

# EFICACITATEA CURATIVĂ A STIMULĂRII TRANSPORTULUI INTERSTITIAL-HUMORAL CU PREPARATELE OSMOTICE REOSORBILACT ȘI SORBILACT ÎN TUBERCULOZA PULMONARĂ

Valeriu Djugostran<sup>1</sup>, dr. h. în medicină., conf. cercet., Vasile Antipa<sup>1</sup>, dr. în medicină, conf. cercet., Adriana Niguleanu<sup>1</sup>, dr. în medicină, Olga Calenda<sup>1</sup>, Vasile Zlepca<sup>2</sup>, dr. în medicină, conf. univ., Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”<sup>1</sup>, USMF “N.Testemițanu”<sup>2</sup>

Este cunoscut faptul că în patogenia tuberculozei alterările sistemului limfatic au o semnificație majoră. Aceasta se explică prin limfotropismul micobacteriilor tuberculozei (MBT), existența căii limfogene de răspindire a MBT; existența fazei limfogene (preparenchimotoase) de congestie, antrenarea în procesul patologic a unui număr enorm de elemente structurale ale sistemului limfatic al organismului în întregime și a organului afectat. La ele se pot alătura și următoarele: alterarea capilarelor și a circulației limfatice în organul lezat, schimbări negative ale reologiei limfei care se manifestă prin viscozitatea ei sporită și se corelează cu o severă hipoxie și acidoză, care, la rândul său, înrăutățește microcirculația în plamâni; dereglările altor funcții ale formațiunilor limfatice - de transport, de rezervor, apărare imună etc.

Luând în considerație necesitatea sporirii eficacității eforturilor curative, considerăm că este rațional de studiat unele posibilități tehnologice noi, care oferă limfologia curativă și farmacologia.

**Scopul studiului** a fost aprecierea eficacității tratamentului, administrând o altă tehnologie curativă nouă, alcătuită dintr-un complex de metode limfologice.

**Material clinic:** bolnavii de tuberculoză pulmonară (85 de persoane, predomină cazuri noi) au fost divizați în 2 loturi: lotul de bază – 33 de pacienți (LB) și lotul de referință – 42 de pacienți (LR). Loturile sunt comparabile conform sexului, vârstei, vechimii maladiei. Formele clinice de tuberculoză: în LB – infiltrativă - 84,9%, diseminată - 12,1%, fibrocavitară - 3%; în LR respectiv 88,5%, 7,7%, 3,8%.

**Metode de tratament.** În complexul curativ pentru pacienții din lotul de bază (LB) au fost incluși: a) injecții ale amestecului medicamentos (chimiopreparatul Isoniazida 10% - 3,0 și sol. Novocaini 0,5% - 10-20 ml.), efectuate folosind metoda endolinfatică indirectă regională (retrosternal, în majoritatea cazurilor prin *fossa jugularis*) în număr de 30 de injecții zilnic; b) combinația altor chimiopreparate antituberculoase conform standardelor existente; c) stimularea osmotică globală a transportului interstițial-humoral, folosind perfuzii i/v ale preparatului Reosorbilact (câte 200ml - 2 ori peste o zi), urmate de perfuzii de Sorbilact (câte 200ml - 2 ori peste o zi); d) enterosorbant autohton “Fibrofit” – per os câte o lingură de desert 3 ori/zi - 20 de zile.

Pacienții din LR au urmat tratamentul antituberculos conform schemelor DOTS fără restricții formale.

**Metode de monitorizare a eficacității tratamentului:** supravegherea clinică; hemograma cu determinarea indicatorilor leucocitari de intoxicație, a reacțiilor de adaptare generale nespecifice (RANG) și a nivelurilor de reactivitate (NR) a organismului după J. X. Гаркави și coaut., 1979; controlul radiologic și bacteriologic (toate la începutul medicației și la finele curei intensive de tratament timp de 45-60 de zile); comparația frecvențelor semnelor clinice, dereglărilor datelor de laborator și instrumentale la etapele medicației în loturi, folosind criteriile statistice neparametrice.

**Rezultate.** Comparând expresivitatea și frecvența semnelor clinice generale și pulmonare în loturi la etapele tratamentului, constatăm: antecurativ la pacienții din LB veridic mai des se observau simptome de intoxicație generală și expectorații. În rest loturile sunt comparabile. Postcurativ tuse seacă se înregistrează de 4 ori mai rar în LB decât în LR (respectiv 6% și 25%;  $p < 0,01$ ), frecvențele altor semne clinice nu se deosebesc. Așadar, rezultatul clinic este veridic mai superior în LB, deoarece tusea seacă simțitor afectează calitatea vieții suferinșilor.

Monitorizarea efectului curativ dezintoxicant, aplicând indicatorii leucocitari de intoxicație, evidențiază următoarele: a) antecurativ acest sindrom important clinic a fost mai pronunțat și mai des

întâlnit în LB, deoarece în acest lot cel mai sensibil indicator – IHI<sup>v</sup> (index hematologic Vasiliev) – a fost mărit față de valorile normei cu 27% mai des ( $p < 0,004$ ). În pofida acestui fapt rezultatele postcurative nu se deosebesc statistic, posibil, datorită acțiunii benefice perfuziilor intravenoase ale preparatelor Reosorbilact și Sorbilact concomitent cu enterosorbția, care au proprietăți dezintoxicante, precum și alte efecte benefice – toate efectuate în tratamentul pacienților din LB. În ambele loturi a crescut veridic frecvența indicatorilor cu valorile în limitele normei.

Monitorizarea procesului de debacilare cu ajutorul metodei de microscopie a sputei (tab. 1) demonstrează că antecurativ în LB au fost cu 8% mai mulți pacienți cu eliminarea MBT masivă (BAAR++ și BAAR+++), însă, deoarece aceste frecvențe nu se deosebesc veridic, loturile totuși pot fi considerate drept comparabile. Postcurativ rezultatele preliminare în loturi sunt, practic, egale și nu diferă statistic semnificativ, însă merită atenție faptul că în LB la finele curei intensive în LB eliminarea MBT masivă s-a păstrat la un număr de bolnavi de 3 ori mai mic (la 2 contra la 7 în LR), adică în aspectul epidemiologic rezultatul obținut în urma tratamentului propus este mai superior (tab. 1).

Tabelul 1

### Evoluția datelor microscopiei sputei la BAAR la etapele tratamentului

BAAR	Lotul de bază		P <sub>1-2</sub> <	Lotul de referință		P <sub>3-4</sub> <	P <sub>1-3</sub> <	P <sub>2-4</sub> <
	N=33 (%)	N=33 (%)		N=49 (%)	N=49 (%)			
	1	2		3	4			
negativ	11 (33,3)	24 (72,3)	0,001	18 (36,8)	38 (77,6)	0,001	#	#
BAAR 1+	7 (21,1)	7 (21,1)	#	8 (16,3)	4 (8,2)	#	#	0,06
BAAR 2+	8 (24,3)	1 (3,0)	0,01	6 (12,2)	3 (6,1)	#	0,08	#
BAAR 3+	7 (21,1)	1 (3,0)	0,02	17 (34,7)	4 (8,1)	0,001	0,08	#
BAAR+ total	22 (66,7)	9 (27,3)	0,001	31 (63,3)	11 (35,5)	0,001	#	#

**Notă:** P – criteriul Fișer; # – diferența statistic veridică lipsește; Colonițele 1 și 3 – etapa antecurativă, 2 și 4 – etapa postcurativă; BAAR – bacile acidoalcoholrezistente (MBT).

Urmărind evoluția modificărilor pulmonare patologice infiltrative, constatăm că gradațiile acestui semn radiologic s-au schimbat în loturi aproximativ uniform: frecvențele staționării și micșorării infiltrației fiind respectiv mai mici și mai mari în LB, totuși postcurativ nu se deosebesc veridic de cele constatate în LR.

Antecurativ frecvența cazurilor cu distrucții pulmonare nu diferă veridic – 68% în LB și 70% în LR. Evoluția postcurativă a cavităților distructive pulmonare a fost veridic mai favorabilă în LB, deoarece rata staționării lor în acest lot a fost de 2,5 ori mai mică (18,8% contra la 45,7% în LR;  $P < 0,01$ ). Rata micșorării acestor leziuni cavitare sub tratamentul efectuat în LB a fost de 2,2 ori mai mare față de tratamentul DOTS – 81,8% contra la 37,1% ( $P < 0,01$ ).

Înainte de a prezenta rezultatele comparației evoluției reacțiilor de adaptare generale nespecifice (R.A.N.G.) și nivelurilor de reactivitate (N.R.), deoarece în literatura de specialitate în limba română aceasta metodă se folosește în premieră, pentru informarea cititorului anexăm o mică listă de abrevieri cu explicații. Deci în procedeele și teoria lui Л. X. Гаркави și coaut., 1979, se disting următoarele:

#### Aspecte de R.A.N.G.:

- *Stres* (STR) – reacția la un iritant foarte puternic.
- *Activare* (Act.) - reacția la un iritant moderat. Aceasta reacție poate fi de două **tipuri**: calmă (Act.C.) și exaltată (Act.E.).
- *Antrenament* (Antr.) - reacția la un iritant slab.
- *Hiperreactivare* (Hr.) – reacția patologică la un iritant slab sau moderat.

Reacțiile *activare* și *antrenament* se consideră ca unele favorabile, reacția *hiperreactivare* ocupă un loc intermediar, iar reacția *stres* în situația în cauză este, bineînțeles, patologică.

### Niveluri de reactivitate (N.R.) :

**Scăzut semnificativ; scăzut; moderat (sau mediu); înalt (ultimile două fiind mai potrivite).**

Deci antecurativ reacția *stres* se constată la fiecare al patrulea pacient în ambele loturi, frecvențele R.A.N.G. benefice *activare* (inclusiv *activare calmă*) în loturi se deosebesc veridic, fiind mai mici în LB ( $P_{1/3} < 0,09$  și  $0,02$ ), iar frecvența reacției benefice *antrenament* – mai mică în LR (în *tab.2* -  $P_{1/3} < 0,07$ ) și loturile în acest aspect pot fi considerate comparabile (*tab. 2*).

Tabelul 2

### Evoluția reacțiilor generale nespecifice de adaptare la etapele tratamentului

R.A.N.G. (Aspect și tip)	LB			LR			$P_{1/3} <$	$P_{2/4} <$
	Etapa		$P_{1-2} <$	Etapa		$P_{3/4} <$		
	1 (n=32 /%)	2 (n=32 /%)		3 (n=43/%)	4 (n=43/%)			
Stres	8 /25,0	4 /12,5	#	13 /30,2	7 /16,3	0,06	#	#
Antr.	14 /43,7	11 /34,3	#	12 /27,9	15 /34,9	#	0,07	#
Act. Inclusiv:	9 /28,1	11 /34,3	#	18 /42,0	17 /39,5	#	0,09	#
Act.C.	Inclusiv: 2 /6,3	Inclusiv: 4 /12,5	#	Inclusiv: 11 /25,6	Inclusiv: 8 /18,6	#	0,02	#
Act.E.	7 /21,8	7 /21,8	#	7 /16,3	9 /21,0	#	#	#
Hr.	1 / 3,1	6 /18,7	0,04	0	0	#	#	0,04

**Notă.** Numerotarea coloanelor - impare – antecurativ; pare– postcurativ; P – criteriu neparametric Fișer; # - diferența veridică lipsește ( $P > 0,1$ ); n / % – numărul de cazuri / %.

Structura nivelurilor de reactivitate la aceasta etapă, la fel, este comparabilă, însă frecvența nivelului *scăzut* este veridic mai mică, iar a celui *mediu* mai mare ( $p > 0,1$ ) în LB (*tab. 3*).

Tabelul 3

### Evoluția nivelurilor de reactivitate la etapele tratamentului

Nivel de reactivitate	LB			LR			$P_{1/3} <$	$P_{2/4} <$
	Etapa		$P_{1/2} <$	Etapa		$P_{3/4} <$		
	1 (n=32 /%)	2 (n=32 /%)		3 (n=43/%)	4 (n=43/%)			
Mult scăzut	8/25,0	4/12,5	#	11/25,6	3/7,0	0,01	#	#
Scăzut	13/40,6	22/68,7	0,01	24/55,8	35/81,4	0,007	0,08	0,09
Mediu	7/21,8	5/15,6	#	5/11,6	5/11,6	#	#	#
Înalt	4/12,5	1/3,1	#	3/7,0	0	#	#	#

**Notă.** Numerotarea coloanelor: impare – antecurativ; pare – postcurativ; P – criteriu neparametric Fișer; # - diferența veridică lipsește ( $P > 0,1$ ); n / % – număr de cazuri / %.

Postcurativ în LB: frecvența reacției *stres* s-a micșorat de două ori ( $p > 0,1$ ), concomitent cu majorarea veridică a frecvenței reacției *hiperreactivare*. Frecvențele altor R.A.N.G. s-au mărit, însă statistic ne semnificativ (*tab. 2*). Structura nivelurilor de reactivitate în acest lot a suportat schimbări în general pozitive: majorarea nivelului *scăzut* din contul micșorării cazurilor cu un nivel *scăzut însemnat* și a altor restructurări statistic ne semnificative (*tab. 3*).

În lotul de referință postcurativ structurile R.A.N.G. și N.R., de facto, sunt identice celor descrise mai sus, însă, datorită numărului mai mare de cazuri incluse în acest lot, unele schimbări pozitive s-au dovedit a fi statistic veridice (*tab. 2 și 3*).

Rezultatele obținute în loturi după tratamentele aplicate sunt aproximativ egale în pofida unor diferențe în defavoarea LB constatate la etapa antecurativă. De notat: în LB postcurativ se înregistrează frecvențe mai mari ale reacției *hiperreactivare* (veridic), nivelurile *mediu* și *înalt* de reactivitate ( $p > 0,1$ ) și veridic mai mică a frecvenței N.R. *scăzut* (*tab. 2 și 3*).

**Discuții.** Rezultatele preliminare ale administrării tehnologiei curative noi descrise în studiul dat în literatura de specialitate se prezintă în premieră. Suportul metodologic și teoretico-științific este asigurat de datele cercetărilor fundamentale, experimentale și clinice expuse în lucrările fondatorilor unei ramuri noi a științei medicale – limfologiei clinice (curative, practice) – Laureatilor Premiului Guvernului Federației Ruse, prof. univ. Ю. М. Левин, academicienii Г. А. Зедгенидзе, Ю. И. Бородин, М. Р. Сапин, В. А. Труфакин ș.a.

Aici este oportun a prezenta principiile de bază ale limfologiei clinice formulate de Ю. М. Левин [6]:

1. Fiind una din principalele părți componente ale homeostazei și transportului humoral, sistemul limfatic se implică în toate procesele patologice, indiferent de etiologia și patogenia lor.
2. Dereglarea funcției sistemului limfatic și starea neadecvată a acestui sistem influențează evoluția oricărei maladii.
3. Corecția dereglărilor și optimizarea funcțiilor neadecvate ale sistemului limfatic reprezintă o condiție obligatorie și importantă a terapiei eficiente.

Deci complexul metodelor limfologice propus include: a) chimioterapia endolimfatică indirectă regională – metodă, care asigură menținerea concentrației preparatului în organismul pacientului un timp veridic mai îndelungat decât în cazul administrării lui intramuscular sau per os [1]; b) enterosorbția cu preparatul autohton de origine vegetală “Fibrofit”, care în mod eficient previne sau corectează dereglările funcțiilor hepatice concomitent cu dezintoxicarea organismului [2]; c) stimularea drenului limfatic și transportului interstițial-humoral cu preparatele complexe infuzionale Reosorbilact și Sorbilact. Aceste preparate formate pe baza unui alcool sorbitol ( $C_6H_{14}O_6$ ), concomitent conțin cationi  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ , anion  $Cl^-$  și lactat-anion. În preparatul Reosorbilact sorbitolul este prezentat într-o concentrație izoosmotică față de plasma sangvină (330mM), iar în preparatul Sorbilact – în concentrație hipertonică (1095mM).

Osmolaritatea totală a Reosorbilactului este de 3 ori mai mare decât cea a plasmei sangvine (0,9 contra 0,29 Osm), iar a Sorbilactului – de 5,5 ori (1,7 Osm). Datorită hiperosmolarității înalte, aceste preparate asigură redistribuția lichidului din spațiu intercelular în patul vascular, contribuind la ameliorarea hemo- și limfomicrocirculației și perfuziei tisulare. Concomitent, redistribuția lichidului din sectorul intercelular în cel vascular produce majorarea volumului circulant sangvin și a volumului plasmei [5]. Din punct de vedere limfologic în așa mod se realizează efectul de stimulare a transportului-interstițial humoral și drenului limfatic (SDL) pe calea osmotică globală chimică, adică un efect curativ benefic, fapt demonstrat experimental și multilateral clinic de mai mulți cercetători [6]. În practica fiziologică și pneumologică asemenea efect curativ benefic pronunțat și exprimat în înlăturarea infiltrației țesutului pulmonar, ameliorarea permeabilității bronșice etc a fost anterior demonstrat de noi în tratamentul tuberculozei pulmonare, al pneumoniilor comunitare, al astmului bronșic etc. [3, 4].

În aceste studii am administrat pentru SDL preparatul Mannitol în conformitate cu procedeul descris de Ю. М. Левин, 1986, în dozele individualizate 1,0-1,5g de Mannitol pe un kg masă/corp a pacientului, precedată de crearea unei hipervolemii cu perfuzii izotonice în volum de 15ml/kg masă corp [6]. În studiile menționate, manevrând cu doza factorului osmotic, concentrația soluției perfuzate (de la 10% la 20%) și viteza perfuziei osmotice, am obținut rezultate, în general, bune, care au fost mai superioare decât cele constatate în loturile respective de referință. Însă (în cadrul tratamentului câtorva bolnavi de tuberculoză pulmonară distructivă recent depistată) după SDL osmotică, au fost înregistrate hemoptizii ușoare, fapt explicat prin înlăturarea accelerată a infiltrației pericavitare și deblocarea vaselor sangvine mici din parenchim adiacent cavității de distrucție, care încă nu au dovedit să devină sclerozate.

Dorind a exclude posibilitatea apariției unor asemenea complicații, în studiul dat am folosit o doză micșorată de substanța osmotică Sorbit, care nu a depășit 0,2g/kg masă corp la etapa inițială a SDL cu Reosorbilact și doza de 0,6g/kg masă corp la cea ulterioară cu SDL prin perfuzii de Sorbitol. În cazul acestui studiu complicații nu au avut loc, rezultatul radiologic fiind veridic mai superior decât în LR, fapt important pentru prognosticul evoluției maladiei. Concomitent, rezultatele clinic, bacteriologic și dezintoxicant s-au dovedit a fi mai benefice la tratamentul limfologic complex. Și totuși în ambele loturi la finele curei intensive frecvența cazurilor cu sindrom de intoxicație constatat prin metode de laborator rămâne la nivelul de 30-36%, indicând la necesitatea fortificării medicației dezintoxicante - aspect curativ foarte important. Pentru depășirea lipsei evoluției pozitive a reacțiilor de adaptare nespecifice generale și a structurii nivelurilor de reactivitate în patologia dată de tip hipoxic, posibil, sunt necesare cure mai îndelungate de perfuzii ale preparatelor Reosorbilact și Sorbilact, deoarece sorbitolul poate fi asimilat pentru restabilirea echilibrului energetic [5].

### Concluzii

1. Complexul curativ propus asigură efecte clinic, radiologic, bacteriologic mai pronunțate față de tratamentul de rutină.
2. La etapa intensivă de chimioterapie a tuberculozei sunt necesare fortificarea medicației dezintoxicante și de corecție a reacțiilor de adaptare.

### Bibliografie selectivă

1. Djugostran V., Valica V., Casian I. et al., *Evaluarea farmacocinetică comparativă a terapiei cu injectarea izoniazidei endolimfatic sau intramuscular în tuberculoza pulmonară* // Actualități în epidemiologia, depistarea, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și BPN. Chișinău, 2001, p. 177-178.
2. Djugostran V., Filipov M., Calenda O., Bilan I. et al., *Enterosorbantul autohton Fibrofit – aspectele curative în tuberculoză* // Materialele Conferinței a X-a ftizio pneumologilor din R.M. Actualități în diagnosticul și tratamentul tuberculozei și bolilor pulmonare nespecifice, Chișinău, 2004, p.192-194.
3. Djugostran V., *Chimioterapia endolimfatică indirectă și enterosorbția în tuberculoză pulmonară* // Chișinău, 2001, 94 p.
4. Джугостран В.Я., Злепка В.Д., *Стимуляция лимфодренажа в лечении активного туберкулеза легких* // II-й (12-й) съезд научн. ассоциации фтизиатров России, Саратов, 1994, p. 96.
5. Гуменюк Н.И., *Комплексные препараты на основе Сорбитола - новое направление в инфузионной терапии* // Мистецтво лікування, 2004, nr.7, p. 24-26.
6. Левин Ю. М., *Основы лечебной лимфологии*, М., Медицина, 1986, 287 p.

### Rezumat

Sunt prezentate date privind folosirea în tratamentul tuberculozei pulmonare a unui complex de metode limfologice – chimioterapia endolimfatică indirectă, stimularea transportului interstițial-humoral, enterosorbția. Rezultatele clinice, radiologice, bacteriologice sunt mai înalte decât în loturile de referință.

### Summary

The efficiency of applying modified medical courses which included regional endolymphatic injections of Isoniazid, stimulation of interstitial-humoral transportation and enterosorption is presented. The results were compared to those of control groups. Sanation of lymphatic system accelerates elimination of basic clinical symptoms. Roentgenological, bacteriological results exceeded significantly those of control.