

one peroxidase in the blood serum of patients with diabetes was carried out using hydrogen peroxide and 5.5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid [5]. Selenium glutathione peroxidases (GPO) are a group of enzymes catalyzing the recovery of hydrogen peroxide (H₂O₂) and organic peroxides, used as an electron donor for the reduced form of glutathione (GSH). Selenocysteine is present in the enzymes of this group, which makes them sensitive to the content of selenium in tissues. It is known that selenium is an essential element for the biosynthesis of seleno-dependent GPO. A deficiency of selenium causes a decrease in the level determined by the glutathione peroxidase activity in many organs and tissues. Selenium of GPO interacts effectively with a wide range of compounds containing peroxide groups. To determine the activity of these enzymes, often several organic peroxides are used. At the same time, selenium GPO is not the only group of enzymes that can restore the peroxides formed in vivo. The recovery of peroxide groups of biomolecules and other functional groups related to SH groups of glutathione (GSH) and peroxiredoxins, which in the aggregate may be designated as non-seleno-containing enzymes. In some tissues, the glutathione peroxidase activity is comparable to or even exceeds the activity of enzymes with selenium forming the same reactions.

Ferritin is the major protein of the human body stocking with a molecular weight 450000. It is characterized by a strong tertiary structure close to spherical, aimed at preserving large amounts of iron in a soluble, easily metabolized form. All ferritin interact with iron (II) in the reaction catalyzed in

a ferroxidase center, inducing its oxidation and deposition in the cavity in a mineral form. Thus, depending on the glycemia level in patients with type 2 diabetes, observations were made of increased LPO processes and reducing components AOC system, which determines the complications of diabetes.

References

1. Vladimirov YA, Archakov AI. Lipid peroxidation in biological membranes. Moscow, 1972.
2. Kamyshnikov VS. Handbook of clinical and biological laboratory diagnosis. Minsk, 2000;2193.
3. Knyazev YA, Vakhrusheva LL, Sergeev NA, et al. The value of determination of glycated hemoglobin and plasma lactate to characterize the state of children and adolescents with diabetes mellitus. *Pediatrics*. 1987;9:62-64.
4. Kolb VG, Kamyshnikov VS. Handbook of Clinical Chemistry (second edition). Minsk, 1982;117.
5. Peddlers EN. Modification of the definition of products-Nogo peroxide oxidation of lipids in the reaction with thiobarbituric acid. *Lab.delo*. 1986;12:725-728.
6. Korobeynikova EN, Kudrevich Y. Oxidative modification of serum proteins in patients with coronary heart disease and hypertension with dyslipoproteinemia and without it. *Clinical Lab. Diagnosis*. 2006;4:22-24.
7. Kulikova AI, Tugusheva FA, Zubin IM. Lipid peroxidation and antioxidant defense factors of the blood of patients with chronic glomerulonephritis. *Nephrology*. 2001;3:1348.
8. Matveev SB, Marchenko VV, Popov T, et al. Status of lipid peroxidation during enteral correction of experimental blood loss. *Problems of Medical Chemistry*. 1999;2:12-16.
9. Shmitt TH, Frezzatti WA, Scheeier S. Hemin induced lipid membrane disorder and increased permeability: a molecular model for the mechanism of cell lysis. *Arch.Biochem Biophys*. 1993;307(1):96-103.
10. Wild, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabet. Care*. 2004;27:1047-1053.

Aspectul terapeutic al Ronocitului (CDP-cholina) la copiii cu cefalee migrenoasă

I. Iliciuc, *Gh. Railean, A. Guscova, A. Railean, U. Mammadova, A. Guțu

Mother and Child Health Protection Scientific Research Institute, Chișinău
 Department of Child Neurology, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu"
 93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: nastika_kristina@yahoo.com. Manuscript received November 28, 2012; revised December 15, 2012

Therapeutic view of Ronocit (CDP-choline) in children with migraine headaches

We performed a study of the frequency and duration of migraine headaches and specific changes in EEG and dynamics of laboratory changes in serum of cardiolipin, phosphatidylcholine, sphingomyelin and α -fetoprotein with the immunofluorescence screening analysis method (ELISA) before and after treatment. Ronocit was administered parenterally and orally for a period of 40 days at a dose of 1000 mg in two divided doses. While reducing the frequency and duration of headaches in children, an increased lipid metabolism was observed, especially of phospholipids. A parenteral treatment period of 10 days in patients with migraine headaches was compared with the results from the treatment of children with Cerebral Palsy. By analyzing side effects, of Ronocit in children with migraine headaches and cerebral palsy, we can conclude that no side effects were noted. There was a clinical and neurophysiological (EEG) improvement in the frequency and duration of migraine access, while increasing antioxidant defense system. This aspect can be used for prophylactic migraine access in children.

Key words: Ronocit, migraine, headache, access, immunofluorescence screening.

Терапевтический аспект Роноцита (ЦДФ-холин) у детей с мигренозной головной болью

Изучали клинические проявления, данные ЭЭГ и липидный обмен в крови (кардиолипина, фосфатидилколлина, сфингомиелина) и α -фетопротеина у 42 детей (17 мальчиков и 25 девочек, средний возраст $10,8 \pm 1,8$ лет) с мигренозной головной болью в динамике на протяжении 9 месяцев после назначения Роноцита (в/в и перорально) в дозе 1000 мг в двух приемах, в течение 40 дней. До лечения и каждые 3 месяца после лечения, иммуноферментативным методом (ЕЛИСА) исследовали уровень фосфолипидов в крови (кардиолипина, фосфотидилколлина, сфингомиелина) и α -фетопротеина. Выявили высокую активность Роноцита у всех детей на снижение частоты и степени выраженности болевого синдрома, в то время когда обмен фосфолипидов (кардиолипина, фосфотидилколлина, сфингомиелина) и α -фетопротеина повысились, независимо от возраста больного, и эта закономерность, по назначенной схеме, сохраняется на протяжении около 6 месяцев, особенно четко замечено повышение фосфолипидов. Эта закономерность выявляется более заметно у детей с мигренозной головной болью и в меньшей степени у детей с детским параличом. На фоне лечения Роноцитом побочных эффектов не выявлено. Это позволяет назначать Роноцит и с профилактической целью мигренозных приступов головных болей.

Ключевые слова: Роноцит, мигрень, головная боль, иммуноферментативный метод.

Actualitatea

Aspectul clinic al migrenei la copii este foarte variat, în special la o vârstă fragedă, și include dereglări neurologice, somatice și de laborator și, nu în ultimul rând, la nivel biochimic, în special, la etapa de debut al maladiei [4, 5].

În majoritatea publicațiilor de specialitate din ultimii ani sunt reflectate capacitățile restabilirii membranei celulare de către diferite fosfolipide și fermenți. Acesta este un fenomen nespecific și, în diferite maladii neurologice, restabilirea funcției membranei celulare nu necesită un anumit tip de fosfolipide și antioxidanți [1, 2].

Antioxidanții sunt structuri aflate în cantități mici în organism, care sunt capabile să intre în competiție cu radicalii liberi, diminuând oxidarea acestora. Există două tipuri de sisteme antioxidante: unul enzimatic și altul non-enzimatic [3, 9].

Răspunsul organismului la fenomenul algic este complex, deoarece pot fi implicate mecanisme multiple. Este cunoscut faptul, că stresul oxidativ plasmatic în cefaleea migrenoasă evoluează la copii prin două particularități de bază: a) fenomenul algic și paroxizmal se manifestă în dependență de vârstă; b) tulburările algice și paroxizmale modifică sistemul antioxidant (SAO) prin sintetizarea radicalilor liberi (RL), sporind stresul oxidativ, comparativ cu echilibrul între sinteza radicalilor liberi și sistemele de apărare antioxidante ale organismului [7].

Medicamentele destinate controlului durerii au, potrivit specialiștilor, potențialul să dezechilibreze organismul dacă dozele recomandate de medic sunt depășite sau dacă sunt administrate fără supraveghere și recomandare medicală.

În literatura de specialitate se explică faptul că preparatele pentru tratarea durerii precum și sedativele sunt medicamente care creează dependență, necesitând ulterior tratament complet de dezintoxicare [6].

Cercetările recente, relatate în literatura de specialitate, remarcă că aceste manifestări clinico-paraclinice tot mai frecvent sunt întâlnite la copiii cu migrenă, în special, rezistentă la medicamente [3].

Putem scoate în evidență faptul, că tratamentul simptomatic în migrenă cu Ronocit la copii deține o serie de proprietăți patogene care, prin efectul lor individual, determină starea mecanismelor de compensare, aducând protejarea stării SNC al copilului în perioada tardivă [8, 10].

Putem concluziona că tratamentul medicamentos și de recuperare clinică la copiii cu migrenă, posedă unele proprietăți curative, care prin conduita terapeutică administrată individual, determină starea mecanismelor de compensare, reflectând la etapele ulterioare de debut al maladiei, elemente de prognoză pe care s-ar baza în prezent tentativele profilactice [1, 5, 10].

Prezentul studiu și-a propus elucidarea particularităților efectului clinic ale Ronocitului (CDP-colina) la copiii cu cefalee migrenoasă, la administrarea pentru un termen de 40 de zile, în dependență de vârstă și forma de manifestare clinică, fiind evaluat în dinamică până la vârsta de 9 luni, inclusiv.

Reducerea durerii, conform unor criterii clinico-paraclinice obiective, în perioada de recuperare, ar reduce la zero cheltuielile, incidența formelor rezistente la medicamente și polipragmaziei [2, 5].

Material și metode

Studiul a vizat 42 de copii (17 băieți și 25 de fete) cu cefalee migrenoasă, cu debut primar la vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani (vârsta medie $10,8 \pm 1,8$ ani).

Precizările catamnezice la acești copii au urmărit existența unor eventuale corelații între evoluția manifestărilor clinice ale acceselor și administrarea parenterală a Ronocitului în doză de 1000 mg, în două prize. Toți copiii au fost investigați prin metoda clinico-neurologică aprofundată, EEG de fon, cu aplicarea probelor funcționale (proba de hiperventilație, deprivarea somnului). Concomitent, efectul Ronocitului la acești copii cu cefalee cronică migrenoasă o fost apreciat și prin determinarea anticorpilor cardioliipină (nivelul seric al anticardioliipinei – (IgG, IgM), antifosfatidilcolinei – IgG, IgM, sfinгомиелиnei (IgG, IgM) și α -fetoproteinei) până și după tratament (cu interval de nu mai puțin de 6 săptămâni) prin metoda analizei imunofermentative (ELISA).

La necesitatea efectuării unui diagnostic diferențiat cu alte tipuri de cefalee, am folosit RMN cerebrală, EEG, UZI organelor interne și ECG. Copiii cu alergii, patologii ale cordului, ficatului, pancreasului, rinichilor, sângelui, în special trombocitopenia, au fost excluși din studiu.

În scopul tratamentului cefaleei, Ronocit a fost administrat parenteral pentru 10 zile și continuat ulterior peroral, în doză de 500 mg, în două prize, pentru 30 de zile la 42 de copii cu cefalee migrenoasă.

Pentru evaluarea eficacității medicamentului, au fost comparate tratamentul cu Ronocit la alți 25 de copii (15 băieți și 10 fete, vârsta medie $8,8 \pm 2,8$ ani) din această perioadă de vârstă cu paralizie cerebrală infantilă (PCI), în aceeași doză.

Rezultate și discuții

Astfel, la 37 de bolnavi din cei 42 de copii incluși în studiu, în urma examenului catamnezic, inițial am reușit să evidențiem aspectul eredocolateral al migrenei.

Conform rezultatelor EEG de fon și la aplicarea probelor funcționale (hiperventilația, deprivarea somnului), dereglările activității bioelectrice a creierului (ABEC) prezintă instalarea stărilor de pic-val-lent la acești copii.

În perioada intercritică, EEG la acești copii se caracterizează prin disritmie, stare de absență a unei unde dominante. În dependență de frecvența unde înregistrate, ABEC se caracterizează prin tahiaritmie (disritmie rapidă) ori brahiaritmie (disritmie lentă).

Îndată după criza migrenoasă, copiii se deosebeau și prin

prezența desincronizării, la care EEG era stabil lipsită atât de unda alfa, cât și de undele delta și theta. Semnele EEG ilustrative de hipersincronizare, manifestate prin dominarea uneia dintre undele ABEC, cu amplitudine sporită în toate regiunile, precum și apariția spontană pentru o anumită perioadă de timp a unei unde cu amplitudine și frecvență deosebite de ABEC de fond, specifică pentru copiii cu accese în timpul examinării (fig. 1. A, B).

Probele funcționale, aplicate la 42 de copii cu cefalee migrenoasă au relevat unele particularități clinico-paraclinice specifice (tab. 1).

Conform tabelului 1, tabloul clinic polimorf al cefaleei migrenoase la 42 de copii asociază diverse manifestări, printre care la 32 dintre ei, crizele aveau o frecvență de până la 9 pe lună și o durată de până la 5-6 minute. După efectuarea EEG (de fon, aplicarea hiperventilației, deprivării somnului) și a examenului imunologic, bolnavilor li s-a administrat intravenos Sol. Ronocit în doze de 500 mg, în două prize.

Perioada de tratament parenteral de 10 zile la bolnavii cu

Tabelul 1

Rezultatele comparate ale examenului clinic la copiii cu cefalee migrenoasă după administrarea Ronocitului în doza de 500 mg, în două prize

	Indicatori					
	Cefalee migrenoasă					
	Până la tratament	Ronocit i/v 10 zile	Ronocit per os 30 zile	Ronocit peste 3 luni	Ronocit peste 6 luni	Ronocit peste 9 luni
a. Frecvența medie a acceselor (în lună)	$9,2 \pm 2,8$	$0,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,8$	$2,3 \pm 0,8$	0	$0,5 \pm 0,1$
b. Durata acceselor (minute)	$5,6 \pm 2,4$	$1,6 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,4$	0	$0,6 \pm 0,1$
c. Reacții adverse:						
vomă	-	-	-	-	-	-
somnolență	-	-	-	-	-	-
ataxie	-	-	-	-	-	-

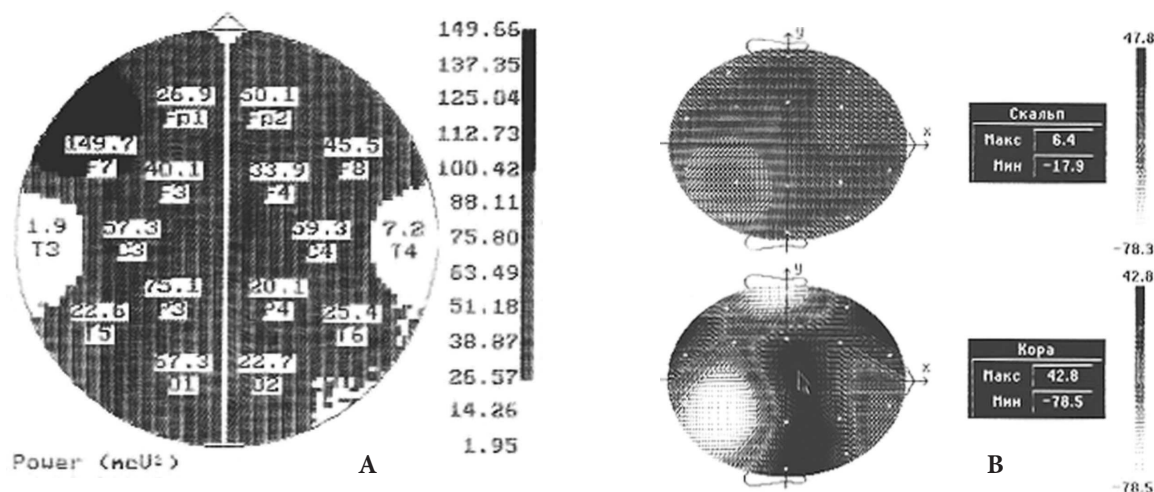


Fig. 1. A și B. EEG topografică la un copil cu cefalee migrenoasă la vârsta de 9 ani. Înregistrare EEG postcritică.

A. Se notează prezența de unde lente (theta și delta) cu tendință de generalizare.

B. Localizarea focarului la examinarea de proiect. Bufeuri de unde lente bilaterale, sincrone, cu iradiere în emisfera contralaterală.

cefalee migrenoasă a fost urmărită, comparativ cu rezultatele perioadei de tratament de 10 zile la 25 de copii cu PCI.

Printre reacțiile adverse am urmărit vomă, somnolența și ataxia, monitorizând bolnavii din primele zile, după administrarea drogului. Analizând reacțiile adverse ale Ronocitului la copiii cu cefalee migrenoasă și PCI, putem afirma că în ambele patologii acestea au fost absente. S-a evidențiat o corelație semnificativă între frecvența și durata accesului și EEG de fond, în special, la administrarea intravenoasă a preparatului. Această corelare s-a dovedit a fi specifică la administrarea Ronocitului în migrenă, comparativ cu PCI, exprimate la EEG prin ameliorarea undelor lente cu amplitudine joasă, urmate ulterior (la hiperpnee) de ameliorarea activității bioelectrice corticale și în structurile diencefalice.

Pentru caracteristica stării antioxidante evolutive a sângelui în cefaleea migrenoasă am folosit în examenul imunologic la 42 de copii (aprecierea anticardioliipinei – IgG, IgM; fosfatidilcolinei – IgG, IgM; sfingomielinei – IgG, IgM; α -fetoproteinei) până și 1, 3, 6 și 9 luni după tratament (tab. 2).

Nivelurile serice ale anticardioliipinei – IgG, IgM; anti-fosfatidilcolinei – IgG, IgM; sfingomielinei – IgG, IgM și α -fetoproteinei la copiii cu cefalee migrenoasă în perioada

Tabelul 2

Materialul primar pentru examenul imunologic la 42 de copii cu cefalee migrenoasă, incluși în studiu

N/r	Examinări	Numărul de copii
1.	α -cardiolipina IgM/IgG	42 de copii
2.	Fosfatidilcolina IgM/IgG	42 de copii
3.	Sfingomielina IgM/IgG	42 de copii
4.	α -fetoproteina	42 de copii

preșcolară nu se deosebesc statistic semnificativ de nivelurile serice la copiii de vârsta adolescenței (tab. 3).

Copiii cu crize de cefalee migrenoase primare, comparativ cu 11 copii cu PCI, până la tratament s-au manifestat prin diminuarea maximă a sfingomielinei IgM ($t = 3,14, p < 0,01$) și fosfatidilcolinei IgG ($t = 2,33, p < 0,05$) (tab. 4).

Efectul clinic al Ronocitului a fost apreciat la 42 de bolnavi, incluși în studiu, în două etape: I etapă – 10 zile de administrare intravenoasă, după care urmează alte 30 de zile (II etapă) – administrare *per os*.

Concomitent cu diminuarea frecvenței și duratei acceselor de cefalee, se evidențiază sporirea metabolismului lipidic, în

Tabelul 3

Examenul imunologic la copiii în perioada de vârstă preșcolară și adolescență

n/r	Examinări	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	α -FP
1.	α -cardiolipină	$t = 1,97$ $p > 0,05$	$t = 0,38$ $p > 0,05$					
2.	Fosfatidilcolină			$t = 1,79$ $p > 0,05$	$t = 1,61$ $p > 0,05$			
3.	Sfingomielină					$t = 0,21$ $p > 0,05$	$t = 0,94$ $p > 0,05$	
4.	α -fetoproteină							$t = 0,62$ $p > 0,05$

Tabelul 4

Examenul imunologic la copiii cu cefalee migrenoasă, comparativ cu 11 copii cu PCI până la tratament

n/r	Examinări	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	α -FP
		n = 11						
1.	α -cardiolipina	$1,58 \pm 0,15$	$1,91 \pm 0,10$					
2.	Fosfatidilcolina			$0,88 \pm 0,26$	$2,08 \pm 0,11$			
3.	Sfingomielina				$t = 2,33$	$1,03 \pm 0,13$	$0,61 \pm 0,04$	
4.	α -fetoproteina				$p < 0,05$	$t = 3,14,$ $p < 0,01$		$4,75 \pm 0,57$

Tabelul 5

Examenul imunologic la 42 de copii după 40 de zile de tratament cu Ronocit

n/r	Examinări	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	α -FP
		n = 17						
1.	α -cardiolipină	$1,65 \pm 0,05$	$2,04 \pm 0,10$					
2.	Fosfatidilcolină			$0,93 \pm 0,11$	$2,74 \pm 0,26$			
3.	Sfingomielină					$2,03 \pm 0,29$	$0,89 \pm 0,19$	
4.	α -fetoproteină							$9,14 \pm 6,35$

Tabelul 6

Examenul imunologic la 42 de copii după 3 luni de tratament cu Ronocit

n/r	Examinări	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	α-FP
		n = 42						
1.	α-cardiolipină	1,14 ± 0,07	2,18 ± 0,15					
2.	Fosfatidilcolină			1,25 ± 0,15	2,87 ± 0,16			
3.	Sfingomielină					2,09 ± 0,27	0,83 ± 0,11	
4.	α-fetoproteină							2,73 ± 0,24

Tabelul 7

Examenul imunologic la 42 de copii după 6 luni de tratament cu Ronocit

n/r	Examinări	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	α-FP
		n = 14						
1.	α-cardiolipină	1,70 ± 0,05	2,37 ± 0,23					
2.	Fosfatidilcolină			1,09 ± 0,23	3,21 ± 0,24			
3.	Sfingomielină					1,71 ± 0,13	0,89 ± 0,21	
4.	α-fetoproteină							3,84 ± 0,53

Tabelul 8

Examenul imunologic la 42 de copii după 9 luni de tratament cu Ronocit

n/r	Examinări	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	α-FP
		n = 12						
1.	α-cardiolipină	1,53 ± 0,07	2,48 ± 0,17					
2.	Fosfatidilcolină			1,74 ± 0,28	3,83 ± 0,3			
3.	Sfingomielină					1,71 ± 0,22	1,59 ± 0,71	
4.	α-fetoproteină							4,52 ± 0,96

special a fosfolipidelor, mai evident IgG și sfingomielinei, cu expresia maximă a IgM (tab. 5).

Ameliorarea manifestărilor clinice ale cefaleei migrenoase la acești copii corela cu stabilirea la nivel constant a indicilor de laborator ai α-cardiolipinei, α-fosfatidilcolinei, sfingomielinei și α-fetoproteinei, care indirect vorbește despre sporirea sistemului de antioxidare și se păstrează stabil după 3 și 6 luni de tratament (tab. 6, 7).

După 6 luni de tratament, evidențiem acutizarea manifestărilor clinice ale cefaleei migrenoase atât clinic, cât și a indicilor de laborator ai α-cardiolipinei, α-fosfatidilcolinei, sfingomielinei și α-fetoproteinei, care revin la o stare deficitară cronică, inițial statistic nesemnificativă (tab. 8).

Concluzii

Ronocitul are un efect pozitiv asupra activității bioelectrice a creierului și metabolismului lipidic la copiii cu cefalee migrenoasă.

Administrarea (parenterală și perorală) a Ronocitului pe un termen de 40 de zile sporește nivelul seric al fosfolipidelor, în special, al sfingomielinei, la copiii cu cefalee migrenoasă pentru un termen de până la 6 luni.

Ameliorarea nivelului seric al fosfolipidelor sub acțiunea Ronocitului poate diminua stresul oxidativ și spori starea de compensare a organismului.

Administrarea Ronocitului ameliorează clinic, neurofiziologic și metabolic accesese migrenoase pentru o durată de până la 6 luni, indiferent de vârstă copilului.

Bibliografie

1. Archakov AI, Karuzina II, Petushkova NA, et al. Production of carbon monoxide by cytochrome P 450 during iron-dependent lipid peroxidation. *Toxicol In Vitro*. 2002;16:1-10.
2. Asano Y, Kim J, Ogai A, et al. A calcium channel blocker activates both ecto-5'-nucleotidase and NO synthase in HUVEC. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;311:625-628.
3. Bergamini CM, Gambetti S, Dondi A, et al. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. *Curr Pharm Des*. 2004;10:1611-1626.
4. Bracey MH, Cravatt BF, Stevens RC. Structural commonalities among integral membrane enzymes. *FEBS Lett*. 2004;567:159-165.
5. Chanussot F, Benkoel L. Prevention by the dietary (n-6) polyunsaturated phosphatidylcholines of intrahepatic cholestasis induced by ciclosporine A in animals. *Life Sci*. 2003;73:381-392.
6. Grybauskas P. Role of tissue factor in atherothrombosis. *Medicina (Kaunas)*. 2003;39:1165-1170.
7. Jakus V. The role of nonenzymatic glycation and glyco-oxidation in the development of diabetic vascular complications. *Cesk Fysiol*. 2003;52:51-65.
8. Magden J, Kaariainen L, Ahola T. Inhibitors of virus replication: recent developments and prospects. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2005;66:612-621.
9. Netzel-Arnett S, Hooper JD, Szabo R, et al. Membrane anchored serine proteases: a rapidly expanding group of cell surface proteolytic enzymes with potential roles in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2003;22:237-258.
10. Palsdottir H, Hunte C. Lipids in membrane protein structures. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1666:2-18.