacă, majorarea masei miocardului

ventriculului stâng, hipertrofia miocardului și ale septului ventricular, care influențează și fracția de ejeție a miocardului VS. Aprecierea disfuncției diastolice ale miocardului a devenit posibilă datorită implementării în practica clinică a metodei de Doppler echocardiografie. Rezultatele estimărilor getului sangvin transmitral după datele de dopplerografie permit a aprecia faza de umplere rapidă (unda primară diastolică E) și de umplere atrială (unda end- diastolică A). Sporirea rigidității diastolice a ventriculului stâng la etapele de debut ale insuficienței cardiace cronice secundare hipertensiunii arteriale este cauzată de diferiți factori printre care se numără și hipertrofia miocardului VS. Peretele îngroșat al ventriculului stâng primește o rigiditate sporită, ceea ce se însoțește cu scăderea capacității de relaxare a lui. Dereglările funcției diastolice ale miocardului actualmente se definesc ca modificări precoce de afectare ale sistemului cardiovascular.

Pentru identificarea afectării altor organe și sisteme se recomandă examenul ultrasonografic ale organelor interne și ale sistemului reno-urinar, examenul radiografic al rinichilor, scintigrafia dinamică a rinichilor.

De asemenea, în cadrul etapei a II-a de diagnostic este important diagnosticul specific de laborator cu aprecierea modificărilor metabolice ale diferitor sisteme fiziologice prin determinarea modificărilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron cu aprecierea reninei plasmatic, aldosteronului plasmatic, aldosteronului în urina/ 24 ore, ale angiotensinei II, plasminogenului, de asemenea determinarea activității efectorilor sistemului simpato-adrenal, în special ale epinefrinei și norepinefrinei în mediile biologice (ser, urină).

Etapa a treia de diagnostic al disfuncțiilor cronice ale miocardului include monitorizarea ECG după metoda Holter cu aprecierea variabilității ritmului cardiac și analiza automată ambulatorie a nivelului tensiunii arteriale sistolice și celei diastolice pentru determinarea variabilității profilului tensional diurn și nocturn. În cadrul etapei a treia de diagnostic se efectuează testele de laborator speciale cu aprecierea lipoproteinei-a, proteinei C reactive ca factor de risc cardiovascular, albuminei modificate de ischemie, mioglobinei, troponinelor cardiace (TnT, TnI), enzimelor lizozomale, componentelor stresului oxidativ (ale hidroperoxidilor lipidici, dialdehidei malonice, ale activității antioxidante totale), ale gradului de hipoxie celulară – cu determinarea acidului lactic și piruvic, ale componentelor metabolismului glucidic (fucozei totale, glicemiei), lipidic, precum și ale enzimelor lizozomale, β glucuronidazei.

Etapa a patra de diagnostic al disfuncțiilor cronice ale miocardului include examinările prin rezonanța magnetică nucleară ale cordului și vaselor mari, precum și identificarea afectării altor organe țintă cum sunt creierul (accidente vasculare ischemice, hemoragii intracerebrale), ale

vaselor retinei (îngustarea și defigurarea arterelor, apariția exudatului, hemoragii, edem papilar a nervului optic), rinichi (nefroscleroză, insuficiență renală cronică). La această etapă după indicații pentru confirmarea unei anomalii vasculare renale este recomandată angiografia rinichilor.

Reieșind din etiopatogenia multifactorială a hipertensiunii arteriale, am cercetat căile de corecție în funcție de varianta disfuncției ventriculare și implicarea afectării altor organe și sisteme.

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. În primul rând, este necesar de menționat faptul, că a fost confirmată poligenitatea hipertensiunii arteriale, ceea ce impune necesitatea de a înțelege această patologie nu numai din punctul de vedere ale 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.

Medicina fundamentală a atins și cercetările în domeniul aspectelor genetice ale hipertensiunii arteriale. Sunt definitive forme monogene rare ale hipertensiunii arteriale. În ceea ce privește HTA primară este documentat rolul genelor sistemului renină-angiotensină-aldosteron, în special a genei angiotensinogenului și ale receptorilor lui, gena inhibitorilor enzimei de conversie. A fost constatat că alela 6 A și 235 T a genelor angiotensinogenului sunt parametrii genetici de bază în diferite țări pentru aprecierea predisunerii genetice către hipertensiunea arterială. O semnificație a fost atribuită și genei α -aducinei, genei receptorului insulinei și genei de transformare a factorului de creștere 1. Sunt atinse unele succese reușite în terapia genică experimentală a hipertensiunii arteriale. Următoarea poziție esențială aparține variantei metabolice ale hipertensiunii arteriale, în special al reducerii activității fizice și alimentației iraționale. Din factorii de risc metabolici actuali fac parte: acidul uric, activatorul tisular endogen al plasminogenului, deficitul de estrogeni, fibrinogenul, factorul de coagulare a sângelui VII, d-dimerul, lipoproteina – a, proteina C reactivă.

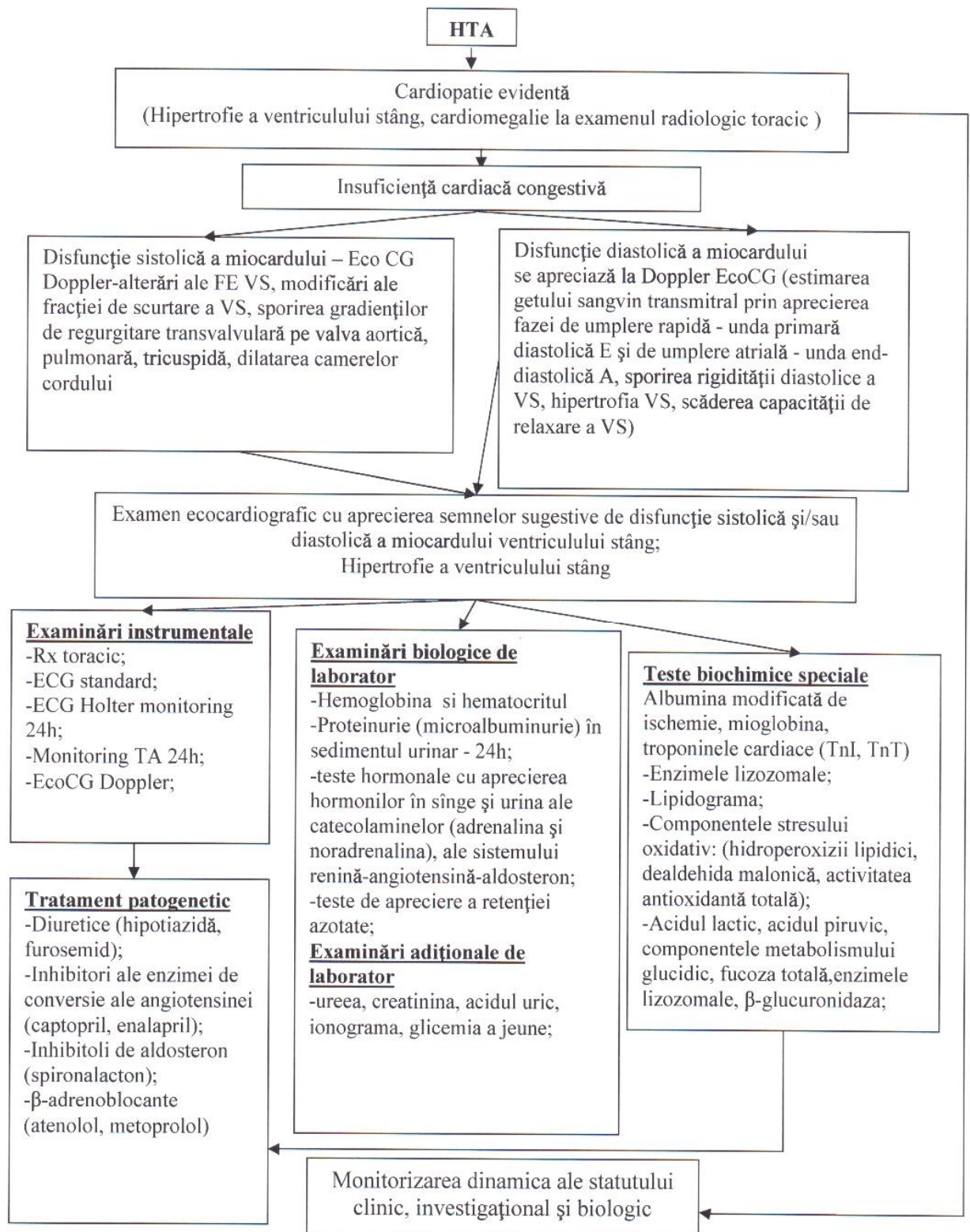


Fig. 5.1. Algoritm de diagnostic în disfuncțiile cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale

Este stabilit rolul factorilor de risc hemodinamici nu numai în evoluția hipertensiunii arteriale, dar și în apariția complicațiilor cardiovasculare. Astfel, s-a constatat, că cu cât este mai înaltă frecvența contracțiilor cardiace, cu atât prognosticul evoluției maladiei este mai nefavorabil. Datele experimentale denotă implicarea în evoluția hipertensiunii arteriale a stresului peretelui vascular, dar odată cu apariția posibilităților de monitorizare a valorilor tensionale au devenit extrem de importanți parametrii variabilității ritmului cardiac și ale valorilor tensionale. Este constatat, că variabilitatea sporită ale TA și supravaloarele tensionale nocturne determină un mecanism trigger în afectarea organelor țintă și posibilitatea apariției complicațiilor cardiovasculare ale hipertensiunii arteriale. Acești factori își păstrează semnificația negativă și în cazul valorilor reduse tensionale medicamentos. Este stabilit rolul endoteliului și a oxidului de azot în geneza complicațiilor cardiovasculare legate de hipertensiunea arterială. Endoteliului vascular se atrage o mare atenție din punctul de vedere a organului – țintă de afectare precoce și din alt punct de vedere – în calitate de factor al sporirii TA propriu-zise. Endoteliul vascular funcțional este menit să mențină o stare de echilibru ale proceselor de agresivitate vasculară, care în final determină progresiunea complicațiilor.

Funcția endoteliului din punct de vedere fiziologic determină tonusul vascular, sinteza și inhibarea factorilor de creștere, inflamația nespecifică care determină prognosticul vasculopatiei hipertensive, influențează hemostaza și tromboliza. În ultimii ani a fost înaintat conceptul alternativ al hipertensiunii arteriale, conform cărui la baza progresiunii HTA se află dereglarea echilibrului dintre angiotensina II și oxidul de azot, precum și acțiunea oxidului nitric [101]. În legătură cu factorii patogenetici ale HTA este notat rolul inflamației nespecifice în progresarea vasculopatiei hipertensive.

În studiul dat a fost confirmat rolul hormonilor sistemului simpato-adrenal 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 receptorilor 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 β -adrenergici după criterii selective speciale, ceea ce ar constitui domeniul de cercetări ulterioare în cardiologie pediatrică.

Este oportun de menționat, că în cercetare din totalul bolnavilor cu hipertensiune arterială 38 bolnavi (73%) au avut o evoluție labilă a hipertensiunii arteriale, iar 14 bolnavi (26,9%) – respectiv o evoluție stabilă a hipertensiunii arteriale. În cadrul examenului individual echocardiografic pentru fiecare pacient în studiul dat a fost determinată disfuncția diastolică de tip hipertrofie al ventriculului stâng la 13,4% (7 bolnavi) din pacienții cu hipertensiune arterială stabilă și la 8 bolnavi (21%) din pacienții cu hipertensiune arterială labilă. Disfuncția diastolică frecvent se determină deja la debutul hipertensiunii arteriale în baza examenului echocardiografic Doppler prin evaluarea principalelor semne cu estimarea getului sangvin transmitral prin aprecierea fazei de umplere rapidă - unda primară diastolică E și de umplere atrială - unda end-diastolică A, sporirea rigidității diastolice a VS, hipertrofia VS, scăderea capacității de relaxare al ventriculului stâng.

În rezultatele studiului dat s-a constatat, că parametrii funcției diastolice se modifică în funcție de forma hipertensiunii, ceea ce confirmă implicarea nemijlocită al complexității factorilor hemodinamici, metabolici, funcțional – structurali în evoluția disfuncțiilor cronice ale miocardului.

Diagnosticul diferențial clinic între aceste nozologii sugerează oportunități clinico-paraclinice și stabilește programul investigațional și de tratament medicamentos al disfuncțiilor cronice ale miocardului. Metodele de diagnostic bazate pe cele două forme clinice (miocardite și

hipertensiune arterială) au fost stabilite în funcție de tabloul clinic, vârsta copilului, posibilitățile investigaționale.

Parametrii sugestivi de diagnostic pe care le-am folosit în studiu la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor au fost următorii: manifestările clinice ce estimau semnele sugestive de insuficiență cardiacă (dispnee, diaforeză, modificări ale colorației tegumentelor, tahiaritmii, bradiaritmii, sincope, edeme periferice, semne de hepatosplenomegalie, alterări ale diurezei), de rând cu specificul semnelor în examenul clinic obiectiv cu aprecierea modificărilor auscultative ale sonorității zgomotelor cardiace cu atenuarea lor, lărgirii zonei de propagare a suflurilor cardiace, dilatării limitelor de matitate relativă a cordului, apariția dereglărilor de ritm cardiac.

În confirmarea diagnosticului de disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor au fost importante următoarele metode instrumentale aplicate în studiul dat: electrocardiografia în 12 derivații standard și cu aprecierea indicilor variabilității ritmului cardiac la examenul ECG Holter de durată în 24 de ore, radiografia cardiopulmonară cu calcularea indicelui cardiotoracic, examenul EchoCG Doppler cu estimarea tuturor parametrilor hemodinamici.

Obiectivizarea stării clinice, indicii de laborator, testele specifice folosite în studiul dat, metodele investigaționale și instrumentale au permis de a elabora un algoritm de diagnostic în disfuncțiile cronice ale miocardului secundare miocarditelor la copii și adolescenți (figura 5.2.).

Algoritmul de diagnostic în disfuncțiile cronice ale miocardului secundare miocarditelor este multidimensional și complex. Analizând datele acestui studiu, avem posibilitatea de a constata faptul că, atât miocarditele, cât și hipertensiunea arterială evoluează clinic cu simptome de insuficiență cardiacă. Dinamica evoluției acestor simptome provoacă dezvoltarea insuficienței cardiace cronice / congestive care este mecanismul cheie în declanșarea disfuncției sistolice și a disfuncției diastolice ventriculare, ce pot fi documentate și obiectivate în cadrul examenelor ecocardiografic cu aprecierea parametrilor hemodinamici, radiologic cardiopulmonar cu determinarea unei congestii venoase și a cardiomegaliei. În diagnosticul disfuncțiilor cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale pot fi inițiate și examinările de ultimă oră ca tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară care au o distincție aparte și indicații speciale. Rolul examinărilor intervenționale diagnostice cum sunt biopsia endomiocardică, coronaroangiografia și ventriculografia în cardiologie pediatrică este redus, luând în considerație specificul invaziv investigațional, problemele etice de intervenție, complicațiile posibile ireversibile organice și complexitatea de evaluare tehnică [97].

De aici rezidă faptul că, aplicarea metodelor noninvazive în diagnosticul disfuncțiilor cronice ale miocardului aparține prezentului și viitorului în cardiologia pediatrică. Este necesar de menționat 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. 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.

Actualmente în studiile de specialitate opiniile sunt diferite în ceea ce privește opțiunile tratamentului medicamentos în cardiomiopatiile inflamatorii la copii. În ghidurile internaționale în managementul miocarditelor se recomandă diferite modalități de conduită simptomatică, terapie antivirală și de imunosupresie în cazul confirmării implicării factorilor etiologici virali, terapie patogenetică pentru modularea activității sistemelor renină-angiotensină-aldosteron, ale sistemului simpato-adrenal după indicații clinice cu remedii medicamentoase din care fac parte: preparatele β -agoniste, cum sunt blocantele de receptori β -adrenergici (metoprolol, atenolol, bisoprolol, propranolol) și blocantele de receptori α și β -adrenergici (Carvedilol), blocantele canalelor de calciu (verapamil), inhibitorii enzimei de conversie ale angiotensinei I și II (captopril, lisinopril, berlipril, enalapril), diuretice de ansă (lazix), diuretice tiazidice în cazul asocierii semnelor de insuficiență cardiacă – pentru descărcarea circuitului mare hemodinamic [41]. Diureticele sunt indicate la toți pacienții care prezintă simptome de congestie sistemică sau pulmonară și mai ales edeme [91]. Utilizarea judicioasă a diureticilor permite menținerea majorității pacienților fără retenție hidrică, dar în practica pediatrică ele se recomandă după indicații clinice cu mare precauție în eventualitatea prevenirii complicațiilor posibile de dereglări hidroelectrolitice, metabolice, ionice, hemodinamice care agravează starea bolnavilor.

În ghidurile de specialitate în managementul miocarditelor se recomandă antagoniștii canalelor de Ca în asocierea anumitor dereglări de ritm cardiac, dar nu sunt date certe care să confirme că acest grup de preparate ar putea influența prognosticul și vitalitatea bolnavilor în tratamentul de durată. Printre preparatele recomandate sunt și agenții cardiotonice și agenții vasodilatatori, dar ele nu au fost considerate de primă linie pentru tratamentul de durată.

Factorii de risc în managementul controlului bolnavilor cu miocardite complicate cu insuficiența cardiacă sunt legați de prevenția apariției disfuncției ventriculare, care sporește riscul potențial pentru moartea subită și progresarea insuficienței cardiace cronice. Cu scop de profilaxie a morții subite se folosesc cardiovertere, defibrilatoare implantabile sau terapia de resincronizare [58]. Pacienții care nu răspund la terapia optimală tradițională sunt candidați pentru o jugulare hemodinamică cu asistarea funcției ventriculare, în special al ventriculului stâng, în cazuri selecte pentru transplant cardiac. În țara noastră practicile în conduita intervențională în cardiologie pediatrică sunt încă foarte modeste, tehnicile care se folosesc sunt încă mult sub posibilități, ceea ce explică faptul, că până la momentul actual în țară nu se efectuează transplantul cardiac, dar această intervenție este una din cele mai costisitoare și mai complicate și dificile din punct de vedere etic, tehnic, biologic și fiziologic în toate țările unde se practică și necesită a fi efectuată numai în condiții speciale în centre de transplantare specializate. La momentul actual este absolut necesar de a dezvolta domeniul de aritmologie pediatrică în legătură directă cu posibilitățile în domeniul chirurgiei cardiace pediatrice.

Deși sunt lansate strategii generale în managementul miocarditelor la adulți, la copii însă practicile internaționale nu pot cuprinde diversitatea implicării factorilor fiziologici, clinici, hemodinamici, metabolici și astfel, nu asigură totalmente răspunsul la multe întrebări în conduita acestei maladii la diferite categorii de bolnavi în funcție de particularitățile fiziologice, structurale și morfofuncționale ale sistemului cardiovascular și ale altor sisteme.

Reieșind din aceasta, am considerat necesar de a efectua în studiul dat selectarea 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.

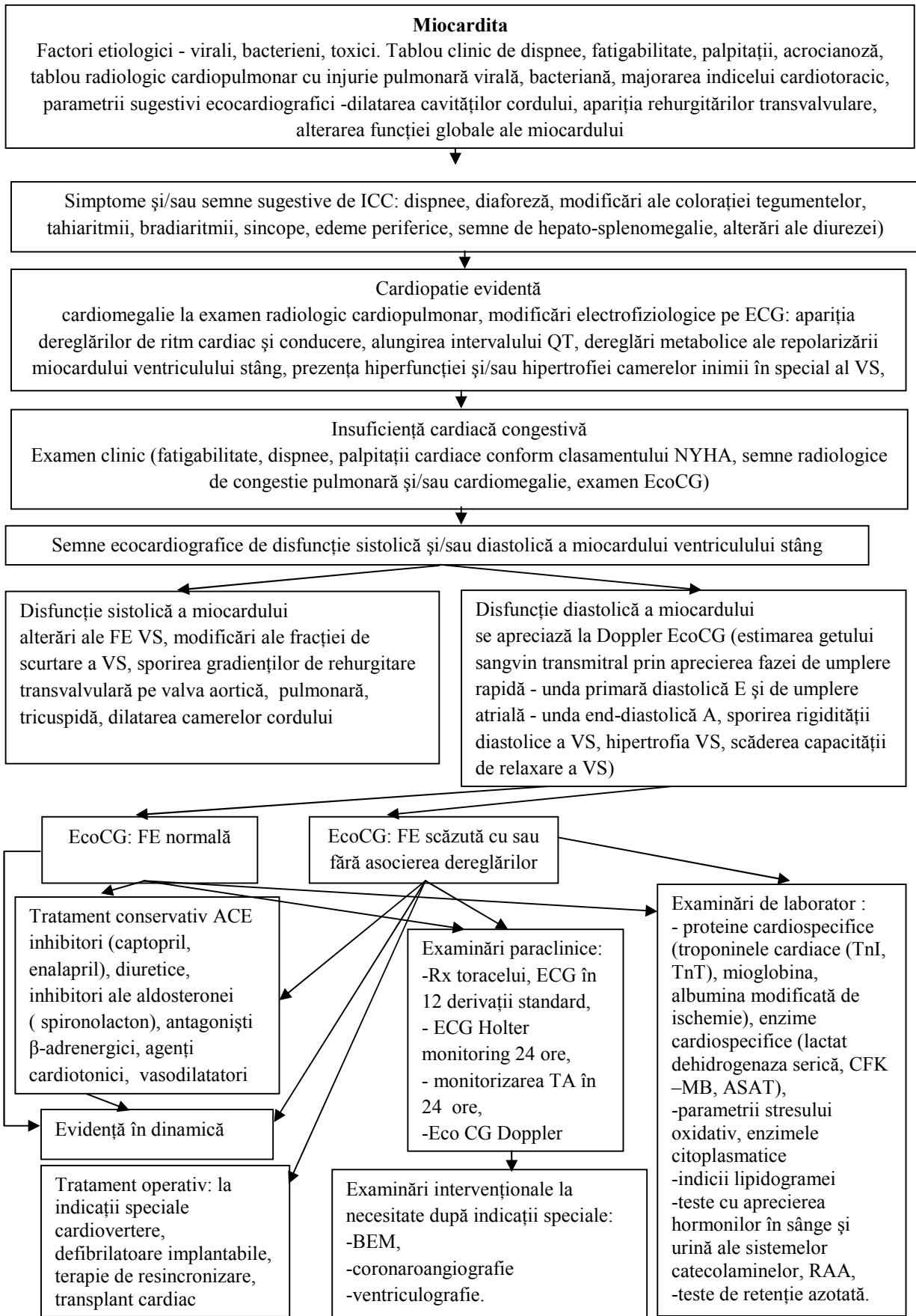


Fig. 5.2. Algoritm de diagnostic în disfuncțiile cronice ale miocardului secundare miocarditelor

Din punct de vedere a corecției disfuncțiilor cronice ale miocardului secundare miocarditelor putem să recomandăm aceste remedii doar în condițiile unui abord adecvat în conduita bolnavilor, complex pentru fiecare caz clinic, ținând cont de rezultatele clinico-paraclinice și investigaționale în tratamentul de durată.

5.3. Evaluarea complexă a rezultatelor studiului

În evaluarea capacității fiziologice a sistemului cardiovascular este importantă estimarea funcției integrale a cordului. Proprietățile de bază fiziologice a cordului care sunt bine cunoscute stau la baza aprecierii funcționalității integrale a cordului. Starea integrală a cordului se definește prin starea optimă a proprietăților cordului, în special a celor 5 proprietăți ale cordului care includ funcția cronotropă (ritmicitatea), funcția dromotropă (de conducere), funcția batmotropă (excitabilitatea), funcția inotropă (contractilitatea), funcția tonotropă (tonicitatea) și structura funcționalității cordului. Principalele funcții ale sistemului cardiovascular constau în dezvoltarea și menținerea unei TA medii adaptate la cerințele tisulare, în condiții de flexibilitate și de minimalizare a efortului inimii pentru asigurarea nutriției țesuturilor și eliminarea produșilor de catabolism, care este cea mai importantă, precum și transportul substanțelor de la un organ la altul, transportul hormonilor care reglează diferite funcții ale organelor, transportul componentelor sistemului imun, menținerea echilibrului hidro-electrolitic.

Analizând proprietățile inimii, este necesar de menționat, că funcția cronotropă (ritmicitatea) definește frecvența cardiacă și ritmicitatea lor, este o proprietate a celulelor sistemului excito-conductor. Funcția dromotropă (de conducere) – definește capacitatea de a conduce stimulii generali la nivel cardiac, este o proprietate a tuturor tipurilor de celule cardiace, dar în special a celulelor sistemului excito-conductor. Funcția batmotropă (excitabilitatea) definește capacitatea de a răspunde la stimuli printr-un potențial de acțiune, este o proprietate a tuturor tipurilor de celule cardiace, dar în special a fibrelor miocardice contractile (cu răspuns rapid). Funcția inotropă (contractilitatea) – definește capacitatea de a răspunde la stimuli printr-o contracție, este o proprietate a fibrelor miocardice contractile atriale și ventriculare. Funcția tonotropă (tonicitatea) – definește capacitatea celulelor cardiace de a menține un tonus contractil bazal, este o proprietate a fibrelor miocardice contractile atriale și ventriculare. Factorii de care depinde consumul de O₂ miocardic se divizează în majori: inotropismul, frecvența cardiacă, tensiunea intraparietală (*wall stress*) și minori din care fac parte metabolismul miocardic și activitatea hormonilor. Inotropismul se reduce la acțiunea a doi factori: factor inotrop pozitiv (+) și factor inotrop negativ (-). Factorul inotrop pozitiv (+) evaluează la sporirea consumului de oxigen miocardic care depinde de activitatea sistemului nervos simpatic, catecolaminelor, β-adrenoreceptorilor, preparatelor tonicardice, Ca²⁺, teofilinei. Factorul inotrop negativ (-) se

produce în urma acțiunii hipoxiei, acidozei, acțiunii sistemului nervos simpatic periferic, β -adrenoblocantelor.

Pentru asigurarea unei funcții integrale a cordului sunt necesare anumite mecanisme fiziologice printre care un loc aparte se atribuie mecanismelor reglării fluxului coronarian. Se cunosc câteva mecanisme ale reglării fluxului coronarian: 1) autoreglarea metabolică și miogenică, care este cel mai important mecanism; 2) reglarea nervoasă; 3) reglarea umorală. Autoreglarea reprezintă mecanismul local de reglare. În autoreglarea metabolică participă factorii catabolici de autoreglare: adenzina, presiunea O_2 , ATP, AMP, receptorii vasculari, factorii endoteliali, derivații din acidul arahidonic, oxidul nitric. Mecanismul miogen se realizează datorită creșterii presiunii sangvine intracardiace. Reglarea nervoasă este asigurată prin sistemul nervos vegetativ simpatic care posedă efect direct pe coronare mari prin stimularea α – adrenoreceptorilor și pe coronarele mici prin stimularea β – adrenoreceptorilor, și prin efect indirect prin intermediul β_1 - adrenoreceptorilor, care poate fi blocat prin β – adrenoblocante neselective (Propranolol). Reglarea umorală asigură un volum circulator prin acțiunea catecolaminelor, angiotensinei II, endotelinelor, oxidului de azot, prostaglandinelor ($PG_{1,2}$), serotoninei, bradikininei.

Din punct de vedere a proceselor fiziologice, funcția integrală a cordului implică și lucrul mecanic cardiac, care se produce la solicitările de presiune, de exemplu, în hipertensiunea arterială sau în stenoza aortică și la solicitările de volum - în insuficiența aortică, în insuficiența cardiacă. Funcția integrală a cordului se explică și prin eficiența cardiacă sau randamentul care reprezintă raportul între lucrul mecanic net și energia totală utilizată. Exercițiul fizic îmbunătățește eficiența cardiacă, deoarece sporește debitul cardiac și accelerează lucrul inimii, fără o creștere proporțională a minut volumului de O_2 . Utilizarea substratului energetic depinde de sursele de energie în condiții vitale printre care se numără: 1) acizii grași saturați și nesaturați care asigură pînă la 70% din energia necesară; 2) compușii glucidici (glucoza, lactatul, piruvatul), care la rândul său asigură 30 – 40% din energia necesară; 3) corpii cetonici, care prezintă la fel o sursă de energie, mai ales în acidoze. Utilizarea unei largi game de substraturi reprezintă un factor de securitate energetică. Inima utilizează numeroase substraturi, în funcție de:

- concentrația lor arterială, inima va utiliza preferențial substratul energetic care se găsește în concentrații mai mari;
- raportul între diferiți compuși, respectiv de prezența sau absența celorlalte substraturi;
- balanța endocrină - insulina crește preluarea glucozei de către inimă, dar nu influențează preluarea lactatului;

- starea de nutriție.

Producerea de energie cardiacă are loc în mitocondrii: acizii grași, lactatul, piruvatul și corpii cetonici sunt degradați înaintea glucozei. Metabolizarea glucozei se realizează prin fosforilare oxidativă – din o moleculă de glucoză rezultând 36 molecule de ATP. În anaerobioză sau ischemie se produce glicoliză anaerobă. Scăderea producției de energie în raport cu cantitatea de glucoză oxidată și cu necesarul energetic efectiv aduce la faptul, că dintr-o moleculă de glucoză se formează 2 molecule de ATP. Sporirea producției de acid lactic în țesutul cardiac generează scăderea pH intracelular și implicit are loc inhibarea glicolizei, a utilizării acizilor grași și a sintezei proteice care provoacă în final necroza cardiomiocitelor. În ischemie acumularea de acid lactic constituie una din cauzele durerii anginoase. Datorită permeabilității membranei celulei miocardice pentru adenosină, aceasta trece în interstițiu și apoi în circulație, fiind răspunzătoare de vasodilatația coronariană.

Luând în vedere cele expuse considerăm, că aceste momente sunt esențiale în definirea stării fiziologice integrale a cordului. Actualmente în fiziologia cordului sunt două tendințe clinico-științifice, una din ele denotă indicii fiziologici care caracterizează starea integrală a cordului dependente de nozologie și există și altă bază științifică pentru a aprecia această stare integrală, în care o atenție deosebită se atribuie indicilor integrali ale cordului indiferent de nozologie din care fac parte parametrii spectrali, parametrii variabilității ritmului cardiac cu frecvență ultrajoasă – SDNN, SDANN, TotP și ULFP; parametrii variabilității ritmului cardiac cu frecvență joasă – SDNNi, VLFP și LFP, și cei cu frecvență înaltă – rMSSD, pNN50 și HFP. Astfel, parametrii variabilității ritmului cardiac – parametrii de timp: SDNN, SDNNi, r-MSSD, pNN50 și parametrii spectrali: puterea totală (ms^2), puterea frecvenței joase (ms^2) și puterea frecvenței înalte (ms^2) au o semnificație esențială în aprecierea funcției integrale a cordului [193]. De o importanță majoră în electrofiziologia cordului se numără diferite componente a spectrului NN: puterea totală spectrală în diapazonul ($1,15 \times 10^{-5} - 0,40 \text{ Гц}$) – Tot P (*total power*), puterea undulațiilor NN în diapazonul frecvențelor ultrajoase ($0,0033 - 0,04 \text{ Гц}$) – VLFP, puterea undulațiilor în diapazonul frecvențelor joase ($0,04 - 0,15 \text{ Гц}$) – LFP, puterea undulațiilor NN în diapazonul frecvențelor înalte ($0,15 - 0,40 \text{ Гц}$) – HFP. Toți acești parametri reprezintă componentele esențiale în funcția integrală a inimii.

În clinică funcția integrală a cordului se apreciază în baza indicilor hemodinamici: ritmului cardiac, pulsului periferic, frecvenței cardiace, valorilor tensionale și presiunii venoase centrale, parametrilor electrocardiografici, echocardiografici și indicilor metabolici. La baza cercetărilor clinice efectuate în studiu s-a aflat aprecierea tuturor acestor proprietăți, specificând modificările echocardiografice, electrocardiografice prin monitorizarea Holter ambulatorie

automată pe durata de 24 de ore, precum și modificările variabilelor tensiunii arteriale în monitorizarea ambulatorie automată și modificările metabolice prin estimarea testelor biochimice de laborator nominalizate anterior.

Disfuncțiile cronice ale miocardului reprezintă evenimentul principal al evoluției insuficienței cardiace cronice/congestive secundare atât afecțiunilor primare ale mușchiului cardiac de genă inflamatorie, cât și secundare hipertensiunii arteriale. Polimorfismul manifestărilor clinice ale disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți cauzează dificultăți atât în diagnosticul precoce ale sindromului de insuficiență cardiacă cronică/congestivă, cât și în administrarea tratamentului patogenetic de suport.

Evolutiv disfuncțiile cronice ale miocardului se caracterizează nu doar prin modificări morfofuncționale, ci sunt asociate și de tulburări metabolice, astfel ca estimarea dereglărilor biochimice ce survin în cadrul declanșării lor pot avea o semnificație diagnostică. Relatăriile studiilor din domeniu sunt contradictorii, referindu-se doar la unele dereglări ale proceselor metabolice în variabilele sindromului de insuficiență cardiacă congestivă [13, 16, 21, 22].

Miocarditele prezintă o afecțiune inflamatorie a mușchiului cardiac, care este susținută cu dificultăți mari atât din punct de vedere diagnostic, cât și în utilizarea unor anumite metode de tratament.

Hipertensiunea arterială în vârstele pediatrice are anumite particularități de clasament, de evoluție a evenimentelor clinice și anumite specificități de diagnostic paraclinic, care au fost stipulate în studiul dat.

O dovadă elocventă constatată în cercetare a cauzelor de apariție ale disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți sunt considerate atât afecțiunile inflamatorii ale mușchiului cardiac, cât și hipertensiunea arterială.

O importanță deosebită în studiul dat a fost dedicată diagnosticului precoce biochimic al modificărilor homeostazice care se declanșează în insuficiența cardiacă cronică. A fost apreciată valoarea diagnostică a diferitor biomarkeri de afectare miocardică la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului incluși inițial, la care s-a realizat analiza parametrilor hemodinamicii centrale și ale indicatorilor clinico-paraclinici.

Rezultatele studiului nostru confirmă, că disfuncțiile cronice ale miocardului la copii în majoritatea cazurilor sunt o consecință a unui proces de miocardită ce evoluează clinic divers, inclusiv cu apariția complicațiilor atât pulmonare (pneumonii, tromboembolism pulmonar, sindrom de coagulare intravasculară disimnată, insuficiență respiratorie acută), cât și cardiocirculatorii cu declanșarea insuficienței cardiace acute (șoc cardiogen) sau cronice.

Modificările metabolice inițiate în insuficiența cardiacă cronică, dereglarea ultrastructurii cardiomiocitelor, înrăutățirea balanței ionice ale miocardului favorizează apariția instabilității lui. Aceasta la rândul său, provoacă inițierea destabilizării electrice ale miocardului cu apariția dereglărilor de ritm și conductibilitate a cordului. Inițial sub formă de tahiaritmii, bradiaritmii, blocuri atrioventriculare, apariția bățăilor ectopice generate din diverse focare electrice ale sistemului de conducere. Aceste dereglări pot induce la copii o destabilizare electrică, ionică, metabolică continuă a miocardului cu mărire rapidă a compartimentelor cordului și apariția unor aritmii fatale cu dezvoltarea insuficienței cardiace acute. Luând în considerație faptul, că la copiii de vârstă fragedă sunt caracteristice multe schimbări funcționale ale miocardului ca vascularizare abundentă, deficiență de țesut conjunctiv, diferențiere prematură a miofibrilelor, procesul acut la nivel de cardiomiocite are specificul său de evaluare și necesită un studiu aprofundat prin determinarea unor metode care ar releva indirect starea acestuia în mușchiul cardiac. Datele acestui studiu demonstrează, că terapia de suport patogenetic cu IECA (Captopril, Enalapril) și cu inhibitori ale receptorilor de aldosteronă (spironolacton) oferă posibilitatea de a ameliora indicii hemodinamicii centrale. Este cunoscut faptul, că miocardita reprezintă asocierea perturbărilor alterative și a celor exudativ-proliferative din țesutul interstițial [2, 3, 37]. La apariția acestor schimbări contribuie mult enzimele celulelor din infiltratul inflamator (histiocite, macrofagi, leucocite polimorfonucleare, monocite). În aceste celule crește activitatea hidrolazelor, fosfatazei acide, glucozidazelor, aminopeptidelor [14]. O importanță deosebită în studiul dat s-a atribuit cercetărilor la nivel celular a schimbărilor biochimice în disfuncțiile cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale.

S-a constatat, că în miocardita acută pot servi drept indicatori indirecti ai procesului inflamator cardiac prezența în serul sangvin atât a proteinelor biomarkeri de inflamație și ischemie, cât și a unui șir de enzime lizozomale.

Determinarea gradului de destabilizare a membranelor celulare s-a realizat prin estimarea activității enzimelor citoplasmatică (markerilor membranelor celulare – LDH, β -glucuronidaza) la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului.

La rând cu acestea datele studiului confirmă rezultatele investigațiilor precedente și demonstrează, că în disfuncțiile cronice ale miocardului la copii prezintă valoare diagnostică și activitatea în ser sangvin a enzimelor citoplasmatică ceea ce coincide cu datele din literatură [21, 33]. Analiza nivelului concentrațional a enzimelor citoplasmatică a permis a oferi o semnificație diagnostică ale acestor markeri în evoluția sindromului de insuficiență cardiacă cronică și a servit drept indicator în abordul terapeutic patogenetic al acestuia.

În studiu a fost evaluată dinamica indicilor lipidici și a parametrilor stresului oxidativ la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale. În urma cercetărilor a fost constatat, că la bolnavii cu ICC se produc modificări semnificative în metabolismul lipidelor după indicii următori: se modifică nivelul concentrațional al colesterolului LDL, a dialdehidei malonice și ale activității antioxidante totale în raport cu indicatorii lotului martor. Rezultatele studiului nostru au confirmat faptul, că în ICC se produc modificări în metabolismul colesterolului lipoproteinelor de densitate mică (LDL colesterol) concomitent cu declanșarea modificărilor componentelor stresului oxidativ la etapele precoce de evoluție a disfuncțiilor cronice ale miocardului. La bolnavii cu ICC secundară miocarditelor și hipertensiunii arteriale a fost evaluată valoarea diagnostică a produșilor oxidării peroxidice, precum și ale activității antioxidante totale în ser.

Este știut, că stresul oxidativ care de fapt se declanșează datorită dizechilibrului între sistemele generatoare de radicali liberi ai oxigenului și sistemele endogene enzimatică cu capacitatea de protecție antioxidantă, reprezintă un element patogenetic esențial în declanșarea, menținerea și exacerbară răspunsului ischemic de diferită origine, inclusiv cea inflamatorie cu potențial de generare a sindromului de insuficiență cardiacă cronică și, în rezultat, a insuficienței multiple poliorganice, care servesc drept suport de apariție și menținere a disfuncțiilor cronice ale miocardului.

Aceste procese implică activitatea speciilor reactive de oxigen, care generează în condițiile alterării ischemice ale endoteliului vascular și cooperează în rețeaua complexă de mediatorii ale reacției inflamatorii sistemice și reprezintă calea comună în generarea leziunilor celulare și a apoptozei celulare, toate în ansamblu stau la baza sindromului de insuficiență cardiacă cronică.

Rezultatele estimate în studiu cu privire la cercetările biochimice ale activării indicilor stresului oxidativ sunt deosebit de importante în aprecierea severității afectării funcționale și metabolice ale miocardului și sunt în concordanță cu studiile de specialitate [16, 68]. Malondialdehida serică reprezintă produsul final al acidului arahidonic care fiind asociată cu evoluția insuficienței cardiace cronice ar putea fi un argument în favoarea folosirii acestui marker al peroxidării lipidice ca indicator de prognostic privind riscul dezvoltării disfuncțiilor cronice ale miocardului și ale disfuncției poliorganice. Reieșind din aceste premise, se poate afirma că radicalii liberi derivați ai oxigenului sunt considerați în calitate de mediatorii de primă linie în producerea leziunilor celulare și tisulare în condițiile de ischemie episodică sau cronică în insuficiența cardiacă secundară miocarditelor și hipertensiunii arteriale. În consecință, este

necesar de a orienta obiectivele de tratament în direcția stimulării sistemelor de protecție contra efectelor deteriorătoare ale radicalilor liberi asupra țesuturilor organismului.

Unul din obiectivele centrale de studiu a fost aprecierea unor markeri de înaltă specificitate și sensibilitate ale afectării integrității cardiomiocitelor așa ca proteinele cardiospecifice - troponina cardiacă I, mioglobina și albumina modificată de ischemie în ser sangvin la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului.

Probele speciale ale biomarkerilor de ischemie a miocardului enumerate reprezintă o nouă etapă în diagnosticul precoce ale disfuncțiilor cronice ale miocardului și în esență au confirmat evoluția proceselor de ischemie și de geneză inflamatorie la nivel celular în miocard la bolnavii incluși în studiu. Pe parcursul studiului efectuat a fost apreciată valoarea conținutului seric concentrațional ale proteinelor specifice cordului. În rezultatul cercetărilor s-a constatat o majorare a conținutului seric a Troponinei I până la $1,20 \pm 0,24$ ng/ml în lotul de studiu inițial cu reducerea ulterioară în dinamică a concentrației până la normalizare statistic semnificativă în raport cu indicatorii inițiali. Evaluarea nivelului concentrațional ale mioglobinei în ser sangvin a notat o sporire semnificativă la etapa inițială ($33,20 \pm 1,71$ ng/ml) cu ameliorare ulterioară veridic concludentă în raport cu indicatorii inițiali.

Rezultatele studiului nostru au relevat semnificația clinico-diagnostică a determinării concentrației în ser sangvin a proteinei specifice cordului - Troponinei I în diagnosticul precoce ale afectării miocardului de geneză inflamatorie la copiii cu disfuncții cronice ale miocardului, notând o pondere semnificativă a concentrației serice. Rezultatele cercetării noastre coincid cu datele din literatura de specialitate în ce privește sensibilitatea și importanța diagnostică a testului de apreciere a troponinei I în afecțiunile hipoxice și ischemice ale inimii [36, 53, 54].

Rezultatele cercetărilor noastre cu privire la aprecierea mioglobinei în ser sangvin la copiii cu insuficiență cardiacă cronică se prezintă diferite cu datele din literatură, care sunt controversate în ce privește nivelele serice concentraționale în diverse stări patologice ale miocardului și au estimat un test important de diagnostic biochimic al disfuncțiilor cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale [13].

În studiul nostru am cercetat activitatea albuminei modificate de ischemie care se consideră o proteină nouă a cărei concentrație este dozată pentru măsurarea ischemiei cardiace. Testul realizat pentru dozarea AIM (Albumin Cobalt Binding Test) este bazat pe capacitatea scăzută a regiunilor N-terminale ale albuminei umane de a lega cobaltul în condiții de ischemie miocardică, probabil din cauza unui mecanism care include producerea de radicali liberi. Atunci când este realizat împreună cu dozarea altor markeri cardiaci cum ar fi troponina, acest test

reprezintă un avantaj diagnostic important în detecția unui atac de cord timpuriu sau a unei ischemii cardiace de orice origine: hipoxică, aterosclerotică, inflamatorie [62, 66, 81].

Pentru evaluarea eficienței testului de legare a cobaltului de albumină s-au făcut mai multe studii. Astfel, testul a fost utilizat primar la pacienții cu sindrom coronarian acut [36, 45]. Inițial s-a constatat un fenomen de reducere a legării cobaltului exogen la regiunile N-terminale ale albuminei serice umane in vitro la pacienții cu dureri acute suspecțate de angină instabilă sau infarct miocardic [62]. Apoi s-a realizat un test colorimetric pentru a evidenția cantitatea de cobalt legată de albumină, a cărui rezultat se măsoară în unități de absorbție [66]. În cadrul unui studiu clinic preliminar efectuat pe 139 de pacienți cu dureri acute anginoase, 99 dintre pacienții diagnosticați cu ischemie miocardică (primul grup) aveau niveluri scăzute ale cobaltului legat de albumină, comparativ cu ceilalți 40 de pacienți care nu aveau semne de ischemie [81].

În concluzie, albumina modificată de ischemie este un biomarker nou identificat cu o sensibilitate și specificitate înaltă în evaluarea proceselor de hipoxie și ischemie a miocardului, iar dozarea ei împreună cu efectuarea unor teste complementare poate îmbunătăți în mod evident strategiile de diagnostic în disfuncțiile cronice ale miocardului.

Mecanismele cheie în dezvoltarea sindromului de insuficiență cardiacă sunt activarea sistemelor neurohormonale renină-angiotensina-aldosteron și a celui simpato-adrenal. Unul din stimulii principali de reglare a secreției hormonilor medulei suprarenale se consideră acetilcolina, în afară de aceasta secreția lor este stimulată de angiotensina 2, histamină și bradichinină. Acetilcolina provoacă depolarizarea celulelor cromafine, care se produce cu eliberarea catecolaminelor. Fiecare celulă cromafină se află în contact direct cu axonii celulelor nervoase. Penetrarea Ca în celulă după depolarizarea membranei reprezintă momentul principal în relația stimul-secreție [30]. Se cunoaște existența diferitor stimuli de producere catecolaminergică care se divizează în fiziologici și psihologici cum se numără durerea acută și cronică, traumele, hemoragia și pierderile de lichid, asfixia și hipoxia, modificările pH mediilor biologice al organismului, tulburările schimbului de gaze, influența factorilor fizici în special al temperaturii extreme ale mediului, efortul fizic exagerat, hipoglicemia și hipotensiunea. Din stimulii psihologici la nivel emoțional se numără stările de frică, stările de anxietate și cele depressive, atacurile panice [30]. În organismul uman adrenalina și noradrenalina se eliberează independent de către stimulii specifici astfel, încât agresia și labilitatea emotivă în atacurile panice sunt legate de secreția sporită de noradrenalină, iar stările de anxietate, frică sunt legate de secreția sporită de adrenalină.

În deceniile trecute studiile fiziologice au fost orientate spre determinarea cauzelor neurotoxicității induse de catecolamine și sugerau că aceasta este provocată de autooxidarea

nonenzimatică a catecolaminelor cu formarea hinonilor reactivi. Doar studiile efectuate în ultimii ani au permis de a elucidă mecanismele neurotoxicității efectorilor sistemului simpato-adrenergic. În baza cercetărilor fiziologice experimentale în primul rând a fost constatat, că procesul de dezaminare este bifazic: inițial sub acțiunea monoaminoxidazei (MAO) se formează metaboliți intermediari hiperreactivi care de fapt sunt aldehide, care ulterior se transformă în metaboliți stabili și inerti [22, 70]. Actualmente este stabilit faptul, că metabolismul catecolaminelor se produce în fond în aceleași celule unde au fost sintetizate. Ulterior în calitate de metaboliți reactivi intermediari enzimatici sub influența monoaminoxidazei se formează 3,4-dihidroxifenil acetaldehida și 3,4-dihidroxifenil-glicolaldehida, care au un rol important în procesele neurodegenerative care ating sistemul nervos central și sistemul nervos periferic [22, 30, 51].

În cercetările experimentale a fost determinat, că diferite dereglări în schimbul veziculo-axoplasmatic a monoaminelor, care duc la dezaminare intensivă intraneuronală, favorizează creșterea concentrațiilor de catecolaldehide neurotoxice. Ulterior aceste procese provoacă scăderea pH citozolului și producerea ATP-ului, ceea ce ulterior duce la dereglarea funcției pompei ATP- dependente care răspunde de susținerea gradientului electrochimic pH al mediului. Astfel, în momentul când se epuizează resursele energetice și scade pH-ul intracelular, ceea ce are loc în ischemie, hipoxie sau în intoxicația cu cianide, se produce o ieșire rapidă a catecolaminelor în citoplasmă. Expulsia neuronilor și gradul de afectare este direct proporțional cu sporirea concentrației metaboliților. Toate aceste elemente fiziologice sugerează implicarea procesului de dezaminare a catecolaminelor în mecanismul proceselor patologice [22, 30].

Mecanismele patogenetice care se declanșează în insuficiența cardiacă cronică includ neurotoxicitatea indusă de catecolamine, care este susținută de autooxidarea neenzimatică a catecolaminelor cu formarea hinonilor [107, 147]. Cercetările din ultimii ani au elucidat mecanismul neurotoxicității catecolaminelor. Procesul de dezaminare reprezintă două etape: de la început sub acțiunea monoaminoxidazei se formează metaboliți intermediari de reactivitate înaltă sub formă de aldehide, care ulterior se transformă în metaboliți dezaminați stabili și inerti [155, 156]. În situațiile de epuizare a surselor energetice se reduce pH-ul intracelular ceea ce este caracteristic pentru ischemie, hipoxie, se produce o eliberare rapidă și semnificativă a catecolaminelor în citoplasma neuronilor, și gradul de afectare este direct proporțional majorării concentrației metaboliților. Astfel se includ procesele de dezaminare a catecolaminelor în mecanismele de afectare celulară [157].

În studiul dat a fost estimată activitatea hormonilor sistemului simpato-adrenal la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor și HTA. Din indicii hormonală a

fost apreciat nivelul concentrațional al catecolaminelor – al epinefrinei și norepinefrinei în ser și în urină, astfel, a fost estimată activitatea lor biologică.

Rezultatele studiului dat confirmă implicarea nemijlocită a excesului de catecolamine în apariția disfuncțiilor ventriculare, modularea concentrației lor fiind dependentă de abordul terapeutic, care necesită corecție individuală și administrarea remediilor cu acțiune dirijată asupra excesului catecolamiergic așa ca substanțele medicamentoase beta-agoniste, din care fac parte β -adrenoblocantele și blocantele receptorilor α - β .

Remediile folosite în studiul dat – inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (Captopril, Enalapril) și inhibitorul receptorilor de aldosteron (Spironolacton) în tratamentul de durată au o acțiune preponderentă asupra activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron, fapt care a fost confirmat prin obținerea ameliorării indicilor hemodinamici, statusului clinic funcțional, dar am determinat și o acțiune benefică în reducerea concentrațiilor serice a epinefrinei și norepinefrinei. Experiența noastră arată, că simptomele de insuficiență cardiacă sunt ameliorate după administrarea dozelor mici și medii de inhibitori ale enzimei de conversie ale angiotensinei și ale inhibitorului receptorilor de aldosteronă în urma tratamentului administrat foarte selectiv pentru fiecare pacient [4, 5, 6]. Cercetările noastre sunt în concordanță cu rezultatele studiilor din domeniu care menționează, că identificarea insuficienței cardiace cronice se află în legătură directă cu aprecierea modificărilor parametrilor hemodinamici de performanță ventriculară și nivelele neurohormonale [30, 168, 171].

Estimarea rezultatelor obținute în lucrare constată faptul, că în abordul clinico-biologic al disfuncțiilor cronice ventriculare la copii și adolescenți este oportună și determinarea activității proteinelor specifice cordului și ale enzimelor cardiospecifice, care facilitează diagnosticul precoce imunoenzimatic și biochimic al procesului inflamator, hipoxic și ischemic cardiac până la apariția insuficienței cardiace simptomatice [7]. Totodată, acești markeri biologici oferă posibilitatea de prognozare a suferinței miocardului, ceea ce este foarte important în conduita terapeutică și prognosticul maladiei. Apariția modificărilor precoce metabolice în conținutul seric al proteinelor și enzimelor cardiospecifice anticipă procesele de remodelare ale miocardului ventriculului stâng, ceea ce poartă o conotație extrem de importantă clinico - hemodinamică în dezvoltarea disfuncției sistolice și diastolice ventriculare.

Abordarea clinică diagnostică și curativă a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică este importantă la toate etapele de evoluție a maladiei de bază. Rezultatele studiului relevă, că bolnavii cu hipertensiune arterială, care au primit terapie combinată cu remediile Captopril și Spironolacton au manifestat o importantă ameliorare atât de ordin clinic cu reducerea simptomelor funcționale de insuficiență cardiacă, cât și o micșorare semnificativă a valorilor

tensionale rezultând cu o diferență autentică între grupuri. La 6 luni de durată observațională pacienții tratați cu Enalapril din lotul IV de studiu 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).

La bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale au fost apreciați indicii variabilității ritmului cardiac care reprezintă elementele electrofiziologice principale de estimare a prognozei în remodelarea miocardului și în evoluția disfuncțiilor ventriculare. Din estimările de specialitate se cunoaște, că sindromul de hipertensiune arterială la acești bolnavi este asociat cu riscul de creștere a ratei de morbiditate și mortalitate prin alterarea disfuncției ventriculare sistolice cu scăderea fracției de ejeție a miocardului ventriculului stâng asociată cu alungirea duratei complexului QRS în cadrul electrocardiografiei [110, 132]. De către savanții autohtoni a fost estimat rolul parametrilor variabilității ritmului cardiac la bolnavii cu migrenă [119]. Având la bază diferențierea reactivității vegetative după cardiointervalografie, în cadrul monitorizării ECG automate după metoda Holter a fost efectuată analiza indicilor variabilității ritmului cardiac cu aprecierea parametrilor cu frecvență joasă (SDNNi) și ultrajoasă (SDNN și SDANN) care au notat valori autentic sporite inițial și în dinamica observației comparativ cu valorile similare ale lotului - martor ($p < 0,05$). Caracteristica modificărilor parametrilor cu frecvență înaltă – rMSSD, pNN50 și HF de asemenea a specificat sporirea concludentă a valorilor la bolnavii cu HTA comparativ cu lotul - martor ($p < 0,01$). Aceste rezultate confirmă implicarea acțiunii sistemului nervos simpatic în reglarea fiziologică a ritmului cardiac și prezintă o conotație deosebit de importantă în mecanismele electrofiziologice ale inimii, precum și în estimarea prognosticului evolutiv al insuficienței cardiace cronice și a riscului posibilităților de apariție al dereglărilor de ritm cardiac severe cu risc vital [8].

Estimările realizate în studiu a parametrilor hemodinamici la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale au confirmat o dilatare a compartimentelor cordului - atât a diametrelor camerelor drepte (DAD, DVD), cât și ale celor stângi cu alterări semnificative ale funcției de contracție globală ale miocardului ventriculului stâng la etapa de includere al bolnavilor în studiu.

Evaluarea statutului clinic s-a efectuat în dinamic curativ la toți pacienții din grupele de studiu. Evoluția simptomatologiei clinice în loturile investigate a fost tradusă prin semnele clinice ale insuficienței cardiace cronice clasificate după NYHA. Rezultatele estimărilor stării clinice au arătat, că la interval de 6 luni de observație clinică comparativ cu inițialul se observă o dinamică pozitivă la bolnavii ce au format lotul I de studiu cu lipsa semnelor de IC în 97,1% cazuri și doar în 2,9% cazuri (1 pacient) s-a înregistrat clasa funcțională NYHA I. În lotul II de

studiu au intervenit ameliorări semnificative astfel, încât lipsa semnelor de ICC s-a observat în 69,2% cazuri (18 bolnavi), s-a redus numărul cazurilor cu ICC CF NYHA II până la 26,9% (7 bolnavi).

Distribuirea în dinamică a pacienților conform simptomatologiei clinice după clasa funcțională de insuficiență cardiacă în lotul III de studiu a fost următoarea: NYHA II s-a apreciat în 42,3% cazuri, iar clasa funcțională NYHA I în 19,2% cazuri, pe când în 38,5% cazuri clinice a fost apreciată lipsa simptomatologiei clinice de insuficiență cardiacă. Repartiția acestui indice în lotul IV de studiu a fost următoarea: CF NYHA I a fost determinată în 34,6% cazuri, CF NYHA II – în 42,3% cazuri, lipsa simptomatologiei clinice de insuficiență cardiacă s-a apreciat în 23,1% cazuri.

Estimările parametrilor echocardiografici în mod separat pentru loturile I și II investigate, au constatat modificări concludente la etapa inițială de intrare în studiu după parametrii următori: DAD, DVD, VTDVS, VTSVS, FEVS 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 manifestau prin îmbunătățirea dimensiunilor DVD, precum și a funcției globale ale miocardului VS tradusă prin fracția de ejeție. Efectul obținut s-a menținut în dinamicul observațional. Timp de 6 luni nu s-a înregistrat agravarea stării clinice, nici înrăutățirea indicatorilor hemodinamicii centrale.

În rezultatele studiului dat am constatat, că în disfuncțiile cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale se determină o dilatare atât a compartimentelor drepte, cât și ale celor stângi ale cordului, acest fapt ajută la diferențierea diagnosticului de bază. Luând în considerație multitudinea de factori etiologici și varietatea mecanismelor patogenetice, problema medicației în insuficiența cardiacă cronică este una din cele mai complexe, în care individualizarea este obligatorie. Obiectivele tratamentului sunt: prevenirea dilatării compartimentelor inimii, reducerea semnelor de stază venoasă în circuitul pulmonar, suprimarea aritmiilor apărute și prevenirea tulburărilor de ritm cardiac fatale, precum și ameliorarea parametrilor hemodinamici și a variabilității ritmului cardiac. Acestea vizează prevenirea gradului avansat de insuficiență cardiacă. Termenul de supraveghere a bolnavilor a constituit până la 6 luni, o perioadă importantă pentru a face unele concluzii. Rezultatele studiului dat au arătat, că de o importanță majoră este polimorfismul simptomatologiei tabloului clinic la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare celor două forme clinice. Astfel, manifestările clinice la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare miocarditelor acute au fost următoarele: în 95,1% cazuri s-a apreciat dispnee, în 86 % cazuri – fatigabilitate, în

68,9% cazuri – tahicardie, în 13,1% cazuri - bradicardie, în 55,7% cazuri - cardialgii, în 26,2% cazuri - hepatomegalie, în 9,8% cazuri - splenomegalie, în 52,5% cazuri - edeme periferice, atenuarea zgomotelor inimii la examenul clinic auscultativ s-a apreciat în 96,7% cazuri clinice.

În simptomatologia clinică la bolnavii cu hipertensiune arterială au predominat următoarele simptome: tahicardie în 86,4% cazuri, cefalee în 86,5% cazuri, fatigabilitate în 78,8% cazuri, lipotimii în 15,4% cazuri, vertigii în 40,4% cazuri, bufeuri de căldură în 65,4% cazuri.

În scopul studierii tolerabilității studiul prezent a fost inițiat cu indicarea remediilor gen IECA și a inhibitorilor receptorilor de aldosteronă la bolnavii cu miocardite și hipertensiune arterială complicată cu insuficiență cardiacă cronică, utilizând doze incipiente foarte mici după scheme individualizate. Acest fapt a confirmat prevenirea unor efecte adverse care sunt descrise în literatura de specialitate. Termenii de durată a tratamentului au fost apreciați în funcție de tolerabilitatea preparatului, ameliorări de ordin clinic și paraclinic. Efecte adverse, înregistrate în lotul care au administrat enalapril, au fost următoarele: reacții cutanate – la 3 bolnavi (2,7% cazuri), vertigii – la 4 bolnavi (6,9% cazuri).

Efecte adverse la administrarea IECA în insuficiența cardiacă la copii au fost relatate de mai mulți cercetători [22, 23, 28]. Frecvența acestor complicații după diferiți autori variază între 2-15% în insuficiența cardiacă de gravitate medie și peste 65% la subiecții cu clasa funcțională IV NYHA, ele fiind apărute în primele 4-6 săptămâni de la prima administrare. În rezultatele studiului dat, am constatat efect pozitiv în urma tratamentului cu IECA în lotul I cu lipsa semnelor de insuficiență cardiacă în 97,1% cazuri, în lotul II în 69,2% cazuri, în lotul III în 38,5% cazuri, iar în lotul IV respectiv în 23,1% cazuri, luând în analiză complexă datele clinice, paraclinice, neinvazive și testele de laborator specifice.

De remarcat faptul, că în dinamica observației clinico-paraclinice nu s-a înregistrat agravarea stării clinice și nici înrăutățirea indicatorilor hemodinamicii centrale.

În diagnosticul paraclinic al insuficienței cardiace cronice merită atenție și radiografia organelor cutiei toracice în cadrul căreia a fost determinată cardiomegalia pe contul camerelor stângi și drepte ale inimii pe fonul stazei venoase în circuitul mic la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului.

Radiografia toracică în proiecția anterioară, efectuată în eșantionul general de studiu, a oferit două elemente valoroase pentru diagnosticul insuficienței cardiace: cardiomegalia și semnele de hipertensiune venoasă pulmonară. Cardiomegalia definită printr-un raport cardiotoracic $\geq 0,50$ semnifică disfuncție sistolică a ventriculului stâng care în studiul dat a fost

de origine inflamatorie și hipertensivă. Prezența cardiomegaliei în toate loturile de studiu a făcut foarte probabil diagnosticul de insuficiență cardiacă cronică la copiii cu dispnee manifestă clinic.

Analizând valorile indicelui cardiotoracic în evoluția sindromului de insuficiență cardiacă cronică la bolnavii cu miocardită am constatat o majorare a ICT inițial în lotul I de studiu cu valoarea de $55,51 \pm 0,66$ și în lotul II respectiv $55,36 \pm 0,61$ fără diferență semnificativă între loturi ($p > 0,05$) cu ameliorare a indicilor în dinamică la 6 luni de observație. Caracteristica ICT la bolnavii cu HTA a notat o sporire inițial în lotul III - $54,46 \pm 0,47$ și în lotul IV - $54,11 \pm 0,45$ ($p > 0,05$) cu reducerea valorilor la 6 luni de supraveghere.

Majoritatea cercetătorilor au folosit determinarea clasei funcționale de insuficiență cardiacă după clasificarea NYHA la copiii cu miocardite, cardiomiopatii, hipertensiune arterială, cardiopatii congenitale și dobândite [28, 38, 41, 44]. Estimările subiective ce țin de determinarea clasei funcționale de insuficiență cardiacă au căpătat un suport obiectiv la analiza evoluției parametrilor organici (diametrele compartimentelor inimii) și funcționali ai ventriculului stâng (FE și FS) în studiul nostru. Astfel, medicația de lungă durată a consemnat modificări esențiale în sensul parametrilor organici, cei funcționali au reacționat prompt, cele mai apreciable rezultate s-au urmărit în dinamica observației clinice. Reducerea FCC în caz de tahicardie sinusală, jugularea dereglărilor proceselor de repolarizare în ambele grupe de studiu, precum și regresia semnelor de hipertrofie a miocardului ventriculului stâng la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică secundară HTA în 53,8% cazuri în rezultatele studiului nostru explică evenimentul de ameliorare a parametrilor funcționali (FE și FS) la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului. Evoluția parametrilor organici și funcționali a demonstrat o ameliorare evidentă a acestor indici în dinamica tratamentului în ambele grupuri de studiu cu oscilații neuniforme.

Ameliorări de ordin clinic și paraclinic la pacienții care au primit terapie patogenetică cu enalapril au fost stabilite în perioade mai prelungite după durata evoluției maladiei comparativ cu pacienții care au administrat terapie combinată cu IECA și Spironolactonă. Rezultatele obținute confirmă o evoluție lentă a indicatorilor clinico-paraclinici în grupele cu monoterapie (enalapril) comparativ cu grupele cu terapie combinată (captopril și spironolacton) la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului.

Menționăm faptul, că o concluzie importantă a studiului dat este prestația net superioară a bolnavilor ce au primit terapie combinată în ameliorarea indicilor de performanță a miocardului. Evoluția parametrilor ecocardiografici ai bolnavilor care au administrat monoterapie (IECA) a cedat evident celor ce au administrat terapie combinată inițiată în studiu.

Aceste date demonstrează elocvent importanța intervenției medicamentoase asupra cercului vicios al activării neuroendocrine la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului, lucru

imposibil prin administrarea digitaletor, diureticilor, agenților inotrop pozitivi. Necesită menționare faptul, că în studiul dat au fost incluși în mare majoritate pacienți cu ritm sinusal. Problema utilizării glicozizilor cardiaci în tratamentul insuficienței cardiace în cazul ritmului sinusal suportă discuții ample până în prezent. Terapia cu glicozizi cardiaci la copii se utilizează doar în cazuri de jugulare a tahicardiilor paroxistice supraventriculare și fibrilație atrială cu scop de prevenire sau reducere temporară a gradului de insuficiență cardiacă. Conform unor informații de specialitate, actualmente este dovedit că administrarea glicozizilor cardiaci în prezența unei cardiomegalii marcate și tahicardiei sinusale este deosebit de nefastă, în asemenea cazuri efectul inotrop pozitiv fiind semnificativ, iar cel proaritm - remarcabil chiar la administrarea dozelor mici [48, 53, 77]. Deoarece această clasă de agenți practic nu influențează automatismul nodului sinusal și efectul bradycardic neînsemnat poate fi atribuit numai capacităților vagolitice, utilizarea glicozidelor cardiace în prezența ritmului sinusal la pacienții cu insuficiență cardiacă trezește dubii.

De aceea programele terapeutice aplicate în studiu au demonstrat o influență diferită atât asupra valorilor parametrilor electrocardiografici, cât și echocardiografici ai hemodinamicii la copiii cu disfuncții cronice ale miocardului, dar au fost bazate pe verigile esențiale patogenetice de jugulare neuroendocrină a insuficienței cardiace cronice.

Necesită menționare faptul, că în toate studiile precedente remediile gen IECA și inhibitorii receptorilor de aldosteronă au fost administrate în calitate de terapie patogenetică de bază în asociere cu glicozide cardiace, diuretice, β -adrenoblocante [97, 98, 104, 110].

Luând în considerație rezultatele studiului dat se poate afirma cu certitudine, că remediile gen inhibitorii enzimei de conversie ale angiotensinei și inhibitorii receptorilor de aldosteronă exercită o acțiune benefică neuroendocrină inhibitoare la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului și pot genera îmbunătățirea continuă a capacității funcționale ale inimii, astfel, ameliorând starea clinică a bolnavilor cu regresia clasei funcționale de insuficiență cardiacă, reducând gradul de remodelare patologică a miocardului, ceea ce asigură un prognostic favorabil al maladiei de bază. Cercetările clinice efectuate în studiul dat au confirmat beneficiile aplicării acestor remedii la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă grație efectelor patogenetice care au contribuit la micșorarea expresiei de remodelare patologică a miocardului ventriculului stâng, menținerea funcției sistolice a inimii, la reducerea gradului de afectare a funcției diastolice, astfel prevenind riscul complicațiilor cardiovasculare.

5.4. Concluzii la capitolul 5

1. Indicii funcțional-biochimici și componentele neurohormonale detectate de comun cu datele clinice și instrumentale au permis elaborarea unei scheme de lucru a patogeniei și

perfectarea algoritmului de diagnostic și de tratament al disfuncțiilor cronice ale miocardului, având ca scop prognozarea și prevenirea complicațiilor, a episoadelor de agravări clinice, de restabilire la etapele clinico - evolutive a diverselor verigi ale homeostazei și metabolismului modificat prin tratamente patogenetice.

2. Corecția disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți se bazează pe monitorizarea parametrilor funcționali hemodinamici și homeostazici și reiese din caracterul modificărilor clinico-paraclinice și clasa funcțională de insuficiență cardiacă, vârsta și masa corporală al pacientului și include aplicarea remediilor gen inhibitori ale enzimei de conversie, inhibitori ale receptorilor de aldosteronă.

3. Programele terapeutice aplicate în studiu au demonstrat o influență diferită atât asupra valorilor parametrilor electrocardiografici, radiologici, cât și echocardiografici ai hemodinamicii la copiii cu disfuncții cronice ale miocardului și au fost bazate pe verigile esențiale patogenetice de jugulare neuroendocrină a insuficienței cardiace cronice.

4. Rezultatele obținute la pacienții care au primit monoterapie cu enalapril au fost stabilite în perioade mai prelungite după durata evoluției maladiei comparativ cu pacienții care au administrat terapie combinată cu IECA și Spironolactonă, și confirmă o evoluție lentă de ameliorare a indicatorilor clinico-paraclinici având, în consecință, un efect benefic la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului.

5. Rezultatele imediate și la distanță în disfuncțiile cronice ale miocardului la copii au fost dependente de un diagnostic timpuriu, de reechilibrarea homeostazei și a metabolismului modificat, al stadiului clinico-evolutiv în care s-a aplicat tratament patogenetic, de corectitudinea selectă a indicațiilor.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII GENERALE

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, creatinfosfochinaza, 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 PRACTICE

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 pediatru, 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.

BIBLIOGRAFIA

1. Crivoi A. și al. Sanologie și ecologie umană. Chișinău, 2014. 730 p.
2. Furdui T. și al. Etapele esențiale în dezvoltarea intrauterină a fătului și profilaxia malformațiilor congenitale. Chișinău, 2006. 66 p.
3. Grosu V. Rolul biomarkerilor de leziune miocardică în diagnosticul disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți. În: Revista Medicală Română, 2014, vol. LXI, nr.4, p. 248 - 255.
4. Grosu V. Hipertensiunea arterială la copii și adolescenți: probleme de clasament, diagnostic și tratament. În: INFO-MED, 2004, nr. 3 (5), p. 28-33.
5. 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. 24-34.
6. 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 - 61.
7. 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.
8. 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.
9. Gudumac V., Baciu E., Marin V. Metode de dozare a activității enzimaticе. Elaborare metodică. Chișinău, 2001. 60 p.
10. Gudumac V., Niguleanu V., Carajia S. Investigații biochimice. Elaborare metodică. Chișinău, 2008. 72 p.
11. Spinei L., Lozan O., Badan V. Biostatistica. Chișinău, 2009. 336 p.
12. Tintiuc D., Grossu I. Sănătate publică și management. Chișinău, 2007. 896 p.
13. Амелюшкина В. А., Коткина Т. И., Титов В. Н. Биохимические маркеры пораженного миокарда. В: Клиническая лабораторная диагностика, 1999, nr. 7, с. 25 -32.
14. Белова Л. А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов, роль нейтрофилов. В: Биохимия, 1997, т. 62, nr. 6, с. 659-668.
15. Белозеров Ю. М., Леонтьева И. В., Игнашина Е. Г. Фармакотерапия застойной сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии у детей,

- обоснование применения негипотензивных доз ингибиторов ангиотензин превращающего фермента. В: Российский вестник перинатологии и педиатрии, 1995, nr. 5, с. 58-62.
16. Варшавский Б. Я. и др. Использование показателей оксидантного и антиоксидантного статуса для лабораторного мониторинга сердечно-сосудистых и легочных заболеваний. В: Клиническая лабораторная диагностика, 1999, nr. 9, с. 17.
 17. Волчегорский И.А., и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. В: В.М.Х., 1989, nr. 1, с. 127-131.
 18. Галактионова Л. П. и др. Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. В: Клиническая лабораторная диагностика, 1998, nr. 6, с. 10-14.
 19. Ельчанинова С. А. и др. Маркеры повреждения эндотелия как возможный критерий эффективности лечения артериальной гипертензии. В: Клиническая лабораторная диагностика, 2007, nr. 2, с. 40-44.
 20. Козлов С. Г. и др. Аутоантитела к ганглиозидам и сиаловые кислоты в сыворотке крови больных сахарным диабетом. В: Кардиология, 1997, том 37, nr. 5, с. 55-58.
 21. Котлукова Н. П. и др. Современные представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста. В: Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2003, nr. 3, с. 28-33.
 22. Крылин В. В. Катехоламины: биосинтез. В: Клиническая лабораторная диагностика, 2007, nr. 3, с. 21-37.
 23. Мареев В. Ю. Реально ли заменить ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в качестве основного средства лечения хронической сердечной недостаточности. В: Кардиология, 2002, nr. 12, с. 4-12.
 24. Мареев В. Ю. и др. Способны ли ингибиторы АПФ эффективно контролировать активность РААС при длительном лечении хронической сердечной недостаточности. В: Кардиология, 1999, nr. 2, с. 27-34.
 25. Моисеев В. С. Сердечная недостаточность и достижения генетики. В: Кардиология, 2000, nr. 4, с. 121-150.
 26. Меньшиков В. В. Лабораторные исследования возле пациента. В: Клиническая лабораторная диагностика, 2002, nr. 4, с. 23-24.
 27. Наседкина А.К. Иммуноферментный анализ (ИФА, ELISA). Суть, принцип метода и этапы исследования. <http://www.polismed.com/articles-immunofermentnyjj-analiz-i>

- ia-elisa-sut-princip-metoda-i-ehtapy-issledovanija.html. (vizitat - 10. 07. 2014).
28. Попович М.И., Иванов В.М., Кобец В.А. Некоторые особенности сосудистой реактивности при сердечной недостаточности. В: Кардиология, 2010, №7, с. 38-42.
 29. Сорников В.Н. и др. Определение сиаловых кислот в сыворотке крови. В: Лабораторное дело, 1989, nr. 1, с. 32-34.
 30. Титов В. Н., Ельчанинова С.А. и др. Биологическая функция стресса, врожденный иммунитет, реакция воспаления и артериальная гипертензия. В: Клиническая лабораторная диагностика, 2008, nr. 12, с. 3-15.
 31. Титов В. Н. Медиаторы сохранения постоянства параметров в локальных пулах межклеточной среды, дифференцированная функция сегментов нефрона и артериальная гипертензия. В: Клиническая лабораторная диагностика, 2007, nr. 8, с. 6-18.
 32. Творогова М. Г. Липиды и липопротеины. Лабораторная диагностика нарушений липидтранспортной системы. В: Клиническая лабораторная диагностика, 2008, nr. 10, с. 21-32.
 33. Шматкова Ю. В., Бершова Т. В., Басаргина Е. Н. Особенности энергетического обмена клетки и цитокинового статуса у детей с хронической сердечной недостаточностью. В: Педиатрия, 2006, с. 17-21.
 34. ACE COMMITTEE RECOMMENDATION. Recommendation for chamber quantification: a report from American Society of Echocardiography,s. In: J.Am. Soc. Echocardiogr., 2005, vol.18, p. 1440-1463.
 35. Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaboration Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs. Diuretic. The Antihypertensive Trial: (ALLHAT). In: JAMA, 2002, nr. 288, p. 2981-2997.
 36. Apple F. S., Wu A. H., Mair J. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. In: Clin. Chem., 2005, vol. 51, nr. 5, p. 810-824.
 37. Aretz H., Billingham M., Edwards W. Myocarditis: the Dallas criteria. In: Human Pathology, 1987, vol. 18, p. 619-624.
 38. 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.
 39. Arnett D. K., Fuentes L., Broeckel U. Genes for left ventricular hypertrophy. In: Current

- Hypertension Reports, 2004, vol. 6, p. 36-41.
40. 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.
 41. 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.
 42. Batsky D., Sorof J., Sugg J. Efficacy and safety of extended release metoprolol succinate in hypertensive children 6 to 16 years of age: a clinical trial experience. In: *J. Pediatr.*, 2007, vol.150, p.134-139.
 43. Belsha C. Ambulatory blood pressure monitoring and hypertensive target-organ damage of children. In: *Blood pressure monitoring*, 1999, nr. 4, p. 161-164.
 44. Berenson G. S., Srinivasan S. R., Bao W. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis of children and young adults. The Bogalusa Heart Study. In: *N. Engl. J. Med.*, 1998, vol. 338, p. 1650-1656.
 45. Bhagavan N. V., Lai E. M., Rios P. A. Evaluation of Human Serum Albumin Cobalt Binding Assay for the Assessment of Myocardial Ischemia and Myocardial Infarction. In: *Clin. Chemistry*, 2003, vol. 49, nr. 4, p. 581-585.
 46. Bohn D., Benson L. Diagnosis and management of pediatric myocarditis. In: *Journal of Pediatrics Drugs*, 2002, vol. 4, nr. 3, p. 171-181.
 47. Bonita Falkner M.D., et al. The Fourth report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, May, 2005. http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_ped.pdf. (vizitat - 15. 08. 2010).
 48. Braunwald E., Bristow M. R. Congestive heart failure: fifty years of progress. In: *Circulation*, 2000, vol. 102, p. IV 14-IV 23.
 49. Braniște T., și al. Aspects of molecular mechanisms in myocardial hypertrophy, particular morphological changes and cell bioenergetic characteristics in patients with dilated cardiomyopathy. In: *The Medical-Surgical Journal*, 2013, vol. 117, nr. 4, p. 851-856.
 50. Brown D., Giles W., Croft J. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. In: *Am. Heart J.*, 2000, vol. 140, nr. 6, p. 848-856.
 51. Brunner-La Rocca H., Weilenmann D., Kiowschi W. Within patient comparison of different dosage of enalapril on functional capacity and neurohumoral levels in patients

- with chronic heart failure. In: *Am. Heart J.*, 1999, vol. 138, p. 4-11.
52. Bruns L. A., Chrisant M., Lamour J. M. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience. In: *Journal of Pediatrics*, 2001, vol. 138, p. 505-511.
 53. Burch D., Benson I. Diagnosis and management of pediatric myocarditis. In: *Pediatrics Drugs*, 2002, vol. 4, p. 171-181.
 54. Burkhop J., Rosol M., Craig R. Effect of a cardiomyopathy - causing Troponin T mutation on thin filament function and structure. In: *Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, nr. 23, p. 20788-9.
 55. Burnett J. C. Jr., Costello-Boerrigter L., Boerrigter G. Heart failure - a companion to Braunwald's Heart Disease. In: Philadelphia: WB Saunders Company, 2004, p. 279-289.
 56. Burns L. A., Canter C. E. Should β -blockers be used for the treatment of pediatric patients with chronic heart failure? In: *Pediatrics Drugs*, 2002, nr. 4, p. 771-778.
 57. Caforio A., Calabrese F., Angelini A. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and etiopathogenetic features at diagnosis. In: *Eur. Heart J.*, 2007, vol. 28, p. 1326-1330.
 58. Cazes A., et al. Mechanical ventricular assistance in heart failure: pathology of the cardiac apex removed during device implantation. In: *Cardiovasc. Pathol.*, 2010, vol. 19, p. 112-116.
 59. Checchia P. A., Kulik T. J. Acute viral myocarditis: Diagnosis. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute viral myocarditis. In: *Pediatric Critical Care Medicine*, 2006, vol. 7, nr. 6, p. S8-S11.
 60. Chen W., Srinivasan S. R., Elkasany A. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (Syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults. The Bogalusa Heart Study. In: *Am. J. Epidemiol.*, 1999, vol. 150, p. 667-674.
 61. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R. Seventh report of the Joint national Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. In: *Hypertension*, 2003, vol. 42, p. 1206-1252.
 62. Christenson R. H., Hong Duh Sh., Sanhal W. R. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for Assessment of Acute Coronary Syndrome Patients: A Multicenter Study. In: *Clin. Chemistry*, 2001, vol. 47, nr. 3, p. 464-470.
 63. Cimen O., et al. Release of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with acute rheumatic carditis. In: *Cardiol. Young.*, 2010, vol. 20, p. 297-301.
 64. Clement D. L. et al. Arterial Hypertension 2013 guidelines (Management of), reviewed.

In:Journal of the ESC Council for Cardiology Practice.http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/ejournal/volume12/Pages/2013-ESC-hypertension-guidelines-reviewed-Clement.aspx#.U3B_fPI_t8E (vizitat – 11.11.2013).

65. Cocker M. S., Abdel-Aty H., Strohm O. Age and gender effects on the extent of myocardial involvement in acute myocarditis: a cardiovascular magnetic resonance. In: Mayo Clin Proc., 2009, vol. 84, p. 1001-1009.
66. Collinson P. O., Gaze D. C. Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. In: J. Clin. Pathol., 2008, nr. 61, p. 1025-1028.
67. Collinson P., Chamberlain L. Cardiac markers in the diagnosis of acute coronary syndromes. In: Curr. Cardiol. Rep., 2001, vol. 3, nr. 4, p. 280-288.
68. Colucci W. S. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. In: Am. J. Cardiol., 1997, vol. 80, p. 15L-25L.
69. Committee on Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. American Heart Association. In: Circulation, 2002, vol. 106, p. 143-160.
70. Communal C., Singh K., Pimentel D. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the β -adrenergic pathway. In: Circulation, 1998, vol. 98, p. 1329-3134.
71. Goodlin S. J. et al. Consensus statement: palliative and supportive care in advanced heart failure. In: J. Card. Fail., 2004, nr. 3, p. 200-209.
72. Dahlöf B., Devereux R. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. In: Lancet, 2002, vol. 359, p. 995-1003.
73. Daniels S. R. et al. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. In: Circulation, 1998, vol. 97, p. 1907-1911.
74. Davis B. R., Kostis J. B., Simpson L. M. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent. In: Circulation, 2008, 118 (22): 2 p. 259-67.
75. Davis P. H., Dawson J. D., Riley W. A. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. In: Circulation, 2001, vol. 104, p. 2815-2819.
76. Deshpande S. R., et al. B-type natriuretic peptide at presentation of dilated

- cardiomyopathy in children predicts outcome. In: *Congenital Heart Disease.*, 2011, vol. 6, p. 539–540.
77. Deswal A. et al. Emerging strategies in the treatment of chronic heart failure. Editor: DL Mann: *Heart failure-a companion to Braunwald's heart disease.* In: Philadelphia: WB Saunders Company, 2004, p. 637-647.
 78. Dhir M., Nagueh S. F. Echocardiography and prognosis of heart failure. In: *Curr. Opin. Cardiol.*, 2002, nr. 17, p. 253-256.
 79. Dodd D. A., Doyle T. Safety of endomyocardial biopsy in children < 2 years of age with dilated cardiomyopathy or myocarditis. In: *Pediatric Cardiology*, 2004, vol. 25, p. 593-594.
 80. Doust J. A., Pietrzak E., Dobson A. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. In: *BMJ*, 2005, nr. 330, p. 625.
 81. Duarte M. M., Rocha J. B., Moresco R. N. Association between ischemia modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. In: *Clin. Biochem*, 2009, vol. 42, nr. 7-8, p. 666-671.
 82. Dzau V. Autocrine and paracrine mechanisms in the pathophysiology of heart failure. In: *Am J. Cardiol.*, 1992, vol. 70, p. 4C-11C.
 83. 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.
 84. English R. F., Janosky J. E., Ettetdgui J. A. Outcomes for children with acute myocarditis. In: *Cardiology of the Young*, 2004, vol. 14, p. 488-493.
 85. Erlacher P. et al. Cardiac troponin and beta-type myosin heavy chain concentrations in patients with polimyositis or dermatomyositis. In: *Clin. Chim Acta*, 2001 vol. 306, nr. 1-2, p. 27-33.
 86. ESH-ESC Guidelines Committee. ESH-ESC guidelines for management of arterial hypertension. In: *J. Hypertens*, 2007, vol. 25, p. 1005-1087.
 87. 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 (vizitat 10.12.2013).
 88. 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.
89. 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.
 90. Feltes T. F., Adataia I. Immunotherapies for acute viral myocarditis in the pediatric patient. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute viral myocarditis. In: *Pediatric Critical Care Medicine*, 2006, vol. 7, nr. 6, p. S17-S20.
 91. Faris R.F., et al. Diuretics for heart failure. In: *Cochrane. Database. Syst. Rev.*, 2012, vol. 2, p. CD003838.
 92. Freedman S. B., Haladyn J. K., Floh A. Pediatric Myocarditis: Emergency Department Clinical Findings and Diagnostic Evaluation. In: *Pediatrics*, 2007, vol. 120, p. 1278-1285.
 93. Garg R., Yusuf S. Overview of randomised trials of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. In: *J. Am. Med. Association*, 1995, vol. 273, p. 1450-1456.
 94. Gaze D. C. Ischemia Modified Albumin: A Novel Biomarker for the Detection of Cardiac Ischemia. In: *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2009, vol. 24, nr. 4, p. 333-341.
 95. Goineau S., Pape D., Guillo P. Combined effects of enalapril and spironolactone in hamsters with dilated cardiomyopathy. In: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2003, vol. 18, nr. 3, p. 189-193.
 96. Gordon P., Bonneroy E., Kircorian G. Serum cardiac Troponin I Increase in Acute Type a Aortic Dissection: A new Independent Predictor of Mortality. In: *J. Am. Coll. Cardiol*, 2000, nr. 35, Suppl. A, Abstr., p. 1091-1276.
 97. Grun S., et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. In: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, vol. 59, p. 1604–1615.
 98. Ghelani S.J., et al. Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the United States, 2006 to 2011. In: *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.*, 2012, vol. 5, p. 622-627.
 99. Gunduz A., Turedi S., Mentese A. Ischemia modified albumin levels in cerebrovascular accidents. In: *Am. J. Emerg. Med.*, 2008, vol. 26, nr. 8, p. 874-878.

100. Hamm C., Heeshen C., Goldman B. Troponin T predict the benefit of abciximab in patients with unstable angina in Capture study. In: *Engl. J. Med.*, 1999, vol. 340, p. 1623-1629.
101. Heiss C., Amabile N., Lee A. Brief second hand smoke exposure depresses endothelial progenitor cells activity and endothelial function: sustained vascular injury and blunted nitric oxide production. In: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, vol. 51 (18), p. 1760-1771.
102. Herder S., Weber E., Winkemann A. Efficacy and Safety of angiotensin II receptor type 1 antagonists in children and adolescents. In: *Pediatr. Nephrology*, 2010, vol. 25, p. 801-811.
103. 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.
104. Hoch M., Netz H. Heart failure in pediatric patients. In: *Thorac Cardiovascular Surg.*, 2005, nr. 53, p. 129-134.
105. Holmvang L., Lucher M., Clemmensen P. Very early risk stratification using unstable coronary artery disease (A Trombin Inhibition in Myocardial ischemia (TRIM) Substudy). In: *Circulation*, 1998, vol. 8, p. 2004-2009.
106. Hunt S. A., Abraham W. T., Chin M. H. et. al. ACC/AHA 2005 ghuideline update for the diagnosis and mangement of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. In: *Circulation*, 2005, vol. 112, p. 1825-1852.
107. Jefferies J., Chang A. The neurohormonal axis and biochemical markers of heart failure. In: *Cardiol. Young*, 2005, vol. 15, p. 333-344.
108. Jong P., Yusuf S., Rousseau M. Effect of enalapril on 12-year survival and life expereancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. In: *Lancet* May, 2003, vol. 361, p. 1843-1848.
109. Kaefer M., Piva S., de Carvalho J. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes melitus. In: *Clin. Biochem*, 2010, vol. 43, nr. 4-5, p. 450-454.
110. Kantor P.F., et al. Heart failure in congenital heart disease. In: *Can. J. Cardiol.*, 2013, vol. 29, p. 753-757.
111. Kay J., Colan S., Graham T. Congestive heart failure in pediatric patients. In: *Am. Heart J.*, 2001, vol. 142, p. 923-928.
112. Kindermann I., Kindermann M., Kandolf R. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. In: *Circulation*, 2008, vol. 118, p. 639-648.

113. Klugman D., et al. Pediatric patients hospitalized with myocarditis: a multi-institutional analysis. In: *Pediatr. Cardiol.*, 2010, vol. 31, p. 222–228.
114. Konstam M., Kronenberg M., Rousseau M. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators. In: *Circulation*, 1993, vol. 88, nr. 5, p. 2277-2283.
115. Knoflach M., Kiechl S., Kind M. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young males: ARMY (Atherosclerosis Risk Factors in Male Youngsters). In: *Circulation*, 2003, vol. 108, p. 1064-1069.
116. Kuhl U., Pauschinger M., Moutsias M. Diagnosis and treatment of patients induced inflammatory cardiomyopathy. In: *European Heart Journal*, 2002, suppl. 1, p. 173-180.
117. Kukin M., Kalmon J., Charney R. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction and oxidative stress in heart failure. In: *Circulation*, 1999, vol. 99, p. 2645-2651.
118. Kyto V., Saukko P., Lignitze E. Diagnosis and presentation of fatal myocarditis. In: *Human Pathology*, 2005, vol. 36, p. 1003-1007.
119. Lacusta V., Grosu O., Odobescu S. et al. Heart rate variability in chronic vs. frequent migraine patients. Abstracts for the 16-th Congress of the European Federation of Neurological Society. In: *The European Journal of Neurology*, 2012, 19 (Suppl. 1), p.129.
120. La Vecchia L. et al. Comparison between Troponin T and Troponin I in the detection of periprocedural myocardial damage after coronary angioplasty. In: *Eur. Heart J.*, 1996, Suppl. Abstr., p. 1984.
121. Lama G. et al. Enalapril: antiproteinuric effect in children with nephrotic syndrome. In: *Clinical Nephrology*, 2000, vol. 53, nr. 6, p. 432-436.
122. Lang K. et al. Discordant results for cardiac troponins in patients with renal failure asymptomatic for ischaemic heart disease. In: *Eur. Heart J.*, 1999, vol. 20, Suppl, Abstr. p. 396.
123. Lauer B., Niederau C., Kuhl E. Cardiac troponin T in patient with clinically suspected myocarditis. In: *Journal of American College of Cardiology*, 1997, vol. 30, p. 1354-1359.
124. Lee D. H. et al. Change in ischemia-modified albumin and its clinical significance during exercise stress testing. In: *Circ. J.*, 2010, vol. 74, nr. 3, p. 484-489.
125. Lee K. J., Mc Crindle B. W., Bohn D. J. Clinical outcome of acute myocarditis in children. In: *Hearth*, 1999, vol. 82, nr. 2, p. 226-233.

126. Lehman J. J., Kelly D. P. Gene regulatory mechanisms governing energy metabolism during cardiac hypertrophic growth. In: *Heart Fail. Rev.*, 2002, nr. 7, p. 175-185.
127. Lemos J. A., Mc Guire D. K., Drazner M. H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. In: *Lancet*, 2003, nr. 362, p. 316-322.
128. Levi Daniel M. D., Alejos Juan M. D. Diagnosis and Treatment of pediatric viral myocarditis. In: *Journal of Pediatrics Drugs*, 2002, vol. 4, nr. 10, p. 637-647.
129. Lindahl B. et al. Invasive vs noninvasive strategy in relation to troponin T level and ECG findings - a FRISC II substudy. In: *Eur. Heart J.*, 2000, vol. 21, Suppl. Abstr., p. 469.
130. Lindahl B., Venge P., Wallentin L. The FRISC experience with management of acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendation of task force of European Society of Cardiology. In: *Eur. Heart J.*, 2000, vol. 21, p. 1406-1432.
131. Lippi G., Montagnana M. Ischemia-modified albumin in ischemic disorders. In: *Ann. Thorac Cardiovasc. Surg.*, 2009, vol. 15, nr. 2, p. 137.
132. Lipshultz Steven E., Lipshultz R. Ventricular dysfunction clinical research in infants, children and adolescents. In: *Progress in Pediatric Cardiology*, 2000, vol. 12, nr.1, p.1-28.
133. Lopez-Sendon J., Swedberg K. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. In: *European Heart Journal*, 2004, vol. 25, p. 1454-1470.
134. Louis A., Cleland I. G., Grabbe S. A clinical Trials Up Date: Capricorn, Copernicus, Miracle, Staf, Ritz 2, Encor, Recover, Renaissance and cohexia and colesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the ACC 2001. In: *Eur. J. Heart Fail.*, 2001, nr. 3, p. 381-387.
135. Lowre L. Diurethic therapy of heart failure of infants and children. In: *Progress in Pediatric Cardiology*, 2000, vol. 12, nr. 1, p. 1-28.
136. Lubrano R., Soscia F., Elli M. Renal and cardiovascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor plus angiotensin II receptor antagonist therapy in children with proteinuria. In: *Pediatrics*, 2006, 118 (3), p. 833-838.
137. Magnani J. W., William D. Myocarditis. In: *Current Trends in Diagnosis and Treatment Circulation*, 2006, vol. 113, p. 876-890.
138. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., 2013 ESH-ESC Guidelines for the management of Hypertension. In: *J.Hypertension*, 2013, vol. 31:7, p. 1281-1357.
139. 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.

140. Marian A., Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. In: *J Mol Cell. Cardiol.*, 2001, vol. 33, nr. 4, p. 655-670.
141. Mary M., Stephens MD, Lisa Maxwell MD. Therapeutic options for the treatment of hypertension in children and adolescents. In: *Clin. Respir. Pulm.Med.*, 2012, vol. 6, p.13-25.
142. Monyeki K., Kemperte. The risk factors for elevated blood pressure and how to address cardiovascular risk factors: a review in paediatric populations. In: *Journal of Human Hypertension*, 2008, vol. 22 (7), p. 450-459.
143. McGill H. C., Mc Mahan C. A., Zieske A.W. Effect of non-lipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile. In: *Circulation*, 2001, vol. 103, p. 1546-1550.
144. Mihi I., Vegh Z., Burisch I. și al. Incidence and initial disease in 2011 in Europe and Australia: Results of the 2011 ECCO - EpiCom inception cohort. In: *Unbound MEDLINE: Journal of Crohn's & Colitis*, 2014, p.1-3.
145. Montagnana M., Lippi G., Volpe A. et al. Evaluation of cardiac laboratory markers in patients with systemic sclerosis. In: *Clin. Biochem.*, 2006, nr. 39, p. 913-917.
146. Mori Y., Nakazawa M., Tominarsu H., Momma K. J. Long-term effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor in volume overloaded heart during growth: a controlled pilot study. In: *American College of Cardiology Journal*, 2000, vol. 36, nr. 1, p. 270-275.
147. Munzel T., Kury S., Holtz J. Neurohormonal inhibition and hemodynamic unloading during prolonged inhibition of ANF degradation in patients with severe chronic heart failure. In: *Circulation*, 1992, vol. 86, p. 1089-1099.
148. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. In: *Pediatrics*, 2004, vol. 114, p. 555-576.
149. NCEP Expert Panel on Blood Cholesterol: Levels in children and adolescents: National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. In: *Pediatrics*, 1992, vol. 89, p. 495-501.
150. Newby L. K., Ohman E. M., Christenson R. H. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin T positive status: the Paragon B troponin T Substudy. In: *Circulation*, 2001, vol. 103, nr. 24, p. 2891-2896.
151. Nishiyama M., et al. Efficacy and safety of carvedilol for heart failure in children and

- patients with congenital heart disease. In: *Heart Vessels.*, 2009, vol. 24, p. 187–192.
152. Nugent A. W., Daubeney F. E., Chondros P. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. In: *New England Journal of Medicine*, 2003, vol. 348, p. 1639-1646.
 153. Packer M., Califf R. M., Konstam M. A. et. al. Comparison of omaprilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omaprilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). In: *Circulation*, 2002, vol. 106, p. 920-926.
 154. Packer M., Fowler M. B, Roecker E. B. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (Copernicus) study. In: *Circulation*, 2002, nr. 106, p. 2194-2199.
 155. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. In: *Am. J. Cardiol.*, 1993, vol. 71, p. 3C-11C.
 156. Packer M. Role of the sympathetic nervous system in chronic heart failure. In: *Circulation*, 1990, vol. 82 (Suppl.1), p. 1-6.
 157. 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.
 158. Pahl E., et al. Incidence of and risk factors for sudden cardiac death in children with dilated cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. In: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, vol. 59, p. 607-615.
 159. 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).
 160. Parrillo J. E. Inflammatory Cardiomyopathy (Myocarditis). Which patients should be treated with anti-inflammatory therapy? In: *Circulation*, 2006, vol. 104, p. 4-6.
 161. Paulus WJ, van Dallegoij JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth. In: *J. Am. Coll. Cardiol*, 2010, vol 55 (6), p. 526-37.
 162. Paulus WJ, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. In: *Eur. Heart J*, 2007, vol. 28 (20), p. 2539-50.
 163. Pauriah M, Struthers AD, Lang C. C. Biomarkers and surrogate endpoints in

- cardiovascular therapeutics research: under scrutiny following results of the Enhance study. In: *Cardiovasc. Ther.*, 2008, vol. 26, p. 85-88.
164. Peakok F., et al. Meta-analysis of ischemia modified albumin to role out acute coronary syndrome in the emergency department. In: *Am. Heart J.*, 2006, nr. 152, p. 253-262.
 165. Pearson T. et al. A community-based, randomised trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. In: *Mayo Clin Proc.*, 2005, vol. 80, nr. 5, p. 587- 595.
 166. Pinsky D., Iang Y., Aji W. Nitric oxide induces apoptosis of adult rat cardiac myocytes. In: *Circulation*, 1995, vol. 92, p. 1-208.
 167. Pitt B., Zannand F., Remme W. J. For the Randomised Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe congestive heart failure. In: *N. Engl J. Med.*, 1999, nr. 341, p. 709-717.
 168. Ponda M. P., Hostetter T. H. Aldosterone antagonism in chronic kidney disease. In: *Clin. L. Am. Soc. Nephrol.*, 2006, 1 (4) p. 668-677.
 169. Pozzi C. et al. ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in IgA nephropathy with mild proteinuria: The Acelarb study. In: *J. Nephrol.*, 2006, vol. 19 (4), p. 508-514.
 170. Ramachandra G., et al. The challenges of prompt identification and resuscitation in children with acute fulminant myocarditis: case series and review of the literature. In: *J. Paediatr. Child. Health.*, 2010, vol. 46, p. 579-582.
 171. Raes A., Malfoi T, Van Aken S. Lisinopril in paediatric medicine: a retrospective cohort review of long-term treatment in children. In: *J. Renin Angiotensin Aldosterone system*, 2007, vol.8 (1), p. 3-12.
 172. Rosenthal D., Chrisant N. R., Edense E. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. In: *J. Heart Lung Transplant.*, 2004, vol. 23, nr. 12, p. 1313-1333.
 173. Ross M. D. Medical management of chronic heart failure of children. In: *American Journal Cardiovascular Drugs*, 2001, vol. 1, nr. 1, p. 37-44.
 174. Roche S.L., et al. Isovolumic acceleration at rest and during exercise in children normal values for the left ventricle and first noninvasive demonstration of exercise-induced force-frequency relationships. In: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, vol. 57, p. 1100–1107.
 175. Shina L. Кобальт - связывающая способность альбумина - чувствительный маркер коронарной ишемии. In: *Circulation* 2003, 107, p.2403-5. <http://www.drmed.ru/laboratornaya-diagnostika/kobalt-svyazyvayushchayasposobnost-albuminachuvstvitelny>

- y-marker. (vizitat - 10. 07. 2010).
176. Sanchez A., Barth J. D., Zhang L. The carotid artery wall thickness in teenagers in related their diet and typical risc factors of heart disease among adults. In: *Atherosclerosis*, 2000, vol. 152, p. 65-266.
 177. Sahin M., et al. Diagnostic performance of BNP and NT-ProBNP measurements in children with heart failure based on congenital heart defects and cardiomyopathies. In: *Clin. Biochem.*, 2010, vol. 43, p. 1278–1281.
 178. 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, nr. 6, p. S12-S16.
 179. Shaddy R. R. Medical management of chronic systolic left ventricular dysfunction in children. Taylor & Francis Group. In: *Pediatric Heart failure*, 2005, p. 589-619.
 180. Shaddy R. E, Curtin E. L, Sower B. The pediatric randomized Carvedilol trial in children with heart failure: rationale and design. In: *Am. Heart J.*, 2002, nr. 144, p. 383-389.
 181. Shekerdeman L., Bohn D. Acute viral myocarditis: Epidemiology and pathophysiology. Guidelines for the Treatment of Myocaritis. In: *Pediatric Critical Care Medicine*, 2006, vol. 7, nr. 6, (Suppl), p. S2-S7.
 182. 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.
 183. Sugimoto M., at 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.
 184. Soungswang J. K., Nana A. Cardiac Troponin T: a marker in the Diagnosis of acute myocarditis in children. In: *Pediatric Cardiology*, 2005, vol. 26, p. 45-49.
 185. Soungswang J., Duronguisitkul K. Cardiac Troponin T: its role in the diagnosis of clinically suspected acute myocarditis and chronic dilated cardiomyopathy in children. In: *Pediatr. Cardiology*, 2002, vol. 23, nr. 5, p. 531-535.
 186. Stuart J. P. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. In: *European Heart Journal*, 2006, vol. 27, p. 65-75.
 187. Swahn C. et al. A gender-perspective on the use of 1 mw-heparin (dalteparin) in the FRISC II medical trial. In: *Eur. Heart J.*, 2000, vol. 21, (Suppl.), Abstr. p. 363.
 188. Udink Ten Cate F.E., et al. Does reversed apical or basal left ventricular rotation in children with dilated cardiomyopathy recover following medical therapy? A two-

- dimensional speckle tracking study. In: *Int. J. Cardiol.*, 2011, vol. 153, p. 330–333.
189. Thakur V, et al. Diagnosis and management of fetal heart failure. In: *Can. J. Cardiol.*, 2013, vol. 29, p. 759-767.
 190. The Gusto IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb-IIIa receptors blocker abciximab in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the Gusto IV-ACS randomised trial. In: *Lancet*, 2001, vol. 357, p. 1915-1924.
 191. Thomas C., Mattoff B., Wagner J. Safety and efficacy of ontravenous labetalol for hypertensive crisis in infants and small children. In: *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2011, vol. 12, p. 28-32.
 192. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialist's Colaboration. Effect of different blood-pressure lowering regimes on major cardiovascular events: results of prospectively - designed overviews of randomised trials. In: *Lancet*, 2003, nr. 362, p. 1527-1535.
 193. Vovc V., Beşleaga T. et al. Heart rate variability in voluntary hyperventilation at two respiratory frequencies. In: *Proceedings of International Scientific and Applied Conference "High Technology, basic and applied researches in physiology and medicine"*, 2010, p. 117-119.
 194. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: Reccomendations for clinical practice. In: *Int. J. Clin. Pract.*, 2008, vol. 62 (1), p. 97-108.
 195. Waagstein F., Bristow M., Swedberg K. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. In: *Lancet*, 1993, vol. 342, p. 1441-1446.
 196. Wong D.T., et al. Effectiveness of serial increases in amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels to indicate the need for mechanical circulatory support in children with acute decompensated heart failure. In: *Am. J. Cardiol.*, 2011, vol. 107, p. 573–578.
 197. Wolf G., Gben S. Leptin and renal disease. *Am. J. Kidney*, 2002, vol. 346, p. 591-602.
 198. Weintraub R. G., et al. Presentation, echocardiographic findings and long-term outcomes in children with familial dilated cardiomyopathy. In: *Prog. Pediatr. Cardiol.*, 2011, vol. 31, p. 119–122.
 199. Wells T., Portman R., Norman P. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of telmisartan in pediatric patients with hypertension. In: *Clinical Pediatrics*, 2010, vol. 49 (10), p. 938-946.

200. Yuan J. et al. CXCL 10 Inhibits Viral Replication Through Recruitment of Natural Killer Cells in Coxsackievirus B3-Induced Myocarditis. In: *Circ. Res.*, 2009, vol. 104, p. 628-638.
201. Yeoh T., et al. A randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in early familial dilated cardiomyopathy. In: *Heart. Lung. Circ.*, 2011, vol. 20, p. 566–573.
202. Yapfite-Lee J., et al. Cardiac manifestations in oxidative phosphorylation disorders of childhood. In: *J. Pediatr.*, 2007, vol. 150, p. 407–411.

ANEXE

Anexa 1. Acte despre implementarea realizărilor științifico-practice

54 Ministerul Sănătății al
Republicii Moldova
Spitalul Clinic Republican pentru Copii
«EMILIAN COȚAGA»
MD 2009, Chișinău
str.V.Alecsandri nr.2
tel.72-77-76

IMSP SCRC „Emilian Coțaga”

APROB
Directorul IMSP SCRC
„Emilian Coțaga”
dr.med.  G.Grosu



1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)
Metodă de tratament al hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu inhibitorul aldosteronei Spironolacton

IMSP SCRC „E.Coțaga”
(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea
Secție cardiologie pediatrică
(secție, laborator etc.)

07.2000-05.2002
(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității)
Tratamentul cu remediu Spironolacton este efektiv în controlul hipertensiunii arteriale și a clasei funcționale de insuficiență cardiacă.

4. Obiecțiile și sugestiile
Administrarea remediuului Spironolacton la pacienții cu hipertensiune arterială secundară contribuie la normalizarea valorilor tensionale, regresia clasei funcționale de insuficiență cardiacă, ameliorează statutul clinic al pacienților și reduce numărul de internări repetate. Este necesar de administrat preparatul în doza inițială 1 mg/kg/24 ore de preferință în monoterapie de lungă durată pentru obținerea efectului patogenetic.

Semnătura persoanei
responsabile de implementare  Victoria Grosu

54 Ministerul Sănătății al
Republicii Moldova
Spitalul Clinic Republican pentru Copii
«EMILIAN COȚAGA»
MD 2009, Chișinău
str. V. Alecsandri nr. 2
tel. 72-77-76

IMSP SCRC „Emilian Coțaga”



APROB
Directorul IMSP SCRC
„Emilian Coțaga”

dr. med. G. Grosu

ACT despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)

Metodă de tratament al miocarditelor acute nonreumatice la copii cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei Enalapril

IMSP SCMC „E. Coțaga” 1997-2002

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea secție cardiologie pediatrică

(secție, laborator etc.)

12.1997- 06.2002

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității)

Remediul Enalapril s-a dovedit a fi un preparat patogenetic efectiv în tratamentul miocarditelor acute nonreumatice complicate cu sindrom de insuficiență cardiacă.

4. Obiecțiile și sugestiile Terapia patogenetică a afecțiunilor inflamatorii ale miocardului cu remediul inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei Enalapril este efectivă prin ameliorarea statutului clinic al bolnavilor, menținerea funcțională a cordului, prevenirea evenimentelor fatale.

Este necesară administrarea primară a acestui remediu doar în condițiile staționarului medical și evidența ulterioară medicală strictă în condițiile de ambulator a stării clinice a bolnavilor, probelor funcționale ale rinichilor, precum și a nivelului tensiunii arteriale sistemice.

Semnătura persoanei
responsabile de implementare

Victoria Grosu

Victoria Grosu

54 Ministerul Sănătății al
Republicii Moldova
Spitalul Clinic Republican pentru Copii
«EMILIAN COȚAGA»
MD 2009, Chișinău
str. V. Alecsandri nr. 2
tel. 72-77-76

IMSP SCRC „Emilian Coțaga”



APROB
Directorul IMSP SCRC
„Emilian Coțaga”

dr. med. G. Grosu

ACT despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)

Metodă de tratament al miocarditelor acute nonreumatice la copii cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei Enalapril

IMSP SCMC „E. Coțaga” 1997-2002

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea secție cardiologie pediatrică

(secție, laborator etc.)

12.1997- 06.2002

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității)

Remediul Enalapril s-a dovedit a fi un preparat patogenetic efectiv în tratamentul miocarditelor acute nonreumatice complicate cu sindrom de insuficiență cardiacă.

4. Obiecțiile și sugestiile Terapia patogenetică a afecțiunilor inflamatorii ale miocardului cu remediul inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei Enalapril este efectivă prin ameliorarea statutului clinic al bolnavilor, menținerea funcțională a cordului, prevenirea evenimentelor fatale.

Este necesară administrarea primară a acestui remediu doar în condițiile staționarului medical și evidența ulterioară medicală strictă în condițiile de ambulator a stării clinice a bolnavilor, probelor funcționale ale rinichilor, precum și a nivelului tensiunii arteriale sistemice.

Semnătura persoanei
responsabile de implementare

Victoria Grosu

Victoria Grosu

IMSP Spitalul Raional Glodeni



APROB
Directorul IMSP
Spitalul Raional Glodeni
Sîrmeatnicov V.M.

ACT
despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)
Metodă de examenare de laborator al catecolaminelor în sânge și urină la copii și adolescenți cu sindrom de insuficiență cardiacă pe fondul hipertensiunii arteriale.

IMSP Spitalul Raional Glodeni

01.2008-12.2010

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea
secția pediatrie al Spitalului Raional Glodeni

(secție, laborator etc.)

01.2008-.12.2010

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității)

Metoda investigațională are importanță semnificativă în practica clinică și este efectivă la bolnavii cu sindrom de insuficiență cardiacă secundar hipertensiunii arteriale pentru aprecierea prognosticului și a unei conduite adecvate de tratament .

4. Obiecțiile și sugestiile

Procedeeul investigațional are o însemnătate majoră în practica clinică în vederea aprecierii cauzelor patogenetice ale hipertensiunii arteriale și alegerii unei tactici corecte de tratament în special la adolescenți, având în vedere specificul fiziologic al sistemului simpato-adrenergic.

Semnătura persoanei
responsabile de implementare

Victoria Grosu



ICȘOSMC
denumirea instituției
unde se completează fișa

despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.) “Utilizarea metodelor de ecocardiografie și electrocardiografie la copiii cu miocardită acută” . Aprobată de către Consiliul Științific al Institutului de Cardiologie (proces verbal N7 din 5 iulie 2000)

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea

secția de chirurgie toracală al ICȘOSMC
(secție, laborator)

septembrie 2000
(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității) Utilizarea metodelor susnumite cu monitorizarea tabloului clinic și estimarea neinvazivă a parametrilor hemodinamicii centrale permite a aprecia funcția și compartimentele inimii la bolnavii cu miocardite.

4. Obiecțiile și sugestiile

Este oportună utilizarea acestor metode de diagnostic și în cadrul maladiilor cardiace de altă geneza.

Semnătura
șefului de secție

Beaștiu

Numele și prenumele

*Dr. Prof. Dr. H. S. M.
E. Udumse*

Semnătura *E. Udumse*

Confirm: șefa serviciului
personal U.S.M.F. *[Signature]*



IMSP Spitalul Raional Glodeni


APROB
Directorul IMSP
Spitalul Raional Glodeni
Sîrmeatnicov V.M.

ACT

despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)

Metodă de tratament al sindromului de insuficiență cardiacă pe fonul hipertensiunii arteriale la copii cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei Enalapril

IMSP Spitalul Raional Glodeni

01.2008-12.2010

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea

secția pediatrie al Spitalului Raional Glodeni

(secție, laborator etc.)

01.2008-12.2010

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității)

Metoda de tratament este efectivă la bolnavii cu sindrom de insuficiență cardiacă secundar hipertensiunii arteriale în funcție de clasa funcțională de insuficiență cardiacă, toleranța la efort fizic și probele funcționale ale rinichilor.

4. Obiecțiile și sugestiile

Aplicarea remediului inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei Enalapril la copiii cu sindrom de insuficiență cardiacă secundar hipertensiunii arteriale contribuie la normalizarea funcției contractile ale miocardului, previne apariția complicațiilor și poate fi aplicat în terapia de durată sub monitorizarea nivelului tensional sistemic, clearance-ului creatininei serice și a stării funcționale clinice.

Semnătura persoanei
responsabile de implementare

Victoria Grosu

Victoria Grosu

IMSP Spitalul Raional Glodeni



APROB
Directorul IMSP
Spitalul Raional Glodeni
Sîrmeatnicov V.M.

ACT
despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)

Metodă de tratament al sindromului de insuficiență cardiacă pe fonul hipertensiunii arteriale la copii cu inhibitorul aldosteronei Spironolacton

IMSP Spitalul Raional Glodeni

01.2008-12.2010

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea
secția pediatrie al Spitalului Raional Glodeni

(secție, laborator etc.)

01.2008-12.2010

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității)

Metoda de tratament este efectivă la bolnavii cu sindrom de insuficiență cardiacă secundar hipertensiunii arteriale în funcție de clasa funcțională de insuficiență cardiacă și starea organelor țintă.

4. Obiecțiile și sugestiile

Aplicarea remediului inhibitor al aldosteronei Spironolacton la copiii cu sindrom de insuficiență cardiacă contribuie la normalizarea parametrilor hemodinamici, previne apariția complicațiilor și poate fi aplicat în terapia de durată sub monitorizarea funcției renale și a tensiunii arteriale.

Semnătura persoanei
responsabile de implementare

V. Grosu

Victoria Grosu

IMSP Spitalul Raional Glodeni



Directorul IMSP
Spitalul Raional Glodeni
[Signature]
Siromeatnicov V.M.

ACT
despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)
Metodă de tratament al sindromului de insuficiență cardiacă pe fonul hipertensiunii arteriale la copiii cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei Captopril

IMSP Spitalul Raional Glodeni

01.2008-12.2010

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea
secția pediatrie al Spitalului Raional Glodeni

(secție, laborator etc.)

01.2008-12.2010

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității)

Metoda de tratament este efectivă la bolnavii cu sindrom de insuficiență cardiacă secundar hipertensiunii arteriale în funcție de clasa funcțională de insuficiență cardiacă și starea organelor țintă.

4. Obiecțiile și sugestiile

Aplicarea remediului inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei Captopril la copiii cu sindrom de insuficiență cardiacă contribuie la normalizarea parametrilor hemodinamici, previne apariția complicațiilor și poate fi aplicat în terapia de durată sub monitorizarea stării clinice generale, funcției renale și a nivelului de tensiune arterială.

Semnătura persoanei
responsabile de implementare

[Signature]

Victoria Grosu

IMSP Spitalul Raional Glodeni

APROB
Directorul IMSP
Spitalul Raional Glodeni
Sîrmeatnicov V.M.



ACT
despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)

Metodă de examenare instrumentală prin test electrocardiografie al bolnavilor cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică secundar miocarditelor acute cu evaluarea modificărilor complexului QRS, a sistolei electrice ventriculare – a intervalului QT și a proceselor de repolarizare a miocardului ventricular.

IMSP Spitalul Raional Glodeni

01.2008-12.2010

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea
secția pediatrie a Spitalului Raional Glodeni

(secție, laborator etc.)

01.2008-12.2010

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității)

Metoda de examenare instrumentală este necesară și efectivă la bolnavii cu sindrom de insuficiență cardiacă congestivă în vederea aprecierii tulburărilor de ritm cardiac, prevenirii riscului de moarte subită și corecția tulburărilor metabolice ale miocardului.

4. Obiecțiile și sugestiile: Determinarea electrofiziologiei inimii prin test electrocardiografie în 12 derivații standard permite de a evalua modificările electrice în țesutul conductor al inimii, precum și a aprecia riscul apariției aritmiilor fatale atât în mod ambulator, cât și staționar ce ar susține un diagnostic cert al bolnavilor cu suferințe cardiace.

Semnătura persoanei
responsabile de implementare

V. Grosu

Victoria Grosu

IMSP Spitalul Raional Glodeni

APROB
Directorul IMSP
Spitalul Raional Glodeni
Siromeatnicov V.M.



ACT
despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)

Metodă de examenare de laborator al bolnavilor cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică secundar miocarditelor acute cu aprecierea indicilor metabolismului lipidic cu evaluarea concentrației serice a colesterolului total și ale trigliceridelor în ser sangvin

IMSP Spitalul Raional Glodeni

01.2008-12.2010

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea
secția pediatrie a Spitalului Raional Glodeni

(secție, laborator etc.)

01.2008-12.2010

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității)

Metodă de examenare de laborator care este efectivă la bolnavii cu sindrom de insuficiență cardiacă congestivă în vederea aprecierii tulburărilor metabolismului lipidic, prevenirii riscului de hiperlipidemii secundare și a morții subite.

4. Obiecțiile și sugestiile Determinarea colesterolului și a fracțiilor lui, precum și a tri gliceridelor în mod ambulator și în condiții de staționar ar aprecia riscul apariției semnelor precoce ale tulburărilor în metabolismul lipidic și a debutului sindromului de insuficiență cardiacă cronică.


Semnătura persoanei
responsabile de implementare

V. Grosu

Victoria Grosu

IMSP Spitalul Raional Glodeni

APROB
Directorul IMSP
Spitalul Raional Glodeni
Sîrmeatnicov V.M.



ACT
despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)

Metodă de examenare de laborator al bolnavilor cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică secundar hipertensiunii arteriale cu determinarea testului lipidogramei, proteinei C reactive în ser sangvin.

IMSP Spitalul Raional Glodeni

01.2008-12.2010

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea
secția pediatrie a Spitalului Raional Glodeni

(secție, laborator etc.)

01.2008-12.2010

(luna și anul aplicării)

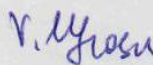
3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității)

Procedeu investigațional care este indicat la bolnavii cu sindrom de insuficiență cardiacă cronică secundar hipertensiunii arteriale, pentru estimarea precoce ale modificărilor în metabolismul lipidic și alegerea unui abord terapeutic de corecție a lor.

4. Obiecțiile și sugestiile

Implementarea acestei metode este utilă în vederea aprecierii prognosticului la bolnavii cu sindrom de insuficiență cardiacă congestivă și necesită folosirea în mod ambulator și în staționarele care posedă secții specializate pentru copii.

Semnătura persoanei
responsabile de implementare



Victoria Grosu

IMSP Spitalul Raional Glodeni

APROB
Directorul IMSP
Spitalul Raional Glodeni
Sîrmeatnicov V.M.



ACT
despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)

Metodă de tratament al sindromului de insuficiență cardiacă pe fonul miocarditelor acute nonreumatice la copii cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei Captopril

IMSP Spitalul Raional Glodeni

01.2008-12.2010

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea

secția pediatrie al Spitalului Raional Glodeni

(secție, laborator etc.)

01.2008-.12.2010

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității)

Metoda de tratament este efectivă la bolnavii cu sindrom de insuficiență cardiacă secundar afecțiunilor inflamatorii ale mușchiului cardiac în funcție de clasa funcțională de insuficiență cardiacă, durata maladiei și starea funcțională clinică.

4. Obiecțiile și sugestiile

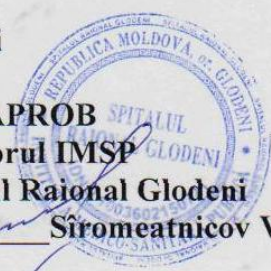
Aplicarea remediului inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei Captopril la copiii cu sindrom de insuficiență cardiacă contribuie la normalizarea parametrilor hemodinamici, previne apariția complicațiilor și poate fi aplicat în terapia de durată sub monitorizarea funcției renale.

Semnătura persoanei
responsabile de implementare

Victoria Grosu

IMSP Spitalul Raional Glodeni

APROB SPITALUL
Directorul IMSP
Spitalul Raional Glodeni
Sîrmeatnicov V.M.



ACT
despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)
Metodă de tratament al sindromului de insuficiență cardiacă cronică pe fonul miocarditelor acute nonreumatice la copii cu inhibitorul aldosteronei Spironolacton
IMSP Spitalul Raional Glodeni
01.2008-12.2010
(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea
secția pediatrie al Spitalului Raional Glodeni

(secție, laborator etc.)

01.2008-12.2010

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității)
Metoda de tratament este efektivă la bolnavii cu sindrom de insuficiență cardiacă congestivă pe fon de afecțiuni inflamatorii ale mușchiului cardiac în funcție de clasa funcțională de insuficiență cardiacă.

4. Obiecțiile și sugestiile
Aplicarea remediului inhibitor al aldosteronei Spironolacton la pacienții cu afecțiuni inflamatorii ale miocardului contribuie la regresia clasei funcționale de insuficiență cardiacă, ameliorează statutul clinic al pacienților și reduce numărul de internări repetate. Administrarea poate fi realizată atât la etapa spitalicească, cât și la nivel de asistență de ambulator, sub monitorizarea funcției renale. În cazuri clinice de insuficiență cardiacă avansată se recomandă majorarea dozelor până la 5 mg/kg corp în 24 ore.

Semnătura persoanei
responsabile de implementare

V. Grosu

Victoria Grosu

54 Ministerul Sănătății al
Republicii Moldova
Spitalul Clinic Republican pentru Copii
«EMILIAN COȚAGA»
MD 2009, Chișinău
str. V. Alecsandri nr. 2
tel. 72-77-76

IMSP SCRC „Emilian Coțaga”

APROB
Directorul IMSP SCRC
„Emilian Coțaga”



G. Grosu

ACT
despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)

Metodă de tratament al miocarditelor acute nonreumatice la copii cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei Enalapril

IMSP SCMC „E. Coțaga” 1997-2002

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea secție cardiologie pediatrică

(secție, laborator etc.)

12.1997- 06.2002

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității)

Remediul Enalapril s-a dovedit a fi un preparat patogenetic efectiv în tratamentul miocarditelor acute nonreumatice complicate cu sindrom de insuficiență cardiacă.

4. Obiecțiile și sugestiile Terapija patogenetică a afecțiunilor inflamatorii ale miocardului cu remediul inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei Enalapril este efectivă prin ameliorarea statutului clinic al bolnavilor, menținerea funcțională a cordului, prevenirea evenimentelor fatale.

Este necesară administrarea primară a acestui remediu doar în condițiile staționarului medical și evidența ulterioară medicală strictă în condițiile de ambulator a stării clinice a bolnavilor, probelor funcționale ale rinichilor, precum și a nivelului tensiunii arteriale sistemice.

Semnătura persoanei
responsabile de implementare

V. Grosu

Victoria Grosu

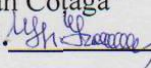
54 Ministerul Sănătății al
Republicii Moldova
Spitalul Clinic Republican pentru Copii
«EMILIAN COȚAGA»
MD 2000, Chișinău
str. V. Alecsandri nr. 2
tel. 72-77-78

IMSP SCRC „Emilian Coțaga”

APROB

Directorul IMSP SCRC

„Emilian Coțaga”

dr. med.  G. Grosu



ACT

despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)

Metodă de tratament al sindromului de insuficiență cardiacă secundar miocarditelor acute nonreumatice la copiii cu inhibitorul enzimei de conversie al angiotensinei Captopril

IMSP SCMC „E. Coțaga” 1997-2010

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea _____

secție cardiologie pediatrică (1997-2002), secție de reanimare (1997-2010)

(secție, laborator etc.)

01.01.1997-2010

(luna și anul aplicării)


3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității)

Tratamentul cu Captopril a confirmat efectele dorite clinice în disfuncțiile cronice ale miocardului la bolnavii cu miocardite acute nonreumatice prin ameliorarea funcției globale ale miocardului.

4. Obiecțiile și sugestiile

Terapia sindromului de insuficiență cardiacă pe fondul afecțiunilor inflamatorii ale mușchiului cardiac are o importanță majoră clinică în vederea ameliorării funcției globale ale miocardului, prevenirii complicațiilor severe. Este necesară titrarea inițială a dozei conform vârstei copilului în condiții de staționar și evaluarea clinică de durată a specialistului sub controlul ECG.

Semnătura persoanei
responsabile de implementare



Victoria Grosu

54 Ministerul Sănătății al
Republicii Moldova
Spitalul Clinic Republican pentru Copii
«EMILIAN COȚAGA»
MD 2009, Chișinău
str. V. Alecsandri nr. 2
tel. 72-77-76

IMSP SCRC „Emilian Coțaga”



APROB

Directorul IMSP SCRC

„Emilian Coțaga”

dr. med. G. Grosu G. Grosu

despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)

Metodă de tratament al hipertensiunii arteriale secundare la copii și adolescenți cu remediul inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei Captopril

IMSP SCMC „E. Coțaga”

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea secție cardiologie pediatrică
(secție, laborator etc.)

01.2000 - 04.2002

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității) efectul clinic al tratamentului cu Captopril a fost datorat particularităților de acțiune patogenetică asupra sistemului renin-angiotensină-aldosteron

4. Obiecțiile și sugestiile

Tratamentul patogenetic a hipertensiunii arteriale secundare la vârstele pediatrice cu remediul inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei Captopril facilitează evoluția evenimentelor clinice de durată, reducând riscul apariției complicațiilor și a invalidizării contingentului tânăr al populației. Remediul se administrează în doză 0,5-1 mg/kg la copii, necesită evidență strictă dinamică clinică cu aprecierea clearanceului de creatinină serică, monitorizarea Holter în 24 ore a valorilor tensionale.

Semnătura persoanei
responsabile de implementare


V. Grosu

Victoria Grosu

54 Ministerul Sănătății al
Republicii Moldova
Spitalul Clinic Republican pentru Copii
«EMILIAN COȚAGA»
MD 2009, Chișinău
str. V. Alecsandri nr. 2
tel. 72-77-76

IMSP SCRC „Emilian Coțaga”

APROB

Directorul IMSP SCRC
„Emilian Coțaga”
dr. med.  G. Grosu



ACT

despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)

Metodă de tratament al hipertensiunii arteriale secundare la copii și adolescenți cu remediul inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei Captopril

IMSP SCMC „E. Coțaga”

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea secție cardiologie pediatrică
(secție, laborator etc.)

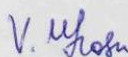
01.2000 - 04.2002
(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității) efectul clinic al tratamentului cu Captopril a fost datorat particularităților de acțiune patogenetică asupra sistemului renin-angiotensină-aldosteron

4. Obiecțiile și sugestiile

Tratamentul patogenetic a hipertensiunii arteriale secundare la vârstele pediatrice cu remediul inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei Captopril facilitează evoluția evenimentelor clinice de durată, reducând riscul apariției complicațiilor și a invalidizării contingentului tânăr al populației. Remediul se administrează în doză 0,5-1 mg/kg la copii, necesită evidență strictă dinamică clinică cu aprecierea clearanceului de creatinină serică, monitorizarea Holter în 24 ore a valorilor tensionale.

Semnătura persoanei
responsabile de implementare



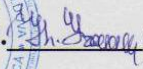
Victoria Grosu

54 Ministerul Sănătății și
Republicii Moldova
Spitalul Clinic Republican pentru Copii
«EMILIAN COȚAGA»
MD 2009, Chișinău
str. V. Alecsandri nr. 2
tel. 72-77-76

IMSP SCRC „Emilian Coțaga”

APROB

Directorul IMSP SCRC
„Emilian Coțaga”

dr. med. 

G. Grosu



1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)
Metodă de tratament al hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu inhibitorul aldosteronei Spironolacton

IMSP SCRC „E. Coțaga”
(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea
Secție cardiologie pediatrică
(secție, laborator etc.)

07.2000-05.2002

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității)
Tratamentul cu remediul Spironolacton este efektiv în controlul hipertensiunii arteriale și a clasei funcționale de insuficiență cardiacă.

4. Obiecțiile și sugestiile

Administrarea remediului Spironolacton la pacienții cu hipertensiune arterială secundară contribuie la normalizarea valorilor tensionale, regresia clasei funcționale de insuficiență cardiacă, ameliorează statutul clinic al pacienților și reduce numărul de internări repetate. Este necesar de administrat preparatul în doza inițială 1 mg/kg/24 ore de preferință în monoterapie de lungă durată pentru obținerea efectului patogenetic.

Semnătura persoanei
responsabile de implementare



Victoria Grosu

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

APROB

Prorector pentru activitate științifică
Profesor universitar
Membru corespondent al ASM
Prisacaru



ACT

despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea actului normativ, instructiv-metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice etc.)

„Metodă de examenare de laborator biochimică cu determinarea a unui nou marker al ischemiei miocardului - albuminei modificate de ischemie la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului”, autor al implementării dr. în medicină, conf. univ. Victoria Grosu.

Metoda a fost implementată pentru evaluarea prognosticului evolutiv al maladiei de bază și alegerea metodelor efective de tratament patogenetic în USMF „Nicolae Testemițanu” Laboratorul Central de Cercetări Științifice, în cadrul Laboratorului de Biochimie în perioada 09.2011 – 01.2013

2. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității)

Metoda de investigații biochimice de laborator cu aprecierea albuminei modificate de ischemie se bazează pe testul de dozare a capacității de legare a Co^{2+} în serul sangvin. Metoda dată prezintă o importanță deosebită în diagnosticul noninvaziv precoce al disfuncțiilor cronice ale miocardului secundare miocarditelor și hipertensiunii arteriale în vederea aprecierii ischemiei miocardului, prevenirii riscului de moarte subită.

3. Obiecțiile și sugestiile: Determinarea modificărilor în homeostazia organismului în special al metabolismului inimii prin testul de dozare a albuminei modificate de ischemie permite o posibilitate de a evalua modificările la bolnavii cu suspexție la disfuncții cronice ale miocardului, precum și a aprecia riscul apariției complicațiilor cardiovasculare, ceea ce se consideră un diagnostic noninvaziv oportun al bolnavilor cu suferințe cardiace.

Șef laborator Biochimie
al USMF „Nicolae Testemițanu”
dr. hab., profesor universitar,
Om Emerit

Valentin Gudumac



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez, că în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Grosu Victoria

Semnătura

_____2015

CV AUTORULUI

Date personale

Nume, prenume

Grosu Victoria

Data, luna, anul nașterii

23 septembrie 1969

Locul nașterii

Republica Moldova, or. Bălți

Studii universitare

1986-1992

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Facultatea de Pediatrie, Chișinău.

Studii postuniversitare

1992-1993

Internatura la specialitatea cardiologie pediatrică

Activitate profesională

1993-2010

Cercetător științific superior în laboratorul „Cardiologie pediatrică” al IMSP Institutului de Cardiologie, Chișinău.

Din 2008

Conferențiar universitar la Catedra de Pediatrie și Neonatologie al Facultății de Perfecționare a Medicilor al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău.

Stagii:

1993

Specializare în fiziologia clinică, electronică medicală și diagnosticul funcțional, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău.

1994

Specializare în „Cardiologie clinică”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău.

1999

Stagiune în cardiologie, Moscova, Rusia

2004

Specializare în „Probleme actuale în cardiologie”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu, Chișinău.

2008

Curs în „Managementul terapiei intensive în pediatrie”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu, Chișinău.

2008

Curs în cadrul programului MS RM „Mecanisme și instrumente de asigurare a calității asistenței medicale în baza protocoalelor clinice”.



- 2010 Curs „Actualități în pediatrie”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu, Chișinău.
- 2010 Curs în „Pulmonologie pediatrică”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu, Chișinău.
- 2010 Curs în „Pediatrie generală”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu, Chișinău.
- 2011 Curs de formare a formatorilor în „Suportul Vital Avansat Pediatric (SVAP)” în cadrul Proiectului Repemol al Agenției Elvețiene pentru Dezvoltare și Cooperare și Centrului pentru Politici și Servicii de Sănătate al MS, Chișinău, RM (27-30 iunie).
- 2011 Curs de formare a formatorilor în „Urgențe pediatrice” în cadrul Proiectului Repemol al Agenției Elvețiene pentru Dezvoltare și Cooperare și Centrului pentru Politici și Servicii de Sănătate al MS, Chișinău, RM (24-26 octombrie).
- 2011 Curs de formare a lectorilor în „Suportul Vital Avansat Pediatric (SVAP) în cadrul Proiectului Repemol al Agenției Elvețiene pentru Dezvoltare și Cooperare și Centrului pentru Politici și Servicii de Sănătate al MS, Chișinău, RM (19-24 septembrie).
- 2012 Curs de formare a formatorilor „Suportul Vital Avansat Pediatric (SVAP)” în cadrul Proiectului Repemol al Agenției Elvețiene pentru Dezvoltare și Cooperare și Centrului pentru Politici și Servicii de Sănătate al MS, Chișinău, RM (5-9 octombrie).
- 2012 Curs de formare a formatorilor „HIV/SIDA în Urgențe Pediatrică în cadrul Proiectului Repemol al Agenției Elvețiene pentru Dezvoltare și Cooperare și Centrului pentru Politici și Servicii de Sănătate al MS, Chișinău, RM (27 aprilie).
- 2013 Curs în „Suportul Avansat Pediatric (SVAP), în cadrul Proiectului Repemol al Agenției Elvețiene pentru

	Dezvoltare și Cooperare și Centrului pentru Politici și Servicii de Sănătate al MS, Chișinău, RM (27-31 mai).
2014	Curs în Urgențe Pediatrică, modul I Proiectului Repemol al Agenției Elvețiene pentru Dezvoltare și Cooperare și Centrului pentru Politici și Servicii de Sănătate al MS, Chișinău, RM (14 mai).
Domeniile de activitate științifică	<p>În anii 1993-2010 a activat în funcție de cercetător științific superior în laboratorul de „Cardiologie Pediatrică” al IMSP Institutului de Cardiologie, a participat activ într-o serie de studii științifice instituționale și interclinice.</p> <p>Activitatea științifică s-a desfășurat în cadrul temelor științifice ale Institutului de Cardiologie, între anii 1993-1997 a studiat problemele gradului de răspândire al maladiilor cardiovasculare la copii în RM. Din 1998 a efectuat cercetări în cadrul temei științifice „Clinica, diagnosticul și tratamentul etiopatogenic al miocarditelor la copii”.</p> <p>În anii 2001-2003 a efectuat cercetări în cadrul temei de cercetare științifică al Institutului de Cardiologie „Evoluția naturală și în funcție de medicație a miocarditelor la copii”.</p> <p>În anii 2004-2007 a executat lucrul de cercetare științifică cu tema „Strategii de diagnostic și tratament în miocardite la copii”.</p> <p>Din 1998-2003 a efectuat studiul științific cu tema „Aspectele clinico-biochimice de diagnostic și tratament al miocarditelor acute la copii”.</p> <p>Din 2003-2013 a efectuat studiul științific cu tema: „Impactul disfuncțiilor cronice ale miocardului asupra stării fiziologice integrale a cordului și metabolismului organismului”.</p>
Participări la foruri științifice	Шестой Всероссийский съезд сердечно-сосудистых

internaționale:	хирургов, Москва 5-8 декабря, 1999; Congresul al XL-lea Național de Cardiologie, România, Sinaia, 2001; Российская научная конференция ПЕДИАТРИЯ: ИЗ XIX В XXI ВЕК, 30 июня- 1 июля 2005 года, Санкт-Петербург; First Congress of Emergency Medicine of the Republic of Moldova, Chișinău, 2008; Congresul III al fiziologilor din CSI, Ialta, Ucraina, 2011
Lucrări științifice publicate	Autoare a 58 publicații științifice, din care 44 la tema tezei, 1 monografie, 1 inovație, 19 acte de implementare a realizărilor științifico-practice. La activ 11 comunicări la conferințe naționale și internaționale de specialitate.
Afilieri	Membru al Societății Cardiologilor din Republica Moldova, Membru al Societății Pediatrilor din Republica Molodova.
Cunoașterea limbilor	Română, rusă, engleză, franceză
Date de contact	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul de Pediatrie, str. Burebista 93, tel. 022527426, email: victoria.grosu@usmf.md