

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE

**BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE**

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

2(38)/2013

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005.
Certificat de înregistrare nr. MD 003026.

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și a Consiliului Național de Acreditare și Atestare din 29.03.2012, nr. 70, **revista este inclusă în categoria B** a publicațiilor de profil pentru publicarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniul medicinei.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatărilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie

CHIȘINĂU 2013

REDACTOR-ŞEF

Gheorghe Țîbîrnă, prof., academician AŞ, Moldova

REDACTOR-ŞEF ADJUNCT

Ion Ababii, prof., academician AŞ, Moldova

SECRETAR RESPONSABIL

Stanislav Groppa, prof., academician AŞ, Moldova

COLEGIUL DE REDACŢIE

Vasile Anestiadi, prof., academician AŞ, Moldova
Gheorghe Ghidirim, prof., academician AŞ, Moldova
Teodor Furdui, prof., academician AŞ, Moldova
Gheorghe Paladi, prof., academician AŞ, Moldova
Diomid Gherman, prof., academician AŞ, Moldova
Eva Gudumac, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova
Mihai Popovici, prof., academician AŞ, Moldova
Nicolae Opopol, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova
Eremia Zota, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova
Ion Corcimaru, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova
Constantin Eţco, doctor habilitat prof., Moldova
Vladimir Hotineanu, prof., membru coresp. AŞ, Moldova
Viorel Prisacari, prof., membru coresp. AŞ, Moldova
Victor Ghicavii, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova
Andrei Usatii, doctor în medicină, conferenţiar, Moldova
Mihail Davidov, prof., academician AŞMR, Moscova
Aliiev Mamed, prof., academician AŞMR, Moscova
Vladimir Poleacov, prof., membr. coresp. AŞMR, Moscova
Alexandru Paces, prof., membr. coresp. AŞMR, Moscova
Eugen Cioinzonov, prof., academician AŞMR, Tomsk
Igori Şepotin, doctor habilitat, prof., Kiev
Nicolai Brico, prof., academician AŞMR, Moscova
Valeriu Prostomolotov, doctor habilitat, prof., Odessa, Ucraina
Robert Piet van Oort, profesor, doctor, Groningen, Olanda
Irinel Popescu, profesor, doctor, Bucureşti, România
Nicolae Costin, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România
Grigore Băciuş, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România
Alexandru Eremia, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România
Aurel Ivan, profesor, doctor, Iaşi, România
Norina Consuela Fornă, profesor, doctor, Iaşi, România
Valentina Stratan, doctor în biologie, conferenţiar cercetător, Moldova
Victor Cernat, doctor habilitat, prof., Moldova
Ion Bahnarel, doctor habilitat, prof., Moldova
Ion Lupan, doctor habilitat, prof., Moldova
Victor Botnaru, doctor habilitat, prof., Moldova
Constantin Iavorschi, doctor habilitat, prof., Moldova
Anatol Cernăi, doctor habilitat, prof., Moldova
Aurel Grosu, doctor habilitat, prof., Moldova
Constantin Spînu, doctor habilitat, profesor, Moldova
Ion Țîbîrnă, doctor habilitat, profesor, Moldova
Ion Moldovanu, doctor habilitat, profesor, Moldova
Nicolae Gladun, doctor habilitat, profesor, Moldova
Victor Vovc, doctor habilitat, profesor, Moldova
Mihai Ciocan, doctor habilitat, conferenţiar, Moldova
Gheorghe Ciobanu, doctor habilitat, profesor, Moldova
Leonid Chişlaru, doctor în medicină, Moldova
Rodica Tarnaruţcaia, cercetător ştiinţific stagiar, Moldova

COPERTĂ: *Ion Timotin*

Adresa redacţiei:
 Bd. Ştefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);
 MD 2001, Chişinău, Republica Moldova;
 Tel./Fax (+373 22) 27-07-57, 21-05-40
 e-mail: sectiamed@asm.md

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, проф., академик АН, Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Абабий Ион, проф., академик АН, Молдова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Станислав Гроппа, проф., академик АН, Молдова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Анестиади Василе, академик АН, проф., Молдова
Гидирим Георге, академик АН, проф., Молдова
Фурдуй Теодор, академик АН, проф., Молдова
Палади Георге, академик АН, проф., Молдова
Герман Диомид, академик АН, проф., Молдова
Гудумак Ева, академик АН, проф., Молдова
Попович Михай, академик АН, проф., Молдова
Опопол Николай, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Зота Еремия, чл.-корр., АН, проф., Молдова
Корчмару Ион, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Ецко Константин, д.м.н., проф., Молдова
Хотиняну Владимир, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Присакарь Виорел, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Гикавый Виктор, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Усатый Андрей, к.м.н., Молдова
Давыдов Михаил, академик РАМН, проф., Москва, Россия
Алиев Мамед, академик РАМН, проф., Москва, Россия
Поляков Владимир, чл.-корр. РАМН, проф., Москва, Россия
Пачес Александр, чл.-корр. РАМН, проф., Москва, Россия
Чойнзонов Евгений, академик РАМН, проф., Томск, Россия
Щепотин Игорь, д.м.н., проф., Киев, Украина
Брико Николай, академик РАМН, профессор, Москва, Россия
Простомолотов Валерий, д.м.н., проф., Одесса, Украина
Роберт Пиет ванн Оорт, проф., Гронинген, Голландия
Попеску Иринел, проф., Бухарест, Румыния
Костин Николае, проф., Клуж-Напока, Румыния
Бэчуц Григоре, проф., Клуж-Напока, Румыния
Еремия Александру, проф., Клуж-Напока, Румыния
Иван Аурил, профессор, др., Иашь, Румыния
Форна Норина Консуэла, профессор, др., Иашь, Румыния
Стратан Валентина, к.м.н., доцент, Молдова
Чернат Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Бахнарел Ион, д.м.н., проф., Молдова
Лупан Ион, д.м.н., проф., Молдова
Ботнару Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Яворски Константин, д.м.н., проф., Молдова
Чёрный Анатолий, д.м.н., проф., Молдова
Гросу Аурил, д.м.н., проф., Молдова
Спыну Константин, д.м.н., проф., Молдова
Цыбырнэ Ион, д.м.н., проф., Молдова
Молдовану Ион, д.м.н., проф., Молдова
Гладун Николай, д.м.н., проф., Молдова
Вовк Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Чокану Михай, д.м.н., Молдова
Чобану Георгий, д.м.н., проф., Молдова
Кишлару Леонид, к.м.н., Молдова
Тарнаруцкая Родика, науч. сотрудник, Молдова

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Țîbîrnă, MASci academician, prof., Moldova

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF

Ion Ababii, MASci academician, prof., Moldova

EXECUTIVE EDITOR

Stanislav Groppa, MASci academician, prof., Moldova

EDITORIAL BOARD

Vasile Anestiadi, prof., ASci academician, Moldova
Gheorghe Ghidirim, prof., ASci academician, Moldova
Teodor Furdui, prof., ASci academician, Moldova
Gheorghe Paladi prof., ASci academician, Moldova
Diomid Gherman, prof., ASci academician, Moldova
Eva Gudumac, prof., ASci academician, Moldova
Mihai Popovici, prof., ASci academician, Moldova
Nicolae Opopol, prof., ASci Corr.Membr., Moldova
Eremia Zota, prof., ASci Corr.Membr., Moldova
Ion Corcimaru, prof., ASci Corr.Membr., Moldova
Constantin Eţco, prof., MD, DMSci, Moldova
Vladimir Hotineanu, prof., MD, DMSci, Moldova
Viorel Prisacari, prof, ASci Corr.Membr., Moldova
Victor Ghicavăi, prof, ASci Corr.Membr., Moldova
Andrei Usatâi, MD, CMSci, Moldova
Mihail Davădov, prof., RAMSci academician, Moscow
Mamed Aliiev, prof., RAMSci academician, Moscow
Vladimir Poleacov, prof., RAMSci Corr. Membr., Moscow
Alecsandr Paces, prof., RAMSci Corr. Membr., Moscow
Choynzonov Evghenyi, prof., RAMSci academician, Tomsk
Igor Schepotin, prof., MD, DMSci, Ukrain
Nikolai Briko, academician PAMSci, prof., Moscow, Rusia
Valeriy Prostomolotov, prof. MD, DM Sci Odessa, Ukrain
Robert Piet van Oort, prof. Groningen, Olanda
Irinel Popescu, prof. Bucuresti, Romania
Nicolae Costin, prof. Bucuresti, Romania
Grigore Băciuş, prof. Cluj-Napoca, Romania
Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania
Aurel Ivan, profesor, doctor, Iaşi, Romania
Norina Consuela Fornă, prof., doctor, Iaşi, Romania
Valentina Stratan, MD, CMSci, Moldova
Victor Cernat, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Bahnarel, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Lupan, prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Botnaru, prof., MD, DMSci, Moldova
Constantin Iavorschi, MD, DMSci, Moldova
Anatol Cernăi, prof., MD, DMSci, Moldova
Aurel Grosu, prof., MD, DMSci, Moldova
Constantin Spănu, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Țăbărnă, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Moldovanu, prof., MD, DMSci, Moldova
Nicolae Gladun, prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Vovc, prof., MD, DMSci, Moldova
Mihai Ciocanu, MD, DMSci, Moldova
Gheorghe Ciobanu, prof., MD, DMSci, Moldova
Leonid Chişlaru, MD, CMSci, Moldova
Rodica Tarnarutcaia, researcher, intern, Moldova

CUPRINS

СОДЕРЖАНИЕ

SUMMARY

- Moldovanu Ion, Vovc Victor.** O nouă dimensiune conceptuală a neurologiei funcționale: stările modificate de conștiință. **Молдовану Ион, Вовк Виктор.** Новый концептуальный аспект функциональной неврологии: измененные состояния сознания. **Moldovanu Ion, Vovc Victor.** A new conceptual dimension of functional neurology: altered state of consciousness. **8**

NEUROLOGIE

НЕВРОЛОГИЯ

NEUROLOGY

- Gavriliuc Mihai, Odainic Olesea, Manole Elena, Costru-Tașnic Elena.** Caz clinic: hidrocefalia posttraumatică și influența acesteia asupra stării de conștiință. **Гаврилюк Михаил, Одайник Олеся, Маноле Елена, Костру-Ташиник Елена.** Клинический случай: посттравматическая гидроцефалия и её влияние на сознание. **Gavriliuc Mihai, Odainic Olesea, Manole Elena, Costru-Tașnic Elena.** Case report: posttraumatic hydrocephalus and its influence on consciousness. **16**
- Moldovanu Ion, Grosu Oxana, Odobescu Stela, Corcea Galina, Rotaru Lilia, Crețu Anatol.** Reactivitatea cardiovasculară la pacienții cu migrenă cronică: influența vârstei și procesului de cronicizare. **Молдовану Ион, Гросу Оксана, Одобеску Стелла, Корча Галина, Ротару Лилия, Крецу Анатолю.** Кардиоваскулярная реактивность у больных с хронической мигренью: результат старения и хронификации. **Moldovanu Ion, Grosu Oxana, Odobescu Stela, Corcea Galina, Rotaru Lilia, Crețu Anatol.** Cardiovascular reactivity in chronic migraine patients: influence of age and chronification process. **18**
- Gavriliuc Mihai, Manole Elena, Odainic Olesea, Chiriac Ecaterina, Bîcos Irina.** Caz clinic: Encefalopatia Hashimoto asociată cu epilepsia parțială continuă. **Гаврилюк Михаил, Маноле Елена, Одайник Олеся, Кирияк Екатерина, Быкос Ирина.** Хашимото энцефалопатия и Epilepsia Partialis Continua. **Gavriliuc Mihai, Manole Elena, Odainic Olesea, Chiriac Ecaterina, Bîcos Irina.** Case report: Hashimoto Encephalopathy associated with Epilepsia Partialis Continua. **25**
- Istrati Nina, Gherman Diomid, Bodiu Aureliu, Jbadinschii Maxim, Dimitraș Stela.** Caracteristica nivelului de sensibilizare la bolnavii cu radiculopatii lombare discogene sub acțiunea preparatelor *BioR* și *Amniocen*. **Истрати Нина, Герман Диомид, Бодю Аурел, Жбадинский Максим, Димитраш Стелла.** Характеристика уровня сенсibilизации у пациентов с дискогенными поясничными радикулопатиями под действием препаратов *БиоР* и *Амниоцен*. **Istrati Nina, Gherman Diomid, Bodiu Aureliu, Jbadinschii Maxim, Dimitraș Stela.** Characteristics of the level of sensitization in patients with discogenic lumbar radiculopathy under the influence of drugs *BioR* and *Amniocene*. **27**
- Buciațchii Constantin, Băbălău Ana-Maria, Pascal Oleg.** Actualități în problema diagnosticului și recuperării sindromului de neglijare hemispațială la bolnavii cu accident vascular cerebral. **Бучацкий Константин, Бэбэлэу Ана-Мария, Паскал Олег.** Актуальные данные в процессе диагностики и восстановления одностороннего пространственного пренебрежения у больных с инсультом. **Buciațchii Constantin, Băbălău Ana-Maria, Pascal Oleg.** Actualities in the diagnosis and treatment of the hemispatial neglect syndrome in patients with stroke. **31**
- Veltman Eduard.** Administrarea escitalopramului în tratamentul depresiei la pacienții, care au suportat AVC ischemic. **Вельтман Эдуард.** Применение эсциталопрама в лечении депрессии у пациентов перенесших ишемический инсульт. **Veltman Eduard.** The use of escitalopram in complex treatment of post-stroke depression. **35**

- Moldovanu Ion, Preguza Ion, Preguza Ala.** Migrena și sindroamele coronariene acute. Mecanisme patogenetice comune. Studiu clinic. **Молдовану Ион, Прегуза Ион, Прегуза Ала.** Мигрень и острые коронарные синдромы. Общие патогенетические механизмы. Клиническое исследование. **Moldovanu Ion, Preguza Ion, Preguza Ala.** Migraine and acute coronary syndroms. Common pathogenetic mechanisms. Clinical research. 37
- Lozan Tatiana, Odobescu Stela, Moldovanu Ion, Rotaru Lilia.** Cefaleea primară la copii și adolescenți. (Revista literaturii). **Лозан Татьяна, Одобеску Стелла, Молдовану Ион, Ротару Лилия.** Первичные головные боли у детей и подростков. (Обзор литературы). **Lozan Tatiana, Odobescu Stela, Moldovanu Ion, Rotaru Lilia.** Primary headaches in children and adolescents. (Review). 42
- Maticiu Violeta.** Migrena în contextul factorilor de risc la pacienții cu ictus ischemic cerebral. **Матичук Виолетта.** Мигрень в контексте факторов риска у пациентов с церебральным ишемическим инсультом. **Maticiu Violeta.** Migraine in the context of risk factors in patients with stroke. 45
- Concescu Diana, Moldovanu Ion, Odobescu Stela, Roos Caroline, Rotaru Lilia.** Complicațiile și tratamentul sindromului post-puncție lombară. Caz clinic și revista literaturii. **Концеску Диана, Молдовану Ион, Одобеску Стелла, Роос Каролина, Ротару Лилия.** Осложнения и лечение постпункционального синдрома. Клинический случай и обзор. **Concescu Diana, Moldovanu Ion, Odobescu Stela, Roos Caroline, Rotaru Lilia.** Complications and post-lumbar puncture syndrome treatment. Clinical case and review. 51
- Rotaru Lilia, Moldovanu Ion, Odobescu Stela, Rotaru V., Grosu Oxana, Lozan Tatiana.** Eficiența tratamentului non-farmacologic al migrenei cronice prin stimularea transcraniană a creierului la pacienții cu asimetrie ventriculară cerebrală. **Ротару Лилия, Молдовану Ион, Одобеску Стелла, Ротару В., Гросу Оксана, Лозан Татьяна.** Эффективность нелекарственного метода лечения хронической мигрени посредством транскраниальной стимуляции у больных с асимметрией желудочков мозга. **Rotaru Lilia, Moldovanu Ion, Odobescu Stela, Rotaru V., Grosu Oxana, Lozan Tatiana.** Effectiveness of non-pharmacological treatment of chronic migraine by transcranial stimulation of the brain in patients with cerebral ventricular asymmetry. 58
- Cojocari Diana, Agapii Eugeniu, Pascal Oleg.** Elaborarea principiilor metodice pentru structurizarea tehnicilor de biofeedback la persoanele după accident vascular cerebral în baza studiului stabilografic. **Кожокаръ Диана, Агапий Евгений, Паскал Олег.** Разрабатывание методических принципов структурирования техник биологической обратной связи у лиц перенесших мозговую инсульт на базе компьютерной стабิโลграфии. **Cojocari Diana, Agapii Eugeniu, Pascal Oleg.** The elaboration of methodical principles for structuring biofeedback techniques for people after stroke based on stabilographic study. 66
- Găină Diana, Lisnic Vitalie.** Epidemiologia sclerozei laterale amiotrofice (Revista literaturii). **Гэинэ Диана, Лисник Виталий.** Эпидемиология бокового амиотрофического склероза. (Обзор литературы). **Găină Diana, Lisnic Vitalie.** Epidemiology of lateral amiotrophic sclerosis. (Review). 70
- Marcoci Cristina, Lisnic Vitalie, Sangheli Marina, Pleșca Svetlana.** Epidemiologia sclerozei multiple. **Маркоч Кристина, Лисник Виталий, Сангели Марина, Пleshка Светлана.** Эпидемиология рассеянного склероза. **Marcoci Cristina, Lisnic Vitalie, Sangheli Marina, Pleșca Svetlana.** Epidemiology of multiple sclerosis (MS). 76
- Moldovanu Ion, Grosu Oxana.** Fenomenul de hipoalgezie asociată hipertensiunii arteriale la pacienții cu migrenă cronică. **Молдовану Ион, Гросу Оксана.** Проявление гипертензивно-ассоциированной гипалгезии у больных с хронической мигренью. **Moldovanu Ion, Grosu Oxana.** Hypertension associated hypoalgesia phenomenon in chronic migraine patients. 78

- Istrati Nina.** Nivelurile de auto-anticorpi, citokine și caracteristica lor la bolnavii cu radiculopatii lombare discogene sub acțiunea preparatelor *BioR* și *Amniocen*. **86**
- Istrati Nina.** Levels of autoantibodies and cytokines in patients with lumbar discogenic radiculopathy under the influence of drugs *BioR* and *Amniocene*.
- Moldovanu Ion, Mirza Inna.** Particularitățile ataxiei psihogene în experiența clinică neurologică: elaborarea unui screening de diagnostic diferențial. **89**
- Moldovanu Ion, Mirza Inna.** Particularities of psychogenic ataxia in neurological clinical experience: elaboration of a screening of differential diagnosis.
- Cernei Alexandru, Sangheli Marina, Pleșca Svetlana, Lisnic Vitalie, Chetrari Larisa, Bodiu Aureliu.** Spondilodiscita și modificările degenerative vertebrale de tip Modic I: diagnostic diferențial clinico-imagistic. **94**
- Черней Александр, Сангели Марина, Пleshка Светлана, Лисник Виталий, Кетрарь Лариса, Бодю Аурел.** Спондилодисцит и дегенеративные изменения позвоночника по типу Модик I: клинический и радиологический дифференциальный диагноз.
- Gavriliuc Mihai, Odainic Olesea, Manole Elena, Costru-Tașnic Elena, Chiriac Ecaterina.** Studiu comparativ al factorilor de risc pentru dezvoltarea ictusului ischemic cerebral la adulții tineri și vârstnici. **99**
- Гаврилюк Михаил, Одайник Олеся, Маноле Елена, Костру-Ташиник Елена, Кирьяк Екатерина.** Сравнительное исследование факторов риска для развития ишемического инсульта у пациентов в возрасте до и после 50 лет.
- Ștepa Valentin, Moldovanu Ion, Vovc Victor.** Caracteristica patternului respirator în durerea cronică neurologică. **104**
- Штепа Валентин, Молдовану Ион, Вовк Виктор.** Особенности дыхательного паттерна при неврологических хронических болях.
- Cojocaru Nina, Moldovanu Ion.** Starea modificată a conștiinței indusă de hiperventilația voluntară. Studiu pilot. **109**
- Кожокару Нина, Молдовану Ион.** Измененные состояния сознания вызванные произвольной гипервентиляцией у здоровых добровольцев. Пилотное исследование.
- Cojocaru Victor, Cojocaru Doriană, Vaculin Nicolai.** Actualități în diagnosticul și terapia intensivă a comelor diabetice. **112**
- Кожокару Виктор, Кожокару Дориана, Вакулин Николай.** Новости в диагностике и интенсивной терапии диабетической комы.
- Matei Alexandru, Surugiu Liliانا, Moldovanu Ion.** Cefaleea provocată de consumul sistematic de medicamente antihipertensive: aspecte clinice și psihofiziologice. **118**
- Матей Александр, Суружуиу Лилиана, Молдовану Ион.** Головная боль вызвана систематическим потреблением антигипертензивных препаратов: клинические и психофизиологические аспекты.

- Istrati Nina.** Reactivitatea imună și rezistența naturală în caz de radiculopatii lombare discogene. **Истрати Нина.** Иммунная реактивность и натуральная резистентность организма при дискогенных поясничных радикулопатиях. **Istrati Nina.** Immune reactivity and natural resistance of the body at the lumbar discogenic radiculopathies. 122

NEUROCHIRURGIE

НЕЙРОХИРУРГИЯ

NEUROSURGERY

- Condrea Eugeniu.** Rolul chirurgiei minim invazive în tratamentul hematoamelor intracerebrale spontane. **Кондря Евгений.** Роль малоинвазивной хирургии в лечении спонтанного внутримозгового кровоизлияния. **Condrea Eugeniu.** Role of minimal invasive surgery in treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. 127
- Bodiu Adrian.** Accidentul vascular cerebral ischemic constituit pe fundal de stenoză carotidiană: opțiuni de diagnostic și evaluare preoperatorie. **Бодю Адриан.** Состоявшийся ишемический инсульт на фоне стеноза сонной артерии: варианты предоперационной оценки и диагностики. **Bodiu Adrian.** Cerebral ischemic stroke secondary to carotid artery stenosis: options for preoperative assessment and diagnosis. 132
- Safta Radu, Sibgatullina Dina, Peciul Andrei.** Managementul hidrocefaliei în statusul vegetativ persistent. (Caz clinic). **Сафта Раду, Сибгатуллина Дина, Печул Андрей.** Лечение гидроцефалии у пациентов в вегетативном состоянии. (Клинический случай). **Safta Radu, Sibgatullina Dina, Peciul Andrei.** Management of hydrocephalus in persistent vegetative state. (Case presentation). 137
- Pedacenko Yurii, Krasilenko E., Bodiu Aureliu.** Evaluarea rezultatelor tratamentului chirurgical al pacienților operați pe motiv de stenoză lombară în perioada precoce și îndepărtată. **Педаченко Юрий, Красиленко Е., Бодю Аурел.** Ближайшие и отдалённые результаты хирургического лечения стеноза поясничного отдела позвоночного канала у больных разных возрастных групп. **Pedacenko Yurii, Krasilenko E., Bodiu Aureliu.** Short-term results and long-term outcomes of surgical treatment of lumbar spinal stenosis. 141
- Condrea Eugeniu.** Tratamentul conservativ versus tratamentul chirurgical în cazul hematoamelor intracerebrale spontane. **Кондря Евгений.** Консервативное и хирургическое лечение спонтанного внутримозгового кровоизлияния. **Condrea Eugeniu.** Conservative versus surgical treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. 150

REVISTA LITERATURII

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

REVIEWS

- Moldovanu Ion, Rotaru Lilia, Odobescu Stela, Rotaru V., Grosu Oxana, Concescu Diana, Lozan Tatiana.** Asimetria creierului. Aspecte anatomice și funcționale. (Revista literaturii). **Молдовану Ион, Ротару Лилия, Одобеску Стелла, Ротару В., Гросу Оксана, Концеску Диана, Лозан Татьяна.** Ассиметрия головного мозга. Анатомические и функциональные аспекты. (Обзор литературы). **Moldovanu Ion, Rotaru Lilia, Odobescu Stela, Rotaru V., Grosu Oxana, Concescu Diana, Lozan Tatiana.** Brain asymmetry. Structural and functional aspects. (Review). 156
- Lisnic Vitalie, Sangheli Marina, Pleșca Svetlana, Chetrari Larisa, Gavriliuc Eugeniu.** Sindromul Guillain-Barré. (Revista literaturii). **Лисник Виталий, Сангели Марина, Пleshка Светлана, Кетрарь Лариса, Гаврилюк Евгений.** Синдром Гийена-Барре. (Обзор литературы). **Lisnic Vitalie, Sangheli Marina, Pleșca Svetlana, Chetrari Larisa, Gavriliuc Eugeniu.** Guillain-Barré syndrome. (Literature review). 168

Sibgatullina Dina, Safta Radu, Timirgaz Valeriu, Gherman Igor, Condrea Eugen. Aspecte contemporane în diagnosticul și tratamentul traumatismului vertebromedular mielocervical. (Reviul literaturii). **171**

Сибгатуллина Дина, Сафта Раду, Тимиргаз Валерий, Герман Игорь, Кондря Евгений. Современные направления в диагностике и лечении осложненной травмы шейного отдела позвоночника и спинного мозга. (Обзор литературы).

Sibgatullina Dina, Safta Radu, Timirgaz Valeriu, Gherman Igor, Condrea Eugen. Advanced methods in the diagnosis and treatment of complicated injuries of the cervical spine and spinal cord. (Review).

Grosu Oxana. Aplicarea metodei de algometrie în practica neurologică. (Repere bibliografice). **180**

Гросу Оксана. Применение алгометрии в неврологической практике. (Обзор литературы).

Grosu Oxana. The algometry in the neurological practice. (Theoretical review).

VARIA

РАЗНОЕ

VARIA

Manceva Maria. Utilizarea mifepristonului în practica obstetricală la etapa actuală. (Revista literaturii). **189**

Манчева Мария. Использование мифепристона в акушерской практике на современном этапе. (Обзор литературы).

Manceva Maria. Clinical use of Mifepristone in the modern gynecology and obstetrics. (Review).

Țibîrnă Andrei, Tverdohleb Tatiana. Tratamentul modern al cancerului bazocelular în stadiile incipiente T_{is} - T_1 . **196**

Цыбырнэ Андрей, Твердохлеб Татиана. Современные аспекты в лечении базальноклеточного рака кожи на ранних стадиях (T_{is} – T_1).

Țibîrnă Andrei, Tverdohleb Tatiana. Modern treatment of basal cell carcinoma in initial stages T_{is} , T_1 .

Tudor Elena, Perlug N., Varzari Alexandra, Ghinda S., Procopișin L., Rotaru-Lungu C., Rotaru N. Rolul unor interleukine implicate în patogeneza polipozei rinosinuzale asociată cu astm bronșic. **201**

Тудор Елена, Перлуг Н., Варзарь Александра, Гинда С., Прокопишин Л., Ротару-Лунгу К., Ротару Н. Роль интерлейкинов вовлечённых в патогенезе полипозного риносинусита ассоциированного с бронхиальной астмой.

Tudor Elena, Perlug N., Varzari Alexandra, Ghinda S., Procopișin L., Rotaru-Lungu C., Rotaru N. The role of some interleukins involved in the pathogenesis of rhinosinusitis associated with bronchial asthma.

Tcaci Irina. Eficiența tratamentului complex tradițional și a includerii în schemele de tratament a pielii îmbătrânite a acidului hyaluronic. **206**

Ткач Ирина. Эффективность традиционного комплексного лечения и включения в схему лечения старения кожи гиалуроновой кислоты.

Tcaci Irina. Effectiveness of the traditional complex treatment and including hyaluronic acid in the treatment scheme of the ageing skin.

Vișnevschi A., Tcaci Irina, Chișlaru Leonid. Manifestările clinice la pacienții cu modificări cutanate cronologice. **211**

Вишневский А., Ткач Ирина, Кишлару Л. Клинические проявления у больных с хронологическими изменениями кожи.

Vișnevschi A., Tcaci Irina, Chișlaru Leonid. Clinical manifestations of cutaneous chronologically ageing.

Dănilă Aurel. Valvulopatiile cardiace degenerative și reumatismale la sfârșitul secolului XX și începutul mileniului trei. **215**

Дэнилэ Аурел. Дегенеративные и ревматологические пороки сердца в конце XX столетия и в начале третьего тысячелетия.

Dănilă Aurel. Valvular degenerative and rheumatic heart diseases at the end of XX century and the beginning of the third millennium.

ANIVERSĂRI

ЮБИЛЕИ

ANIVERSARIES

Volneanschi Ana. Ion Bahnarel – remarcabil manager, savant și pedagog. **223**

Волнянски Анна. Ион Бахна-рел – выдающийся менеджер, ученый и учитель.

Volneanschi Ana. Ion Bahnarel – manager remarkable scientist et schoolmaster.

O NOUĂ DIMENSIUNE CONCEPTUALĂ A NEUROLOGIEI FUNCȚIONALE: STĂRILE MODIFICATE DE CONȘTIINȚĂ

Moldovanu Ion^{1,2} – dr. hab. în medicină, prof. univ.,

Vovc Victor² – dr. hab. în medicină, prof. univ.,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie;

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

ionmoldovanu@hotmail.com, tel. 079314155

Rezumat

Fenomenul conștiinței a fost și rămâne una din cele mai mari probleme științifice ale neuroștiințelor moderne, iar stările modificate de conștiință (SMC), utilizate în diferite practici terapeutice orientale, sunt marea provocare pentru medicina occidentală. Autorii trec în revistă unele concepții noi ale neurologiei funcționale și prezintă date recente din domeniul investigațiilor neuroimagistice ale creierului în SMC. Elucidarea substratului neurofiziologic ale unor SMC (stările disociative, meditația, stările spirituale, fenomenul muzical ș.a.) pot deschide noi posibilități conceptuale, dar și terapeutice, în domeniul neurologiei contemporane.

Cuvinte-cheie: Conștiința, starea modificată de conștiință, transa, neuroimagistica, neurologia funcțională

Summary: A new conceptual dimension of functional neurology: altered state of consciousness

The phenomenon of consciousness has been and remains one of the greatest scientific problems of modern neuroscience. The altered states of consciousness (ASC) used in various Oriental therapeutic practices are the great challenge for the Western medicine. The authors review some new concepts of functional neurology and present recent developments in brain neuroimaging investigations in ASC. Elucidation of the neurophysiologic substrate of ASC (dissociative states, meditation, spiritual states, musical phenomenon, etc.) may open new conceptual approach and therapeutic possibilities in contemporary neurology.

Keywords: Consciousness, altered state of consciousness, trance, neuroimaging, functional neurology

Резюме: Новый концептуальный аспект функциональной неврологии: измененные состояния сознания

Феномен сознания был и остается одной из сложнейших научных проблем современной неврологии, а измененные состояния сознания (ИСС), используемые в различных терапевтических практиках восточной медицины, является серьезным вызовом западной науке. Авторы рассматривают некоторые оригинальные концепции функциональной неврологии, а также новые данные исследований мозга методами современной нейровизуализации при ИСС. Выяснение нейрофизиологических основ ИСС (диссоциативные состояния, медитация, «религиозные состояния», музыкальный феномен и т. д.) может открыть не только новые концептуальные возможности, но и новые терапевтические перспективы современной неврологии.

Ключевые слова: Сознание, изменённое состояние сознания, транс, методы нейровизуализации, функциональная неврология

“Conștiința evocă cele mai derutante probleme ale științei spiritului, minții. Nu este nimic ce noi am cunoaște atât de intim ca experiența conștientă, dar nu este nimic atât de greu de explicat”*

David Chalmers, 1996

Introducere

Cercetarea fenomenului conștiinței a fost și rămâne una din cele mai mari probleme științifice nu numai a filosofiei și psihologiei, dar a devenit acum, în secolul XXI, marea provocare a neuroștiințelor moderne [10].

Actualmente în lume există un “boom”, o explozie a interesului față de un aspect al problemati-

cii din câmpul fenomenului conștiinței și, anume a stărilor modificate de conștiință (SMC). În afară de publicațiile psihologice moderne, cea mai răspândită abordare a SMC este cea psihoterapeutică (mai puțin „științifică”, dar cea mai activă și numeroasă după numărul de participanți implicați în diferite practici cu utilizarea SMC) în special în problema respirației holotrope [20]. Problema conștiinței a suscit

* “Consciousness poses the most baffling problems in the science of the mind. There is nothing that we know more intimately than conscious experience, but there is nothing that is harder to explain”. David Chalmers, 1996.

chiar și interesul fizicienilor, care au lansat ideea unei „conștiințe cuantice” și a unei „geometрии temporo-spațiale” a creierului [21,22].

Evident, un interes special constituie aspectul neurologic al problemei date. Printre numărul crescând al publicațiilor științifice la această temă au atras atenția o serie de lucrări de sinteză în aspect neurofiziologic, care au concentrat în cea mai mare măsură atât problema conștiinței, cât și a SMC [6, 15, 43]. Abordarea problemei SMC din viziunea neuroștiințelor pare să deschidă noi posibilități conceptuale dar și terapeutice în domeniul neurologiei funcționale [34].

Observațiile empirice și analiza lor sugerează ideea că SMC este un factor ce poate favoriza o *resetare psihofiziologică* (o restructurare a relației psihic-corp) mai eficientă, mai performantă, iar uneori chiar supranormală, mobilizând rezervele organismului uman pentru producerea unor fenomene de o performanță cu totul ieșită din comun. Analiza fenomenului conversiei isterice în cadrul disocierii isterice [41], combustia provocată prin sugestia hipnotică [11] kineziile paradoxale ale pacienților cu boala Parkinson în stare de somnambulism, dansurile interminabile la subiecți cu „minte posedată” [39], miracolul alergărilor la sute de kilometri fără odihnă a alergătorilor tibetieni (*lung gom pa*), efectele terapeutice obținute prin metoda de biofeedback [36], tehnicile respirației orientale și respirația holotropă, efectul dramatic al meditației în stoparea durerii – toate acestea au servit argumente pentru lansarea unei noi ipoteze ce ține de rolul SMC în resetările supranormale, care pot fi utilizate și în scop terapeutic [35].

Scopul acestei lucrări constă în prezentarea unor date din domeniul neuro-imagisticii, care elucidează baza neurofiziologică a SMC și trecerea în revistă a unor concepții moderne ce țin de explicația fenomenelor SMC.

Analiza acestor fenomene deocamdată nu se află în centrul de interes al neuroștiințelor, deși studierea lor ar putea avea un impact important nu doar teoretic pentru psihofiziologia modernă, dar și unul practic eficient pentru medicina contemporană.

Definiția SMC. În această lucrare noi ne vom opri asupra altor SMC decât cea legată de problema somnului; vom analiza stări poate mai puțin studiate, dar care au o influență foarte mare asupra funcțiilor corporale. Există mai multe definiții ale SMC. Conform definiției lui Krippner S. [25], „starea modificată de conștiință reprezintă o stare mentală care poate fi recunoscută subiectiv de către un individ (sau de un observator obiectiv al individului), manifestând o deviere de la starea normală, de veghe a individului”. Tart C.T. [42] definește starea modificată de conștiință ca „o modificare calitativă în modelul general al

funcționării mentale în așa fel, că persoana ce trăiește (resimte) această stare o percepe ca radical diferită de o stare „normală” de funcționare obișnuită”.

Tipurile de SMC. Există o multitudine de SMC. Mai jos (în tabelă) este prezentată clasificarea celor mai esențiale tipuri de SMC, cu excepția celor provocate de diferite substanțe, inclusiv agenții farmacologici [43].

Cea mai bine studiată SMC este starea de somn și visele asociate acestei stări. Componenta psihologică a somnului rămâne deocamdată destul de enigmatică anume prin „producerea” viselor, care sunt o creație inedită și uneori foarte impresionantă a proceselor psiho- și neurofiziologice ale creierului. Nu vom analiza concepțiile evocate la acest capitol, doar o să menționăm că încărcătura emoțională a unor vise poate avea un impact puternic asupra corpului.

1. Unele aspecte ale fenomenologiei stărilor modificate de conștiință.

Problema depistării, cuantificării și structurării conștiinței și SMC. Una din formele SMC este așa numită „transa minoră” întâlnită adesea în activitățile cotidiene ale subiectului fiind prost conștientizată de marea majoritate a populației. Ca punct de pornire pentru crearea unui instrument de depistare a SMC a fost modelul stării de disociere isterică. Bernstein E. M. și Putnam F. W. [5] au elaborat așa-numitul chestionar DES (*Dissociative Experiences Scale* – Scala Experiențelor Disociative), care permite de a scoate în evidență SMC.

Ideea cuantificării și structurării fenomenologice a conștiinței și SMC a fost subiectul numeroaselor cercetări, care ulterior s-au concentrat în metodologia chestionării persoanelor după ieșirea lor din SMC. Cel mai recunoscut și apreciat instrument de estimare structurală a fenomenelor conștiinței se consideră chestionarul PCI (*Phenomenology Consciousness Inventory* – Inventarul Fenomenologiei Conștiinței) elaborat de R. J. Pekala [37]. Sunt scoase în evidență 12 dimensiuni (structuri) ale conștiinței: afectul pozitiv, afectul negativ, experiențele modificate (ale imaginii corporale, a scurgerii timpului etc.), imagini (vizuale), modificarea atenției, conștiința de sine, perceperea stării de conștiință modificată, dialogul intern, raționalitatea, control volițional, memoria și starea de excitație. Prin metode statistice speciale (coeficientul de corelație Pearson ș.a.) este constituită așa-numita „psigramă”, care reprezintă în formă grafică legăturile dintre structurile fenomenologiei conștiinței menționate mai sus. Utilizarea metodelor menționate (PCI și DES) validate în contextul cultural în experiența clinică au demonstrat eficiența lor [7, 12].

Percepția corporală și SMC. O problemă im-

Clasificarea SMC conform metodei de inducție [43]

<i>Proveniența</i>	<i>Stare modificată de conștiință</i>
Apărute spontan	Somnul și visele Starea de somnolență Reverie sau visare cu ochii deschiși (<i>daydreaming</i>) Stări hipnagogice Starea de moarte clinică (<i>near-death experience</i>)
Provocate prin acțiuni fizice sau fiziologice	Condițiile ambientale extremale (presiunea, temperatura) Foamea și dietele Activitatea sexuală și orgasmul Manevrele (tehnicele) respiratorii
Provocate psihologic	Privarea senzorială și supraîncordările Transa indusă prin ritm (bătutul tobei și dansurile) Relaxarea Meditația Hipnoza Legătura biologică retroactivă (<i>biofeedback</i>)
Provocate de boală	Tulburări psihotice Coma și starea vegetativă Epilepsia

portantă a SMC este perceperea corpului sau integrarea senzațiilor corporale în conștiința subiectului [16]. Evident, că perceperea corporală de către subiect va fi diferită în funcție de SMC. Fenomenul percepției propriului corp sau senzația integrată a corporalității este asigurată de sistemele vegetative aferente, care sunt suportul fenomenului de intracorporeitate, definit ca un sentiment global de percepere al mediului intern al propriului organism [13,14]. Cercetările moderne permit de a analiza un spectru de senzații legate cu propriul corp al subiectului. În cercetări speciale efectuate la acest capitol s-a demonstrat că intrările (*input*) multisensoriale sincrone de diferite modalități joacă un rol fundamental în sentimentul că subiectul este „proprietary” al propriului corp - „că corpul meu este al meu”. Autorii au lansat teza că experiența percepției corporale nu este monolită, cum de obicei este percepută, ci mai degrabă este formată din anumite structuri interne, care pot fi identificate psihometric și psihofiziologic [29]. Autorii au adus argumente convingătoare că senzația (perceperea) propriului corp este foarte „plastică” și depinde în mare măsură de stările psihologice ale subiectului, inclusiv SMC.

2. Stările modificate de conștiință și fenomenul conversiei isterice

Fenomenului conversiei isterice și disocierea isterică. Conversia isterică este cea mai dramatică și clinic vizibilă modificare patologică corporală cauzată de un agent psihogen. Fenomenele de ordin psiho-

fiziologic (psihosomatic, psihovegetativ, psihomotor etc.) care presupun o legătură dintre nivelul psihic și cel corporal sunt mai evidente și flagrante atunci când subiectul se află într-o SMC. Cel mai elocvent exemplu este apariția fenomenului de conversie în timpul sau la ieșirea pacientului cu isterie dintr-o stare de disociere isterică („transă isterică”). Conform DSM-IV [2] definiția tulburărilor disociative este următoarea: „o deconectare între funcțiile de obicei integrate ale conștiinței, memoriei, identității ori percepției mediului”. Manifestările clinice pot include și alte diverse fenomene specifice din acest registru, ca amnezia, fuga, somnambulismul, depersonalizarea, tulburările de identitate etc. [3, 19, 40].

Anumite forme de stări disociative sunt răspândite larg în populație. Conform lui Aderibigbe et al., [1], aproape 50% dintre persoane au trăit la un moment dat din viața lor stări de depersonalizare. În cazul acceselor convulsive nonepileptice psihogene (isterice) este propus termenul de „tulburări disociativ - conversive, convulsive non-epileptice” (*dissociative-conversion non-epileptic seizure disorders*) [31,32]. Lynne S. J. et al., [30], analizând concepțiile existente ale tulburărilor disociative, evocă noi ipoteze explicative. Unul din mecanismele posibile de disociere pare a fi prezența unei legături labile dintre somn-veghe, când „fragmente” de somn se intercalează în starea de veghe a subiectului. Sunt evocate și alte mecanisme posibile, ca erorile de memorie, erorile cognitive, probleme ale controlului atenției-

ei și dificultăți de a distinge realitatea de fanteziile subiectului. Labilitatea ciclului somn-veghe poate fi determinată de un mecanism genetic [26], de memoria stresantă a traumei psihologice cu caracter abuziv suportate în copilărie sau de alte mecanisme. Această abordare denumită „somn-disociere” [30] (*sleep-dissociation perspective*) poate explica cum evenimentele aversive (neașteptate și de scurtă durată) perturbă ciclul somn-veghe și cresc vulnerabilitatea psihică și disponibilitatea apariției simptomelor disociative.

3. Transa religioasă – o formă specifică de SMC.

Șamanul și tehnica arhaică a extazului. Este bine cunoscut faptul, că în evoluția culturală a omenirii SMC jucau un rol foarte important în anumite fenomene sociale, ca de exemplu „spectacolele” șamanice în societățile primitive. În cartea sa remarcabilă „Șamanismul și tehnica arhaică a extazului” Mircea Eliade [18] a arătat rolul șamanului în viața spirituală a comunității primitive. Un mare specialist în șamanismul siberian S. Șirokogorov menționa că fiecare element al spectacolului șamanic era o scenă, un limbaj, un mesaj. Referindu-se la stările de extaz ale șamanului, cu pierderea controlului și conștiinței, el definea „extazul – o stare conștient controlată a pierderii propriului control” («экстаз - это состояние сознательного невладения собой») [48]. M. Eliade la rândul său aduce explicații că fiecare fenomen psihic, somatic, fiecare mișcare a șamanului reprezentând un lanț integrat de fenomene psihomotorii și psihofiziologice excepționale – toate aveau o adresabilitate certă și erau exact înscrise într-un mesaj mitologico-religios perfect recepționat și bine înțeles de semenii săi, realizând în același timp o funcție sacră de comunicare cu „lumea de dincolo” [18].

Deci, SMC și posibilitățile psihofiziologice, psihomotorii asociate cu această stare erau un instrument extrem de eficace pentru a lansa anumite mesaje religioase, etice, spirituale vital necesare societății date. Altfel spus cultura era o determinantă majoră care stimula utilizarea acestor tehnici, ce declanșau anumite mecanisme psihofiziologice complexe [47].

Stările spirituale – o formă modernă social organizată a SMC. În editorialul său M. Castillo „Șase dimensiuni ale coifului Dumnezeiesc” autorul, formulând întrebarea dacă predispoziția pentru religie este una culturală sau biologică, face o analiză detaliată a publicațiilor consacrate SMC de tip religios, sau așa numitelor „stări spirituale” [9]. Rezultatele studiilor sugerează că aceste stări spirituale sunt asociate cu activarea unor rețele cerebrale ce vizează lobii frontal, parietal, și temporal. Astfel, deteriorarea acestor zone pot modifica unele dintre aceste sentimente, in-

clusiv auto-transcendentale (transcendența se referă la capacitatea de a „detașa” conștiința din corpul fizic și este un tip de experiență spirituală). Fenomenul de transcendență este comună pentru toate credințele și face parte din așa-numitele “stări religioase”. La călugărițele catolice și călugării budiști, care au fost supuși studiului cu Imageria prin Rezonanță Magnetică funcțională (IRMf) în timpul introspecției meditative s-au constatat modificări în cortexul prefrontal, cingulat, temporal și lobii parietali, și în unele arii subcorticale. Aceste modificări cerebrale variază în funcție de capacitatea profunzimii trăirii acestor stări, care sunt o formă de SMC.

4. Fenomenul meditației – fenomen bazal al tehnicilor de modificare a stărilor de conștiință. Meditația și abolirea durerii.

Meditația. Meditația cel mai des se practica în context religios, mai ales în hinduism și budism dar și în creștinism, sufism și alte curente religioase, care utilizau tehnici similare în cadrul diferitor tradiții contemplative [6]. Meditația transcendențială pare a fi cea mai des utilizată formă din spectrul abordărilor diverse. În pofida faptului că tehnicile variază destul de mult, cercetătorii menționează că toate în comun au un scop de abolire temporară a gândirii și a antrenării atenției. Trebuie de menționat că aceste două scopuri, abolirea sau chiar „oprirea” gândirii și menținerea stabilă și fixată a atenției nu sunt deloc ușor de îndeplinit. Un antrenament îndelungat poate duce la atingerea într-o măsură mai mică sau mai mare a acestor scopuri. În aspect tehnic se utilizează o mantră (un cuvânt sau o expresie repetată în tăcere), sau fixarea atenției asupra unui obiect, precum o piatră, o floare, o lumânare, o icoană. Dar totuși cea mai frecvent utilizată și comună metodă este de a urmări propria respirație cu perceperea faptului cum aerul intră și iese din organism [6]. De menționat că tehnica meditativă are o aplicabilitate foarte largă în tratamente a diferitor maladii somatice, mai ales, în care influența psihologică are o prezență certă.

Din toate stările modificate de conștiință meditația este cea mai utilizată tehnică în scopurile terapeutice, mai ales, în culturile orientale. Publicațiile numeroase, care atestă eficiența tehnicii meditative în tratamentul atât a tulburărilor legate cu stările afective, cât și în maladiile somatice, mai ales, cu o componentă psihogenă vorbesc despre faptul, că și Occidentul tot mai pe larg utilizează aceste tehnici fondate pe SMC în scopuri clinice. Această stare de transă meditativă conform ipotezei noastre [35] determină un regim funcțional special, o creare a unei noi „constelații” funcționale de structuri cerebrale, altfel spus o resetare psihofiziologică utilă, sanogenă, în scopul măririi

gradului de sincronizare și armonizare psihofiziologică. Experiența milenară, precum și cercetările recente au adus dovezi convingătoare în argumentarea meditației și a altor tehnici similare (yoga, pranayama, chi-gong) ș.a. în tratamentul diverselor maladii.

De menționat, că în procesul de tratament cu acupunctură pacienții adesea intră într-o stare de transă specială (prezintă interes faptul, că în publicațiile de rigoare „psihopunctura” este o tehnică specială), care pare să amplifice performanțele metodei, sau, poate este chiar o parte componentă a eficienței acupuncturii însăși [46].

Cele mai importante realizări în investigațiile prin IRMf în ultimii ani au fost prezentate după cum urmează: (i) persoanele cu experiență mare în meditație au avut cortexul cerebral îngroșat în porțiunile anterioare, situate în regiunea frontală-temporală, inclusiv cortexul prefrontal ventro-medial bilateral, cortexul frontal superior și mijlociu și, cortexul temporal interior în comparație cu grupul de control: (ii) persoanele cu experiență mare în meditație, comparativ cu grupul de control au avut cortexul mai subțiat în porțiunile posterioare ale creierului, în special în regiunile parietalo - occipitale, inclusiv cortexul parietal postcentral precum și inferior bilateral și cortexul cingulat posterior stâng (PCC).

În plus, grosimea cortexului frontal superior stâng adiacent cortexului motor primar la persoanele ce practică meditația a demonstrat o corelație pozitivă cu durata experienței meditative [23].

Abolirea durerii. Stările de transă sunt bine cunoscute în situațiile legate cu fenomenul durerii. Se știe că în unele triburi aborigene din America de Sud femeile nasc fără durere și, acest fenomen face parte dintr-un ritual important legat cu un anumit specific al conceptelor religioase [33]. De asemenea este bine cunoscut ritualul suspendării în cârlige. În epoca modernă utilizarea hipnozei ca o metodă de analgezie eficientă a femeilor în timpul nașterii este la fel bine cunoscută și larg mediatizată. La fel sunt frecvent prezente „spectacole” de demonstrare a lipsei totale de durere, când anumite persoane își străpung obraji, gâtul, pielea, mâinile fără a simți durerea. Dar se știe bine că aceste persoane se află într-o SMC, într-o anumită transă de meditație, care le permite aceste performanțe demonstrate publicului larg.

Abolirea durerii până la anestezie totală este un fenomen cu cea mai mare aplicabilitate în experiența clinică. În aceste cazuri rezervele cerebrale utilizate pentru abolirea sau lichidarea durerii țin, după cum se știe, de mai multe registre: mecanisme neurofiziologice, biochimice, psihofiziologice, neuromediatorice, activarea sistemelor opioide etc. Accesul la aceste mecanisme nu este posibil în starea de veghe a

conștiinței obișnuite, doar SMC permite acest acces. În prezent există numeroase publicații care relevă activarea anumitor structuri cerebrale cum este insula, hipocampusul, cuneusul și altele în realizarea fenomenului algic. Rămâne de studiat care este configurația acestor resetări ale structurilor cerebrale care determină apariția analgeziei sau diminuarea considerabilă a durerii în condițiile unei SMC.

5. Muzica – cea mai răspândită stare modificată de conștiință: aspecte neuroimagingistice

Se știe, că muzica – un fenomen, din punct de vedere neurofiziologic și psihofiziologic, insuficient elucidat și enigmatic se consideră de asemenea un factor, care poate modifica starea de conștiință. Este impresionant faptul, că numărul de structuri cerebrale implicate în perceperea și/sau compunerea muzicii este cu mult mai mare decât a structurilor, care realizează suportul neurofiziologic al limbajului și vorbirii [28]. Astfel, procesarea muzicii în creier are loc de regulă în girusul inferior frontal, cortexul orbital fronto-lateral, insula anterioară, cortexul ventrolateral premotor, anterior și girusurile temporale superioare posterioare, fisura temporală superioară și girusul supramarginal. Activarea structurilor menționate este vizualizată prin IRMf în ambele emisfere, dar diferă în dependență de vârsta subiectului și de gradul de pregătire muzicală [24]. Un aspect interesant în procesul creației muzicale este legat și de relațiile inter-emisferiale [45].

Așa exemple cunoscute, ca audierea unei poezii, poem sau privirea unor imagini, mai ales, a imaginilor dinamice (cinema, video) asociate cu muzică pot modifica esențial perceperea, amplifică și modela stările emoționale, altfel spus, subiectul poate obține o nouă înțelegere sub influența muzicii, care la rândul său, după cum s-a menționat, modifică starea de conștiință [8].

Când se menționează că un muzician pare să fie într-o “transa” în timp ce interpretează muzica, aceste observații nu sunt departe de adevăr. Dezactivarea cortexului prefrontal lateral, de asemenea, apare în SMC, cum ar fi hipnoza, meditația și, visarea cu ochii deschiși. De asemenea, în timpul plăcerii intense provocate de muzică se observă dezactivarea sistemului limbic (inhibițiile și autocenzurarea sunt deconectate) [4].

6. Încheiere

În încheiere menționăm că SMC prezintă o realitate nu doar exotică, ci tot mai frecvent conștientizată de către cercetători și medici ca o problemă neuroștiințifică cu perspective terapeutice, dar deocamdată, insuficient studiată.

În cadrul problematicii *stărilor disociative* (una din cele mai complexe SMC), lansarea conceptului de „somm-disociere”, care evocă fenomenul de „labilitate dintre somn-veghe,” – este un mare pas înainte. Labilitatea ciclului somn-veghe poate fi determinată atât de *un mecanism genetic* [26], cât și de alte cauze, inclusiv *memoria stresantă a traumei psihologice de caracter abuziv suportate în fragedă copilărie* [17]. Toate acestea aruncă o nouă lumină asupra problemei fenomenului clasic de tulburare disociativă sau de disociație isterică.

Rezultatele studiilor la capitolul „*stări spirituale*”, „*stări religioase*” sau „*transa religioasă*” au demonstrat că ele sunt asociate cu activarea unor rețele cerebrale ce vizează *lobii frontal, parietal și, temporal*. Cercetarea imagistică prin IRMf în timpul introspecției subiecților a constatat modificări în *cortexul prefrontal, cingulat, temporal și lobii parietali* și, în unele *arii subcorticale*. Aceste modificări cerebrale variază în funcție de capacitatea profunzimii acestor stări, care de asemenea sunt o formă de SMC.

În încheierea editorialului menționat mai sus a lui M. Castillo [9], autorul în contextul problemei evocate, despre predispoziția pentru religie - dacă este una culturală sau biologică - afirmă că luarea în discuție a temelor religioase sunt subiecte delicate. Autorul, pe lângă datele exhaustive neuroimagistice pe care le-a prezentat în publicația sa, face o trimitere și la o publicație din revista *Nature* (1997), menționând că „Este important să se țină cont de faptul că mulți academicieni americani au convingeri spirituale puternice. Aproximativ 40% din oamenii de știință și 7% din membrii Academiei Naționale de Științe cred într-un Dumnezeu și, aproape 40% cred în imortalitatea umană” [27].

Cele mai importante realizări ce vizează *fenomenul meditației* (cea mai studiată SMC cu excepția somnului) în investigațiile prin IRMf în ultimii ani au fost constatarea faptului că persoanele cu experiență mare în meditație au avut o grosime mai mare a *cortexului cerebral în porțiunile anterioare, situate în regiunea frontală-temporală, inclusiv cortexului prefrontal ventro-medial bilateral, cortexului frontal superior și mijlociu și, cortexului temporal interior* în comparație cu grupul de control (subiecții care nu practicau meditația). De asemenea, la persoanele cu experiență mare în meditație, comparativ cu grupul de control, s-a constatat subțierea *cortexului în porțiunile posterioare ale creierului, în special, în regiunile parieto-occipitale, inclusiv, cortexului parietal postcentral precum și inferior bilateral și, cortexului cingulat posterior stâng*. În plus, grosimea cortexului frontal superior stâng adiacent cortexului motor primar la persoanele ce practicau meditația a demonstrat

o corelație pozitivă cu durata experienței meditative [23].

Aceste rezultate avansează și largesc perspectiva rezolvării problemei clasice „organic-funcțional” – o opoziție, care pas cu pas, în multe situații își pierde din dramatismul formulării categorice paradigmatică. Conceptul de plasticitate neuronală pare să fie unul, care în multe cazuri elimină treptat dialectica de contrapunere a categoriilor *organic și funcțional*, care au dominat gândirea neurologică mai mult de un secol, încă din epoca celebrului neurolog J-M. Charcot.

Muzica, fiind una din cele mai răspândite SMC a suscitat un interes foarte mare a neuro-științei moderne. Este impresionat faptul, că numărul de structuri cerebrale implicate în perceperea și/sau compunerea muzicii este cu mult mai mare decât a structurilor, care realizează suportul neurofiziologic al limbajului și vorbirii [28]. Astfel, procesarea muzicii în creier are loc, de regulă, în *girusul inferior frontal, cortexul orbital fronto-lateral, insula anterior, cortexul ventrolateral premotor, anterior și girusurile temporale superioare posterioare, fisura temporală superioară și girusul supramarginal*. Activarea structurilor menționate este vizualizată prin IRMf în ambele emisfere, dar diferă în dependență de vârsta subiectului și de gradul de pregătire muzicală [24].

Evident, cunoașterea implicării unor anumite structuri cerebrale în realizarea fenomenului muzical explică doar parțial „miracolul” muzicii. Acest aspect complex a fost subliniat adesea în publicațiile psihologice și filozofice. Încercând să răspundă la o întrebare dificilă despre esența muzicii și având ca punct de pornire remarcabilul film “Repetiție de orchestră” a lui Fellini, Э. Буцениец [44] se interoghează și încearcă să răspundă: “Oare unde se află muzica, atunci când ea nu este interpretată? Sau chiar atunci când este interpretată: oare unde ne este ea nouă prezentată - în textul de note, în acțiunile interpreților și a dirijorului, în unele sunete sau în melodie, sau în perceperea subiectivă a ascultătorului? La această întrebare se poate răspunde, că muzica, la fel ca și alte diverse manifestări ale culturii, există în sistemul de semnificații și în procesul de generare a sensului”. Acest lucru este menționat și de O. Sacks [38], care subliniază, că pentru eventualele persoane din afara culturii noastre pământești, cea mai frumoasă melodie ar fi percepută ca niște sunete haotice, care în psihicul acestor persoane (ipotetice) nu ar provoca nimic.

Cartografia și topografia cerebrală ale structurilor implicate în diferite tipuri de SMC rămâne deocamdată o provocare științifică, o problemă ce își așteaptă rezolvarea. Soluționarea acestei probleme ar aduce nu numai o „valoare adăugată” conceptuală,

ci și una clinică terapeutică. Cercetările neuroimagingice ulterioare corelate cu fenomenologia clinică și cu investigațiile electrofiziologice (dar și cu cele psihologico-culturologice) vor oferi oportunitatea de a elucida un aspect important și intrigant al neuroștiințelor moderne, cum este suportul neurofiziologic și cel psihofiziologic al SMC, în contextul determinanței culturale.

Bibliografie

- Aderibigbe, Y. A., Bloch, R. M., & Walker, W. R. (2001). *Prevalence of depersonalization and derealization experiences in a rural population*. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 36, 63–69.
- American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR* (4th ed.). Washington, DC, American Psychiatric Press. 2000.
- Anderson C. L., Alexander P. C. *The relationship between attachment and dissociation in adult survivors of incest*. *Psychiatry: Interpersonal & Biological Processes*; 59(3) 1996. 240-254.
- Bengtsson S.L., Csikszentmihalyi M., Ullen F. *Cortical regions involved in the generation of musical structures during improvisation in pianists*. *J Cog Neurosci.*,2007;19:830–42.
- Bernstein E.M., Putnam, F.W. *Development, Reliability, and Validity of a Dissociation Scale*. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 1986, V. 174,12, pp: 707-766.
- Blackmore S. *Consciousness: a very short introduction*. Oxford Univ. Press. 2005.
- Bratan A. *Transa minora (stări modificate de conștiința insuficient conștientizate) în populația studentească*. Teză de licență, 2013, 63 p.
- Castillo M. *Listening to Music*. *AJNR Am J. Neuro-radiol* 2010, 31:1549–50.
- Castillo M. *The Sixth Dimension and God's Helmet*. *AJNR. Am J Neuroradiol*, 2011, 32:1767–70.
- Chalmers D. J. *Conscious Mind: In search of a fundamental theory*. Oxford Univ. Press. 1996.
- Chertok L. *L'hypnose entre la psychanalyse et la biologie: Le non-savoir des psy*. Odile Jacob. 2006.
- Cojocaru N. *Stări ale conștiinței (transa) în aspect neurologic și neuroimagingic. Studiu teoretic cu exemple clinice. Rolul hiperventilației*. Teză de licență, 2013, 58 p.
- Craig A. D. *How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body*. *Nature Reviews Neuroscience*, 2003, 3, 655–666.
- Craig A. D. *How do you feel—now? The anterior insula and human awareness*. *Nature Reviews Neuroscience*, 2009, 10, 59–70.
- Cvetkovic D., Cosic I. (Editors). *States of Consciousness. Experimental Insights into Meditation, Waking, Sleep and Dreams*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 2011.
- Damasio, A. *Feelings of emotion and the self*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, . 2003, 1001, 253–261.
- Dell, P. F., & O'Neil, J. A. *Dissociation and the dissociative disorders: DSM-V and beyond*. New York, NY: Routledge, 2009.
- Eliade M. *Le Chamanisme et les Techniques archaïques de l'extase*. 1974.
- Frey R. J. *Dissociative disorders*. In *The Gale Encyclopedia of Medicine*. 2nd Edition (5 Vol.). 2001.
- Groff S. *Holotropic Breathwork: A New Approach to Self-Exploration and Therapy*. Farmington Hills, MI: Gale Group. 2010.
- Hameroff S. *Consciousness, the brain and space-time geometry*. *Annals New York Academy of Sciences*, 2001; 929:74-104.
- Hameroff S.R., Woolf N.J. *Quantum consciousness: A cortical neural circuit*. Book chapter. In *Neural Basis of Consciousness*, Eds. Naoyuki Osaka, Amsterdam, John Benjamins, 2002, pp 167-200.
- Kang Do-Hyung, Hang Joon Jo, Wi Hoon Jung, et al., *The effect of meditation on brain structure: cortical thickness mapping and diffusion tensor imaging*. *SCAN* (2013) 8, 27-33.
- Koelsch S., Gunter T.C., v Cramon D.Y., et al. *Bach speaks: a cortical “language network” serves the processing of music*. *Neuroimaging* 2002;17:956–66.
- Krippner, S. *Altered states of consciousness*. In J. White (Ed.), *The highest state of consciousness*, NJ, 1972, pp. 1-5.
- Lang, K. L., Paris, J., Zweig-Frank, H., & Livesley, W. J. (1998). *Twin study of dissociative experiences*. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, 345–351.
- Larson E.L., Witham L. *Scientists are still keeping the faith*, *Nature* 1997; 386:435–36 (Cit. după Castillo M. 2011).
- Levitin D.J. *This is your brain on music. The science of a human obsession*. 2006. Penguin Group.
- Longo M.R., Haggard P. *What Is It Like to Have a Body?* *Current Directions in Psychological Science*. 2012, 21(2) pp140–145.
- Lynne S.J., Lilienfeld S. O., Merckelbach H. et al., *Maastricht University Dissociation and Dissociative Disorders: Challenging Conventional Wisdom*. *Current Directions in Psychological Science* 2012 21: 21(1) 48–53.
- Maldonado J. R., Butler L. D., Spiegel D. 2002. *Treatments for dissociative disorders*. In *A Guide To Treatments That Work*. 2nd Edition. New York: Oxford University Press. 2002.
- Marchetti R. L., Kurciant D., Neto J. G., et al. *Psychiatric diagnoses of patients with psychogenic non-epileptic seizures*. *Seizure*. 17. 2008. 247—253.
- Melzack R. *The puzzle of pain*. Basic Books. 1973.
- Moldovanu I., Vovc V. *A possible paradigm of functional neurology*. *Functional Neurology*. 13(4). 1998. 305-310.
- Moldovanu I., Vovc V. „Resetarea” psihofiziologică supranormală - fenomen indus de starea modificată de conștiință: o nouă ipoteză a neurologiei funcționale. În. *Materialele Congresului VII al fiziologilor din Republica Moldova*. Fiziologia și Sănătatea. Chișinău, 2012, pp.115 –128.

36. Moldovanu I., Vovc V., Odobescu S. *Utilizarea metodei de reeducare vegetativă prin biofeedback respirator în tratamentul tulburărilor vegetative suprasegmentare paroxismale*. In: Analele științifice ale USMF. Vol.3. 2000. 75-79.
37. Pekala, R. J. *Quantifying consciousness: An empirical approach*. New York: Plenum Press. 1991.
38. Sacks O. *Musicophilia: Tales of Music and the Brain. (Revised and Expanded Edition)*, 2007.
- 39 Sargant W. *The mind possessed: a physiology of possession, mysticism, and faith healing*. London: Heinemann. 1973.
40. Simeon D., Guralnik O., Schmeidler J. *Development of a depersonalization severity scale*. Journal of Traumatic Stress. 14(2). 2001. 341-349.
41. Spitzer C., Spelsberg B., Grabe H-J., Mundt B., Freyberger H.G. *Dissociative experiences and psychopathology in conversion disorders*. Journal of Psychosomatic Research. 46(3). 1999. 291-294.
42. Tart C.T. *States of consciousness and state-specific sciences*. Science. 176. 1972. 1203-1210.
43. Vaitl D., Gruzelier J., Jamieson G. A., et al. *Psychobiology of Altered States of Consciousness*. Psychological Bulletin. 131(1). 2005. 98-127.
44. Буцениец Э. А. *«Искусство и онтология несуществующего» в социальной философии Т. Адорно*. В книге: Проблемы онтологии в современной буржуазной философии. Рига: “Зинатне”, 1988. стр. 195.
45. Вейн А.М., Молдовану И.В. *Специфика межполушарного взаимодействия в процессах творчества. Принцип метафоры*. В книге «Логика. Интуиция. Творчество». Москва: изд-во «Наука». 1987, с. 54-64.
46. Лакуста В.Н. *Традиционная клиническая акупунктура*. Кишинев. 2001.
47. Молдовану И.В. *Культурологические модели регуляции функции дыхания и некоторые перспективы психосоматики*. В книге: Телесность человека: междисциплинарные исследования. М. 1991. с. 144-148.
48. Широкогоров С.М. 1919, цит по Басилов В.Н. *Избранники духов*, М.: Изд. полит. литературы, 1984.

NEUROLOGIE

CAZ CLINIC: HIDROCEFALIA POSTTRAUMATICĂ ȘI INFLUENȚA ACESTEIA ASUPRA STĂRII DE CONȘTIENȚĂ

Gavriliuc Mihai^{1,2} – dr. hab. în medicină, profesor universitar,

Odainic Olesea² – dr. în medicină,

Manole Elena^{1,2} – dr. în medicină, conferențiar universitar,

Costru-Tașnic Elena³ – medic-rezident,

Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”¹,

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie²,

Specialitatea Neurologie și Neurologie Pediatrică, USMF Nicolae Testemițanu³

e-mail: elenacostu@gmail.com, tel. +37368176676 (mob.)

Rezumat

Hidrocefalia este o complicație comună în caz de traumatism craniocerebral sever, cu impact negativ asupra procesului de recuperare neurologică a pacienților afectați. În articolul dat prezentăm cazul unui bărbat în vârstă de 29 de ani, care, după un traumatism craniocerebral sever, dezvoltă stare vegetativă persistentă, complicată de hidrocefalie posttraumatică.

Cuvinte-cheie: traumatism craniocerebral sever, stare vegetativă, hidrocefalie posttraumatică

Summary: Case report: posttraumatic hydrocephalus and its influence on consciousness

Hydrocephalus is a common complication in severe head trauma. It represents a negative predictor factor for the neurological recovery process of the patients. In this article we present the case of a 29 years old man, who develops a post-head injury persistent vegetative state, complicated by posttraumatic hydrocephalus.

Keywords: severe head trauma, vegetative state, posttraumatic hydrocephalus

Резюме: Клинический случай: посттравматическая гидроцефалия и её влияние на сознание

Гидроцефалия является частым осложнением в случаи тяжелой травмы головы, имея отрицательное влияние на процесс неврологического восстановления пациентов. В данной статье представлен случай 29-летнего мужчины, у которого после тяжелой черепно-мозговой травмы, развилась постоянное вегетативное состояние, осложненное посттравматической гидроцефалией.

Ключевые слова: тяжелая травма головы, вегетативное состояние, посттравматическая гидроцефалия

Introducere

Traumatismele craniocerebrale (TCC) severe sunt inevitabil însoțite de tulburări importante ale stării de conștiență, gravitatea acestora fiind invers proporțională punctajului acumulat conform GCS (Glasgow Coma Scale). Instalarea stării de comă este o etapă evolutivă intermediară, cu dinamică variabilă, unul din scenariile evolutive fiind dezvoltarea statutului vegetativ. Starea vegetativă (SV) reprezintă o entitate clinică caracterizată prin lipsa orientării în spațiu, timp și propria persoană, cu prezervarea ciclurilor veghe-somn și a funcțiilor vegetative [8]. Incidența prin SV este de 0,5 – 2 cazuri la 100.000 populație/an. Până la o treime din cazuri sunt de etiologie traumatică, iar 2/3 din cazuri de etiologie non-traumatică [5]. Pronosticul pacienților cu SV depinde de numeroși factori, cei mai relevanți fiind: 1. Durata aflării în

SV - șansa de restabilire a independenței funcționale la 1 an de la leziunea cerebrală scade de la 18% (la 1 lună aflare în SV), la 12% (3 luni) și 3% (6 luni), iar rata de restabilire a conștienței la 1 an de la leziune, scade de la 42%, la 27 și, respectiv, 12%; 2. Vârsta - rata restabilirii independenței funcționale la 1 an scade de la 21% la pacienții cu vârsta mai mică de 20 de ani, la 9% pentru pacienții cu vârsta de 20-39 de ani, până la 0% pentru persoanele mai mari de 40 de ani; 3. Tipul leziunii cerebrale - leziunile traumatice au pronostic mai bun decât cele non-traumatice, ori restabilirea independenței funcționale diferă în cele 2 mari grupuri etiologice de la 24% la 4%, iar restabilirea stării de conștiență de la 52% la 13% [7]. Prezența complicațiilor posttraumatice poate masca evoluția clinică reală a pacienților în SV. În circa 37-43% din cazuri, pacienții ce dezvoltă

tă complicații posttraumatice, sunt diagnosticați în mod eronat drept a fi în SV [2,3].

Material și metode

Prezentăm următorul caz clinic - Pacientul R., 29 de ani, fiind implicat într-un grav accident rutier în luna februarie 2010, cu dezvoltarea unui TCC sever și a numeroase traumatisme asociate, este internat în salonul de terapie intensivă în stare de comă gradul II-III (5-6 puncte GCS). La momentul internării starea generală a pacientului era extrem de gravă, contactul verbal lipsea. Pacientul reacționa la stimuli dureroși prin mișcări de flexie în toate membrele. Examenul neurologic obiectiv evidențiază: pupile miotice, anizocorie D<S, fotoreactivitate absentă. Reflexe corneene absente. Reflexe osteotendinoase abolite bilateral. Hipotonus generalizat. La 2 săptămâni din momentul accidentului, pacientul deschide spontan ochii, dar nu fixează privirea asupra obiectelor sau persoanelor, contactul verbal și mișcările în membre rămân a fi absente, apare respirația spontană prin canula traheostomică, se atestă prezența ciclurilor de veghe-somn. Starea de conștiență a pacientului este apreciată drept stare vegetativă.

La 8 luni distanță de la accident se observă apariția unor reacții emoționale corespunzătoare stimulilor aplicați. La efectuarea unui examen tomografic computerizat (TC) cerebral repetat se constată dezvoltarea unei hidrocefalii posttraumatice (HPT) tetraventriculare severe. Este efectuată șuntarea ventriculo-peritoneală, după care, la a 2-3-a zi postoperator, pacientul devine conștient, pronunță cuvinte neinteligibile, prezintă reacții emoționale la adresare, arătarea pozelor, iar la a 4-a zi pronunță deja cuvinte simple („da”, „nu”, „mulțumesc”). Ulterior la pacient apar mișcările în membre, este posibil contactul verbal productiv (comunicare prin fraze scurte), succese confirmate de TC cerebrală repetată cu evoluție pozitivă (*Hidrocefalie în regresie ușoară, fără semne de edem*). Pe durata următorilor 2 ani (până în luna decembrie 2012), pacientul urmează numeroase cure de reabilitare fizică și cognitivă (kinetoterapie, terapie ocupațională, terapie logopedică ș.a.), cu progrese marcabile până în aprilie 2012, cu instalarea unui platou evolutiv pe durata următoarelor luni, dar cu dinamică imagistică pozitivă (involuția hidrocefaliei) până în decembrie 2012, când la efectuarea unei rezonanțe magnetice nucleare cerebrale de control se constată reinstalarea hidrocefaliei non-obstructive (creșterea evidentă a volumului lichidului cefalo-rahidian, asociată cu creșterea vitezei de circulație la nivelul sistemului ventricular și a cisternelor cerebrale). A fost stabilit diagnosticul clinic de: Consecințele unui TCC grav. Status vegetativ (februarie - octombrie 2010). Stare după șuntarea ventriculo-peritoneală. Insuficiență

ență piramidală pe dreapta, tulburări extrapiramidale, dereglări ale echilibrului, afectarea nervilor cranieni (II, VI, VII, VIII), tulburare cognitivă moderată.

Pornind de la persistența dependenței funcționale a pacientului în desfășurarea activităților zilnice, a evoluției procesului de recuperare fără dinamică semnificativă pe durata ultimului an de zile, cât și a necesității unei cure de reabilitare cognitivă complexe, s-a recomandat consultarea și evaluarea pacientului într-un centru neurologic de referință internațional, pentru aprecierea tacticii ulterioare de tratament.

Discuții

HPT este o complicație frecventă dezvoltată la pacienții în SV (până la 77%) [3,6]. Conform datelor bibliografice, incidența prin HPT este de aproximativ 2-8% la pacienții cu ≤ 8 puncte conform GCS, dezvoltându-se în primul an după TCC (mai frecvent la 3-8 săptămâni posttraumatic), cazul prezentat mai sus încadrându-se în parametrii statistici enumerați, dat fiind punctajul de 5-6 puncte GCS la internare și dezvoltarea HPT la circa 8 luni de la TCC [4].

Din punct de vedere clinic, HPT corelează cu tulburări ale conștienței și/sau lipsa ameliorării clinice în dinamică/simptome atipice/comă prelungită. În cazul pacientului prezentat putem presupune că dezvoltarea HPT a determinat lipsa ameliorării clinice precoce, aceasta survenind abia la 8 luni post-TCC. În același context, menționăm mai sus că în 37-43% din cazuri de SV, pacienții dezvoltă complicații posttraumatice, fiind diagnosticați în mod eronat drept ar fi în SV, iar starea de conștiență minimă (SCM) este diagnosticată eronat drept SV în aproximativ 40% din cazuri [1, 2]. Apariția reacțiilor emoționale la pacientul din cazul expus mai sus, la 8 luni de la TCC, pe fondal de HPT diagnosticată ulterior acestor reacții, ar putea servi drept indicator al tranziției pacientului de la SV la SCM. Este de menționat faptul că rata ameliorării stării pacienților cu HPT după șuntare ventriculo-peritoneală se repartizează astfel: 45-50% recuperare majoră; 18-20% recuperare minimă, pacientul prezentat incluzându-se în prima categorie [3, 4, 6].

Concluzii

1. Dezvoltarea hidrocefaliei posttraumatice are un impact negativ asupra procesului de recuperare neurologică a pacienților cu dereglări ale stării de conștiență;

2. Restabilirea independenței funcționale și a stării de conștiență la pacienții cu stare vegetativă posttraumatic craniocerebral este invers proporțională cu vârsta pacientului și durata aflării în status vegetativ.

3. Pacienții în stare vegetativă necesită o monitorizare detaliată și susținută în timp, dat fiind diagnos-

ticul diferențial dificil cu starea de conștiență minimă la pacienții cu și complicații multiple.

Bibliografie

1. Andrews K., Murphy L., Munday C., Littlewood C. *Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit*, Brit Med J, 1996; 313:13-16.
2. Childs N., Mercer W., Childs H., *Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state*, Neurology, 1993; 43:1465-7.
3. Denes Z., Barsi P., Szel I., Boros E., Fazekas G., *Complication during postacute rehabilitation: patients with posttraumatic hydrocephalus*. Int J Rehabil Res. 2011; 34(3):222-6.
4. Desiderio R. et.al. *Post-Traumatic Hydrocephalus in Severe Head Injury Series of 22 Cases*, Panarabneurosurgery.org, 2000, vol.4, N2.
5. Jannett B. *Vegetative state* J Neurol Neurosurg Psychiatry, JNNP, 2002; 73:355-7.
6. Jong Y., Chul H., Kum W., Soon K., Jhin S., *Hydrocephalus in Persistent Vegetative State*, J Kor Neurotraumatol Soc, 2006, 2(2):101-6.
7. Monti M., Laureys S., Owen A., *The vegetative state*, BMJ, 2010; 341-5.
8. The Multi-Society Task Force on PVS. *Medical aspects of the persistent vegetative state (2)*. N Engl J Med 1994; 330:1572-9.

REACTIVITATEA CARDIOVASCULARĂ LA PACIENȚII CU MIGRENĂ CRONICĂ: INFLUENȚA VÂRSTEI ȘI PROCESULUI DE CRONICIZARE

Moldovanu Ion² – d.h.ș.m., prof. univ.,

Grosu Oxana¹ – cerc. șt. stagiar,

Odobescu Stela¹ – d.h.ș.m., conf. cerc.,

Corcea Galina² – șef secție,

Rotaru Lilia¹ – d.h.ș.m., cerc. șt.,

Crețu Anatol³ – medic funcționalist,

¹Cercetător științific stagiar Laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

³Centrul Diagnostic Republican, secția diagnostic funcțional

nicolenco.oxana@gmail.com, tel: 079562814

Rezumat

Variabilitatea ritmului cardiac (VRC) este o metodă statistico-matematică utilizată în evaluarea reactivității cardiovasculare, stratificarea riscului cardiovascular și poate fi un factor predictiv independent al mortalității. Studii unice abordează VRC în populația pacienților migrenosi pentru a evalua controlul vegetativ, fiind utilizată preponderent metoda de măsurare de scurtă durată (5 min) și mai puțin analiza de lungă durată (Holter pentru 24 de ore).

Cuvinte-cheie: Migrenă cronică, cronicizarea migrenei, reactivitatea cardiovasculară

Summary: Cardiovascular reactivity in chronic migraine patients: influence of age and chronification process

Heart rate variability (HRV) is a statistical method used to evaluate autonomic influence over cardiovascular activity, cardiovascular risk factors and could predict mortality. Few studies in the migraine patients evaluate autonomic control using HRV as a short term measurement and not long term analysis (Holter over 24 hours).

Keywords: Chronic migraine, chronification of migraine, cardiovascular reactivity

Резюме: Кардиоваскулярная реактивность у больных с хронической мигренью: результат старения и хронификации

Анализ вариабельности сердечного ритма (BCP) это статистически-математический метод изучения влияния вегетативной нервной системы на кардиоваскулярную функцию, измерение кардиоваскулярных факторов риска и является независимым маркером для предсказания смертности. Очень мало исследований использовали BCP у пациентов с мигренью, больше использовались кратковременные (“короткие”) методы исследования, чем долговременные (“длинные”) записи как при 24 часовом мониторинговании электрокардиограммы (холтеровском мониторинговании).

Ключевые слова: Хроническая мигрень, хронизация мигрени, сердечно-сосудистая реактивность

Introducere: Variabilitatea ritmului cardiac (VRC) este o metodă statistico-matematică utilizată în evaluarea controlului autonom (vegetativ) asupra sistemului cardiovascular, stratificarea riscului cardiovascular și poate fi un factor predictiv independent al mortalității cardiovasculare. Primele descrieri ale metodei vin din anul 1773 când Hales în cartea sa „Haemastatics” descrie perioada de timp dintre contracții pe electrocardiogramă. Recunoaște variația primară (între contactii, frecvență joasă), secundară (asociată cu respirația), terțiară (variații lente pe minută, de frecvență joasă), variații circadiene (noapte/zi, frecvență foarte joasă). În anul 1965 Hon și Lee au observat că în timpul stresului fetal au loc modificarea lungimii intervalului dintre două contracții cardiace (R-R interval) [1]. Sayers și aut., (1973) au atras atenția asupra existenței variațiilor în intervalele dintre contracțiile cardiace iar în 1977 a demonstrat asocierea riscului crescut de mortalitate postinfarct la cei cu VRC redusă [1]. Akselrod a introdus analiza spectrală pentru a cuantifica controlul cardiovascular iar Madwed și Cohen (1991) au sugerat că combinarea analizei variabilității ritmului cardiac și a tensiunii arteriale elucidează mai clar influența vegetativă asupra sistemului cardiovascular. Variabilitatea ritmului cardiac reprezintă fluctuații ale lungimii intervalelor R-R ce provin de la generator autonom (vegetativ) de ritm numit oscilator intrinsec și este un marker non-invaziv electrocardiografic ce reflectă activitatea SNV (simpatică și parasimpatică) asupra nodului sinusal. VRC este o metodă de evaluare a stării sistemelor reglatorii ale organismului, în special SNV. În URSS această metodă a fost implementată din anii '60 ai secolului trecut. VRC este privită ca rezultatul activării diferitor mecanisme reglatorii ce mențin homeostaza cardiovasculară [2].

Studii recente au demonstrat asocierea dintre depresie și VRC scăzută la pacienții după infarct de miocard [3, 4]. Pacienții în vârstă ce suferă de episod depresiv major au VRC redusă [5]. De asemenea a fost demonstrată o relație inversă dintre depresie și VRC la pacienții cardiaci deși studiul efectuat de Gehi și col. (2005) nu a găsit această asociație la 873 de pacienți cu boala coronariană [4, 6]. Totuși, s-a presupus că anxietatea mai mult ca depresia influențează negativ modularea cardiacă vagală la pacienții după IMA [7]. În ultimele decenii a fost recunoscută o relație dintre sistemul nervos autonom și mortalitatea cardiovasculară [8]. Datele experimentale a asocierii dintre predispunerea către aritmii și influența simpatică crescută sau influența vagală scăzută au spulberat eforturile de dezvoltare a unui marker autonom cantitativ. VRC ar putea fi un astfel de marker. Influența parasimpatică este

mediată de nervul vag. Deci, în așa condiții tonusul vagal este prevalent și variația perioadelor cardiace este dependentă de modularea vagală. Activitatea vagală și simpatică interacționează constant. Activitatea vagală este partea componentă a parametrului HF, observată în cercetări clinice și experimentale cu așa manevre ca: stimularea electrică a nervului vag, blocada receptorilor muscarinici și vagotomie [9, 10]. Mai controversată este interpretarea parametrului LF, care este considerat de unii markeri ai modulării simpatică și de alții un parametru ce include influențe vagale și simpatică [9, 10]. Această discrepanță este datorată faptului că în anumite condiții asociate cu activarea simpatică a fost observată scăderea puterii totale a componentului LF. Analiza spectrală a înregistrărilor de 24 de ore a demonstrat că la subiecții sănătoși LF și HF, exprimate în unități standardizate suportă variații circadiene și fluctuații reciproce, cu creșterea și prevalarea valorilor LF ziua și, HF noaptea [10, 11]. La înregistrările de lungă durată HF și LF constituie 5% din puterea totală iar celelalte 95% sunt atribuite componentelor ULF și VLF deși corelațiile fiziologice ale lor sunt puțin cunoscute. LF și HF pot crește în diferite condiții. LF la tilt-test, poziție verticală, stres mental, exerciții moderate la subiecți sănătoși și la HTA moderată, activitate fizică iar HF - la respirație controlată, stimulare cu rece și stimuli rotatori [10].

Măsurarea VRC pot fi evaluate prin mai multe metode, cea mai simplă este time domaine. În această metodă ritmul cardiac sau intervalele dintre două contracții succesive (NN interval) la orice moment sunt evaluate: media intervalelor NN, media FCC, diferența dintre intervalul NN cel mai lung și cel mai scurt, diferența dintre FCC ziua și noaptea. Alte metode sunt variații ale FCC la respirație, tilt-test, manevra valsava, infuzie de fenilefrină. Dacă înregistrarea este destul de lungă, atunci pot fi aplicate metode statistice de analiză: deviația standard al intervalelor NN (SDNN) ce este rădăcina pătrată a varianței. Deoarece varianța este matematic egală cu puterea totală a analizei spectrale, deci, SDNN reflectă toate componentele ciclice responsabile de variabilitate în timpul înregistrării.

VRC crescută este un semn de adaptare bună la factori de stres ce este caracteristic unui organism sănătos cu mecanisme vegetative eficiente. Contrar, VRC scăzută este un indicator al adaptării SNV anormal sau inadecvat la factori de stres [12]. Parametrii SDNN, SDANN și SDNN index pot fi obținute de la înregistrarea de lungă durată și reprezintă activitatea simpatică și parasimpatică, dar nu pot permite diferențierea dintre creșterea tonusului simpatic sau descreșterea celui parasimpatic, rMSSD și pNN50 – reprezintă activitatea parasimpatică deoarece sunt de

terminate de la analiza intervalelor RR adiacente [12, 13]. HF - corespunde cu fluctuațiile respiratorii și este un indicator al influenței vagale asupra cordului.

LF- este rezultatul acțiunii concomitente ale simpaticului și parasimpaticului cu predominarea celui simpatic. VLF și ULF sunt slab corelate fiziologic dar se presupune că reprezintă influența sistemului renină-angiotensină-aldosteron, termoreglare și tonusul vasomotor. L/F ratio reprezintă balanța simpato-vagală [14]. VRC este utilizat pentru evaluarea în diferite patologii – patologie coronară, cardiomiopatie, hipertensiune arterială, infarct de miocard [15], moarte subită [16], diabet [17], accident vascular cerebral [18], boala Alzheimer, leucemie [19], apnee de somn [20], epilepsie [21], cefalee [22]. În patologii ca hipertensiune arterială, infarctul de miocard, ateroscleroza vaselor mari, indicii VRC sunt reduși în special SDNN, RMSSD, pNN50, HF, LF, LF/HF posibil datorită hiperactivității simpatică [23]. În medicina sportivă este utilizată metoda VRC pentru a studia adaptarea la stres și exerciții [23-25]. Indicii VRC sunt modificați cu vârsta, s-a observat că îmbătrânirea produce scăderea influenței vagale și, respectiv creșterea celei simpatică, deci, cu vârsta scade VRC mai pronunțat la femei însă exercițiul fizic poate încetini acest proces. S-a presupus că scăderea nivelului de hormoni în timpul menopauzei poate fi responsabil de scăderea VRC la femei [26], dar s-a demonstrat influență vagală crescută și simpatică scăzută la femei comparativ cu bărbații de aceeași vârstă ceea, ce sugerează că nu doar nivelul de hormoni este responsabil de modificare VRC cu vârsta [27]. În populația pacienților migrenoși sunt cunoscute puține studii ce au utilizat VRC fiind utilizate preponderent alte metode de examinare a sistemului nervos vegetativ: microneurografia musculară, teste senzitive cantitative etc.

Scopul studiului:

- Analiza controlului vegetativ asupra sistemului cardiovascular prin utilizarea metodei de analiză a variabilității ritmului cardiovascular.
- Evaluarea posibilelor influențe a procesului de cronicizare și îmbătrânire asupra reactivității cardiovasculare.

Material și metode: În studiu au fost incluși 65 de pacienți cu migrenă cronică și episodică ce se prezentau în cadrul Centrului de Cefalee al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie. Diagnosticul de migrenă a fost stabilit în conformitate cu criteriile Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalagice, ediția a II-a, revizuită, elaborată de Societatea Internațională de Cefalee [28]. Pentru diagnosticul de migrenă cronică s-au utilizat criteriile modificate a Clasificării ce stabilește frecvența de 15 zile pe lună cu cefalee ultimele 3 luni, dintre care minimum 8 zile pe lună cu

cefalee cu trăsături tipic migrenoase, fără abuz medicamentos. Conform criteriilor de includere în studiu au fost înrolați 40 de pacienți cu migrenă cronică și 20 de pacienți cu migrenă episodică. Toți pacienții au fost examinați neurologic, aplicate chestionare pentru evaluarea cefaleei, anxietății și depresiei, au efectuat monitorizarea Holter ambulatorie ECG și tensiune arterială pentru 24 de ore unde a fost analizată variabilitatea ritmului cardiac. Au fost analizați parametrii de timp (time domain): VAR, CBBP, avNN, SDNN, RRNN, SDANN, SDNN index, RMSSD and pNN50% și parametrii de frecvență (frequency domain): LF, HF and VLF a variabilității ritmului cardiac conform indicațiilor elaborate în ghidul comun al Societății Europene de Cardiologie și Asociației Nord Americane de Electrofiziologie [1].

Criterii de includere:

- cefalee primară tip migrenă (episodică, cronică)
- vârsta 18-60 de ani
- cooperanți

Criterii de excludere:

- alte tipuri de cefalee primară și/sau secundară
- abuz medicamentos
- vârsta: < 18 > 60 de ani
- comorbidități: HTA, DZ, IMA, patol. tiroidiene etc.
- Necooperanți.

Au fost evaluați următorii parametri:

• **Parametrii de timp (time domain): SDNN** - reprezintă deviația standard a tuturor intervalelor RR normale; **SDNN-i (index)** - media deviațiilor standard a tuturor intervalelor NN pe segmente de 5 min. pentru întreaga înregistrare ce reflectă variabilitatea ciclurilor cardiace cu durata mai mică de 5 minute; **SDANN (ms)** - deviația standard a mediei intervalelor NN pe segmente de 5 min din întreaga înregistrare; **RMMSD** - rădăcina medie pătratică a diferențelor succesive dintre bătăile normale; **NN50** - Numărul perechilor de intervale NN adiacente care diferă mai mult de 50 ms; **pNN50%** - Numărul NN50 împărțit la totalitatea intervalelor NN.

• **Parametrii de frecvență: VLF** (very low frequency) – cu unde cuprinse între 0.003-0.04 Hz - componentă spectrală, de frecvență foarte joasă ce reflectă efectul metabolic; **LF** (low frequency) – cu unde cuprinse între 0.04-0.15 Hz - componenta spectrală de frecvență joasă (reflectă influența simpatică asupra ritmului cardiac și parasimpatică); **HF** (high frequency) - cu unde cuprinse între 0.15-0.4 Hz - componenta spectrală de frecvență înaltă (reflectă preponderent nivelul aritmiei respiratorii și influența

parasimpaticului asupra ritmului cardiac); **Raportul LF/HF** - echilibrului simpato-vagal.

Toți parametrii au fost calculați pentru perioada de zi, de noapte și media diurnă. Pe perioada monitorizării pacienții au fost rugați să nu administreze medicamente, să nu consume alcool, cafea, băuturi energizante. Pacienții au fost instruiți să efectueze efort fizic, să înregistreze perioada de somn și alte senzații ce puteau apărea pe perioada monitorizării. Convențional este considerată variabilitatea ritmului cardiac redusă sever dacă SDNN < 50 ms și HRV index < 15 și variabilitatea ritmului cardiac redusă moderat: SDNN <100 ms, HRV index < 20. Datele obținute au fost analizate statistic cu programul SPPS Windows software cu ajutorul metodei chi-square și evaluate diferențele dintre grupe cu ajutorul t- student-test. La prima etapă pacienții au fost separați pe grupe conform criteriilor de includere migrenă cronică versus migrenă episodică, apoi au fost stratificați conform categoriilor de vârstă cu intervalul de 10 ani (20-30 de ani, 30-40 de ani, 40-50, 50-60 de ani). Din motivul numărului insuficient în categoriile 20-30 de ani, 30-40 de ani au fost efectuate analizele statistice doar în categoriile 40-50 de ani și 50-60 de ani atât în grupul migrenă cronică, cât și migrenă episodică.

Parametrii	MC= 40 p	ME=25p
Vârstă	47,7±11,29	47,6±12,66
AR	31,28±18,67	29,12±16,97
AP	40,56±23,62	40±21,84
Depresia	8,76±8,20	7,29±6,72
FCCz	81,02±9,65	80,84±10,09
FCCn	61,22±8,37	61,96±7,24
TASz	127,05±13,44	129,2±17,45
TASn	115±15,79	114,44±15,67
TADz	77,62±10,05	80,24±13,43
TADn	66,42±11,25	67,56±13,91

Rezultate: Analiza grupelor de pacienți incluși în studiu nu a relevat diferențe statistice semnificative după parametrul vârsta medie fiind 47.7±11.29 ani în grupul migrenă cronică și 47.6±12.6 ani în grupul migrenă episodică, deci grupele sunt omogene după acest criteriu și pot fi comparabile fără ajustare statistică. Alte caracteristici generale ale grupelor sunt prezentate în tab. 1.

Pentru prima etapă a fost efectuată analiza statistică a tuturor parametrilor analizei de variabilitate a ritmului cardiac între grupele inițiale, adică 45 de pacienți cu migrenă cronică (MC) versus 20 de pacienți cu migrenă episodică (ME). Au fost determinate diferențe statistice semnificative pentru trei parametri: indicele total de variabilitate (VAR) pentru perioada de noapte (946.8±433.4 MC vs. 785.6±214.4 ME,

p=0.004), SDNN index ce reflectă variabilitatea ciclurilor cardiace mai scurte de 5 minute (53,1±17.8 MC vs. 45.7±8.6 ME, p= 0.02) și VLF - unde de frecvență foarte joasă (2013.05±1151.5 MC vs. 1567.32±526.6 ME, p=0.03).

Deci, la compararea grupului migrenă cronică cu grupul migrenă episodică s-au prezentat valori crescute statistic semnificativ conform 2 parametri de variabilitate totală (VARn, SDNNindex) și o componentă parasimpatică (VLF) tab. 2.

Parametrii VRC	MC N=40	ME N=25
Mean age	47.7±11.29	47.6±12.66
VAR	1296.8±512.69	1450.48±859.30
VAR n	946.85±433.4	785.68±214.4*
SDNN	161.7±43.14	150.88±22.73
SDNN index	53.15±17.81	45.72±8.69*
LF	920.7±662.43	913.56±622.78
HF	352.15±315.95	361.88±371.90
VLF	2013.05±1151.55	1567.32±526.69*
CBBP	1064.35±355.69	1135.8±401.87

La etapa a II-a pacienții au fost divizați conform categoriilor de vârstă și comparați între ei pentru a face posibilă analiza influenței procesului de cronizare asupra variabilității ritmului cardiac la acești pacienți. Au fost analizate categoriile de vârstă unde au fost suficienți pacienți pentru rezultatele statistice concludente, astfel, în categoria de 40-50 de ani au fost incluși 10 pacienți cu migrenă cronică și 10 pacienți cu migrenă episodică, iar în categoria 50-60 de ani au fost analizați 15 pacienți cu migrenă cronică și 10 pacienți cu migrenă episodică.

Analiza primei categorii de vârstă (40-50 de ani) a demonstrat că pacienții cu migrenă episodică au prezentat valori crescute statistic semnificativ pentru parametrul ritm cardiac (tahicardie) (84.8±8.6 b/min ME vs. 77.5± 7.9 b/min MC, p= 0.033), iar pacienții cu migrenă cronică au prezentat valori crescute semnificativ statistic pentru parametrii avNN (837.6±93.7 MC vs. 787.0±78.3 ME, p=0.04), SDNN index (60.1±15.0 MC vs. 45.8±5.63 ME, p=0.005) și VLF (2724.4±1449.1 MC vs. 1618.2±509.9 ME, p= 0.01). Deci în această categorie de vârstă pacienții cu migrenă episodică au prezentat tahicardie, iar cu migrenă cronică au prezentat doi parametri crescuți de variabilitate totală și un parametru parasimpatic.

Parametrii VRC	MC N=10	ME N=10
Mean age	45.8±3.25	45.6±3.9
VAR	1177.2±323.38	1299.9±736.83
avNN med	857.6±93.57	787±78.31*

SDNN	169.2±44.95	148.3±14.27
SDNN	60.1±15.08	45.8±5.63*
LF	1079.6±731.82	877.4±402.31
HF	325.9±268.27	316.4±211.48
VLF	2724.4±1449.52	1618.2±509.96*
CBBP	1046.7±279.93	1198.1±326.19

Analiza categoriei de vârstă 50-60 de ani au determinat valori crescute în grupul migrenă cronică a parametrului HF ce reflectă preponderent nivelul aritmiei respiratorii și influența parasimpaticului asupra ritmului cardiac (30.6±13.1 MC vs. 19.7±11.9 ME, $p=0.03$). Deci, în această categorie de vârstă doar influența parasimpaticului este statistic semnificativă.

Parametrii VRC	MC N=15	ME N=10
Mean age	53.6±2.69	55.28±2.05
VAR	1220.93±566.20	1273.85±557.04
SDNN	154.33±28.58	160.71±36.49
SDNN index	35.6±15.31	28.71±13.52
LF	654.6±441.86	1025.42±950.32
nHFmed	30.66±13.16	19.71±11.19*
VLF	1711.66±636.56	2000.42±834.58
CBBP	1016.06±261.14	889.57±31260

Etapa a 3-a a analizei efectuate a fost menită studiului influenței parametrului de vârstă asupra VRC în ambele grupe de cercetare, deci au fost comparați parametrii variabilității ritmului cardiac a subgrupului de vârstă 40-50 de ani migrenă episodică versus subgrupul de vârstă 50-60 de ani migrenă episodică și respectiv, 40-50 de ani 50-60 de ani migrenă cronică.

Analizând grupul cu migrenă episodică (ME 40-50 de ani vs. ME 50-60 de ani) s-a determinat că categoria de vârstă 40-50 de ani prezintă valoare crescută, doar pe un singur parametru CBBP ce reflectă variabilitatea totală a ritmului cardiac (1198.1±326.19 ME 40-50 de ani vs. 889.57±312.60 ME 50-60 de ani, $p<0.05$). Deci, în grupul cu migrenă episodică categoria de vârstă mai tânără prezintă variabilitatea ritmului cardiac mai crescută.

Parametrii VRC	ME 40-50 de ani	ME 50-60 de ani
VAR	1299.9±736.83	1273.85±557.04
SDNN	148.3±14.27	160.71±36.49
SDNN	49.7±6.09	47.42±12.10
avNN med	787±78.31	821.14±52.64*
LF	877.4±402.31	1025.42±950.32
HF	316.4±211.48	214.57±140.41
VLF	2059.8±787.02	2000.42±834.58
CBBP	1198.1±326.19	889.57±312.60*

Analizând în grupul cu migrenă cronică pe categoriile de vârstă 40-50 de ani, versus 50-60 de ani s-a determinat diferențe statistic semnificative. În subgrupul MC 40-50 ani s-au prezentat valori crescute pentru parametrii SDNN index (58.1±14.95, MC40-50 ani vs. 45.93±9.77 MC 50-60 ani, $p<0.05$), LF (1079.6±731.82 MC 40-50 ani vs. 654.6±441.86 MC 50-60 ani, $p<0.05$), pNN 50% (5.8±5.39 MC 40-50 ani vs. 2.6±3.45 MC 50-60 ani, $p<0.05$), VLF (2817.8±1463.16 MC 40-50 ani vs. 1711.66±636.56 MC 50-60 ani, $p<0.05$) și valoare scăzută pentru parametrul nHF med. (22.9±6.06 MC 40-50 ani vs. 30.66±13.16 MC 50-60 ani, $p<0.05$). Deci, analiza acestui grup de pacienți cu migrenă cronică subdivizați după categorii de vârstă a arătat că odată cu îmbătrânirea are loc creșterea valorii unui parametru de influență parasimpatică pe timp de noapte și, scăderea parametrilor de variabilitate totală a ritmului cardiac, influență simpatică și parasimpatică.

Parametrii VRC	MC 40-50 de ani	MC 50-60 de ani
nHF med	22.9±6.06	30.66±13.16*
VAR	1177.2±323.38	1220.93±566.20
SDNN	169.2±44.95	154.33±28.58
SDNN	58.1±14.95	45.93±9.77*
LF	1079.6±731.82	654.6±441.86*
pNN50z	5.8±5.39	2.6±3.45*
VLF	2817.8±1463.16	1711.66±636.56*
CBBP	1046.7±279.93	1016.06±261.14

Discuții: Evaluarea sistemului nervos vegetative este destul de larg studiată în populația persoanelor migrenoase. Prezentând rezultate contradictorii sistemul nervos vegetative a fost studiat în porțiunea segmentară și suprasedgmentară prin diferite metode. Studiile funcției cardiovasculare au raportat atât hipofuncția simpatică [29-31], cât și hiperfuncția simpatică [32]. Unele cercetări au sugerat și existența unei hipofuncții parasimpatice în migrenă [29, 33]. Datele obținute de alți autori nu susțin teoria hiperfuncției simpatică în migrenă. Cercetările lui Downey, Rubin et al., Gotoh, Havanka-Kananianen, Sobocky et al. au enunțat pentru prima dată ipoteza despre tonusul simpatic diminuat la pacienții cu migrenă [34]. Într-adevăr, inervația oculară simpatică insuficientă depistată la migrenoși, care se manifestă prin ptoză și mioză, a servit ca indicator relevant pentru hipofuncția simpatică și implicarea ei în fiziopatologia migrenei [32]. Cercetările pupilometrice ulterioare au confirmat afectarea inervației simpatică a pupilei la pacienții cu migrenă [35]. Cercetările pacienților migrenoși prin intermediul testelor cardiovasculare au indicat, de asemenea, insuficiență simpatică [36]. Au

fost utilizate probe cardiorespiratorii pentru a evalua influența sistemului nervos simpatic și parasimpatic [37]. Rezultatele sunt contradictorii astfel, la efectuarea probei ortostatice și calcularea indicelui 30/15 s-a demonstrat scăderea acestui indice la pacienții migrenosi comparativ cu controlul [37]. Aceste date au fost în concordanță cu alte cercetări [29] sau au contrazis studii anterioare [36]. Au fost efectuate studii cu analiza variabilității ritmului cardiac la respirație forțată profundă unde s-a determinat scăderea VRC, astfel absenței reducerii VRC indică anormalitate a raportului simpatic/parasimpatic [38]. Studiile cu aplicarea probei Valsalva demonstrează indicele scăzut la migrena cronică comparativ cu migrenă frecventă [39], iar alte studii au demonstrat rezultate contradictorii [36].

În studiul nostru am reușit să demonstrăm că la pacienții cu migrenă cronică comparativ cu grupul migrenă episodică la analiza totală a VRC fără ajustare la vârstă au prezentat valori crescute statistic semnificativ – 2 parametri de variabilitate totală (VARn, SDNNindex) și, 1 component parasimpatic (VLF). Este cunoscut faptul că VRC este modificată odată cu vârsta din care motiv interpretarea datelor analizei VRC necesită ajustare după vârstă. Aceste date corespund cu unele studii efectuate anterior unde VRC este modificată de vârstă, iar la pacienții cu migrena este crescută influența parasimpatică în reglarea cardiovasculară.

Când a fost efectuată analiza separată pe diferite categorii de vârstă în categoria 40-50 de ani pacienții cu migrenă episodică au prezentat tahicardie (creșterea FCC), iar pacienții cu migrenă cronică au prezentat doi parametri crescuți de variabilitate totală și un parametru parasimpatic. Deci, este crescută VRC și influența parasimpatică ceea ce corespunde studiilor efectuate anterior și datelor din populația generală. Odată cu avansarea în vârstă VRC crescută dispare și persistă doar influența parasimpatică, deoarece la categoria de vârstă 50-60 de ani, doar parametrul HF este statistic semnificativ. Aceleași date sunt confirmate la analiza separată a pacienților cu migrenă cronică pe categoria de vârstă 40-50 de ani versus 50-60 de ani și, respectiv, migrena episodică. Deci analiza grupului de pacienți cu migrenă cronică subdivizați după categoriile de vârstă a arătat că odată cu îmbătrânirea are loc creșterea valorii unui parametru de influență parasimpatică pe timp de noapte și scăderea parametrilor de variabilitate totală a ritmului cardiac, influență simpatică și parasimpatică, iar în grupul cu migrenă episodică categoria de vârstă mai tânără prezintă variabilitatea ritmului cardiac mai crescută. Variabilitatea ritmului cardiac este o metodă utilă în evaluarea influenței sistemului nervos vegetativ în reglarea cardiovasculară și ar putea fi utilizată cu mult

succes la pacienții cu migrenă cunoscuți cu implicarea structurilor vegetative în mecanismele patofiziologice migrenoase.

Concluzii:

1. Pacienții cu migrenă cronică au prezentat indici a VRC și activitate parasimpatică crescute în comparație cu cei cu migrenă episodică de toate vârstele și subgrupul de vârstă 40-50 de ani și, doar hiperactivitate parasimpatică în subgrupul 50-60 de ani. Deci procesele de îmbătrânire sunt reflectate în evoluția VRC la pacienții cu migrenă cu excepția hiperactivității parasimpatice care ar putea fi un marker al migrenei propriu-zise.

2. Pacienții cu vârsta (50-60 de ani) cu migrenă cronică spre deosebire de cei mai tineri (40-50 de ani) prezintă o reducere mai pronunțată a indicilor VRC, a activității simpatică și parasimpatice cu excepția indicelui HF (%) ce reflectă o influență vagală posibil consecință a procesului de cronicizare a migrenei.

Bibliografie

1. Malik M., et al. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use.* Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European heart journal.* 1996;17:354-81.

2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. *Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2001; 3:108-27.

3. Carney R.M., Saunders R.D., Freedland K.E., Stein P., Rich M.W., Jaffe A.S. *Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease.* *The American journal of cardiology.* 1995; 76(8):562-4. Epub 1995/09/15.

4. Carney R.M., Blumenthal J.A., Freedland K.E., Stein P.K., Howells W.B., Berkman L.F. et al. *Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality.* *Arch Intern Med.* 2005;165(13):1486-91. Epub 2005/07/13.

5. Guinjoan S.M., Castro M.N., Vigo D.E., Weidema H., Berbara C., Fahrer R.D. et al. *Depressive symptoms are related to decreased low-frequency heart rate variability in older adults with decompensated heart failure.* *Neuropsychobiology.* 2007;55(3-4):219-24. Epub 2007/09/18.

6. Gehi A., Mangano D., Pipkin S., Browner W.S., Whooley M.A. *Depression and heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study.* *Archives of general psychiatry.* 2005;62(6):661-6. Epub 2005/06/09.

7. Martens E.J., Nyklicek I., Szabo B.M., Kupper N. *Depression and anxiety as predictors of heart rate variability after myocardial infarction.* *Psychological medicine.* 2008; 38(3):375-83. Epub 2007/11/09.

8. Tsuji H., Venditti F.J., Jr., Manders E.S., Evans J.C., Larson M.G., Feldman C.L. et al. *Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort.* *The Framin-*

- gham Heart Study. *Circulation*. 1994; 90(2):878-83. Epub 1994/08/01.
9. Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A., Shannon D.C., Berger A.C., Cohen R.J. *Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control*. *Science*. 1981; 213(4504):220-2. Epub 1981/07/10.
10. Malliani A., Pagani M. *Spectral analysis of cardiovascular variabilities in the assessment of sympathetic cardiac regulation in heart failure*. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 1991;24 Suppl 1:43-53. Epub 1991/08/01.
11. Furlan R., Guzzetti S., Crivellaro W., Dassi S., Tinelli M., Baselli G. et al. *Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects*. *Circulation*. 1990; 81(2):537-47. Epub 1990/02/01.
12. Pumpura J., Howorka K., Groves D., Chester M., Nolan J. *Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications*. *International journal of cardiology*. 2002; 84(1):1-14. Epub 2002/07/10.
13. Niskanen J.P., Tarvainen M.P., Ranta-Aho P.O., Karjalainen P.A. *Software for advanced HRV analysis*. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2004; 76(1):73-81. Epub 2004/08/18.
14. de Godoy M.F., Takakura I.T., Correa P.R., Machado M.N., Miranda R.C., Brandi A.C. *Preoperative nonlinear behavior in heart rate variability predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery*. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2009; 15(3):CR117-22. Epub 2009/02/28.
15. Larosa C., Sgueglia G.A., Sestito A., Infusino F., Niccoli G., Lamendola P. et al. *Predictors of impaired heart rate variability and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty*. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. 2008;9(1):76-80. Epub 2008/02/13.
16. Kudaiberdieva G., Gorenek B., Timuralp B. *Heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death*. *Anadolu kardiyoloji dergisi: AKD = the Anatolian journal of cardiology*. 2007; 7 Suppl 1:68-70. Epub 2007/08/01.
17. Javorka M., Trunkvalterova Z., Tonhajzerova I., Javorkova J., Javorka K., Baumert M. *Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus*. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2008; 119(5):1071-81. Epub 2008/03/01.
18. Lakusic N., Mahovic D., Babic T. *Gradual recovery of impaired cardiac autonomic balance within first six months after ischemic cerebral stroke*. *Acta neurologica Belgica*. 2005; 105(1):39-42. Epub 2005/05/03.
19. Nevruz O., Yokusoglu M., Uzun M., Demirkol S., Avcu F., Baysan O. et al. *Cardiac autonomic functions are altered in patients with acute leukemia, assessed by heart rate variability*. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2007; 211(2):121-6. Epub 2007/02/09.
20. Park D.H., Shin C.J., Hong S.C., Yu J., Ryu S.H., Kim E.J. et al. *Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices*. *Journal of Korean medical science*. 2008; 23(2):226-31. Epub 2008/04/26.
21. El-Sayed H.L., Kotby A.A., Tomoum H.Y., El-Hadidi E.S., El Behery S.E., El-Ganzory A.M. *Non-invasive assessment of cardioregulatory autonomic functions in children with epilepsy*. *Acta neurol Scand*. 2007; 115(6):377-84. Epub 2007/05/22.
22. Mosek A., Novak V., Opfer-Gehrking T.L., Swanson J.W., Low P.A. *Autonomic dysfunction in migraineurs*. *Headache*. 1999; 39(2):108-17. Epub 2004/12/23.
23. Carnethon M.R., Liao D., Evans G.W., Cascio W.E., Chambless L.E., Heiss G. *Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a healthy population sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study*. *American heart journal*. 2002; 143(5):808-13. Epub 2002/06/01.
24. Bornas X., Llabres J., Tortella-Feliu M., Fullana M.A., Montoya P., Lopez A. et al. *Vagally mediated heart rate variability and heart rate entropy as predictors of treatment outcome in flight phobia*. *Biological psychology*. 2007; 76(3):188-95. Epub 2007/09/04.
25. Cottin F., Medigue C., Lopes P., Lepretre P.M., Heubert R., Billat V. *Ventilatory thresholds assessment from heart rate variability during an incremental exhaustive running test*. *International journal of sports medicine*. 2007; 28(4):287-94. Epub 2006/10/07.
26. Mercurio G., Podda A., Pitzalis L., Zoncu S., Mascia M., Melis G.B. et al. *Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system*. *The American journal of cardiology*. 2000; 85(6):787-9, A9. Epub 2002/05/10.
27. Neves V.F., Silva de Sa M.F., Gallo L., Jr., Catai A.M., Martins L.E., Crescencio J.C. et al. *Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy*. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]*. 2007; 40(4):491-9. Epub 2007/04/03.
28. Olesen J. *International Classification of Headache Disorders, Second Edition (ICHD-2): current status and future revisions*. *Cephalalgia*. 2006; 26(12):1409-10. Epub 2006/11/23.
29. Havanka-Kanniainen H., Tolonen U. *Autonomic Dysfunction in Migraine- A Survey of 188 Patients*. *Headache*. 1988; 28:465-70.
30. Pogacnik T., Sega S., Pecnik B., Kiauta T. *Autonomic function testing in patients with migraine*. *Headache*. 1993; 33(10):545-50. Epub 1993/11/01.
31. Jänig W. *Relationship between pain and autonomic phenomena in headache and other pain conditions*. *Cephalalgia*. 2003;23(suppl1):43-8.
32. Gotoh F., Komatsumoto S., Araki N., Gomi S. *Noradrenergic nervous activity in migraine*. *Arch Neurol*. 1984;41(9):951-5. Epub 1984/09/01.
33. Havanka-Kanniainen H. *Cardiovascular Reflex Responses During Migraine Attack*. *Headache*. 1986; 26:442-6.

34. Havanka-Kanniainen H. TU. *Autonomic Dysfunction in Migraine- A Survey of 188 Patients*. Headache. 1988;28:465-70.

35. Avnon Y., Nitzan M., Sprecher E. *Autonomic asymmetry in migraine: augmented parasympathetic activation in left unilateral migraineurs*. Brain: a journal of neurology. 2004; 127(Pt 9):2099-108. Epub 2004/07/30.

36. Cortelli P. *Autonomic function in migraine*. Cephalalgia. 1993; 13(4):298-9.

37. Shechter A., Stewart W., Silberstein S.D., Lipton R.B. *Migraine and autonomic nervous system function: A population-based, case-control study*. Neurology. 2002; 58:422-7.

38. Cortelli P. *Autonomic Nervous System Function in Migraine Without Aura Headache*. 1991;31:457-62.

39. Odobescu S. *Migrena cronică și tulburările vegetative asociate (studiu epidemiologic, clinico- neurofiziologic și terapeutic)*. Teza dr. hab. medicină. Chișinău. 2012:224p.

CAZ CLINIC: ENCEFALOPATIA HASHIMOTO ASOCIATĂ CU EPILEPSIA PARȚIALĂ CONTINUĂ

Gavriliuc Mihai^{1,2} – d.h.ș.m., prof.univ., șef Catedră Neurologie,
Manole Elena^{1,2} – d.ș.m., conf. univ., Catedra Neurologie,
Odainic Olesea¹ – d.ș.m., șef secție Neurourgente,
Chiriac Ecaterina² – medic rezident neurolog, Catedra Neurologie,
Bîcos Irina² – medic rezident neurolog, Catedra Neurologie,
Institutul Neurologie și Neurochirurgie¹,
USMF „Nicolae Testemițanu”²

e-mail: i.bicos@yahoo.com, tel. +37369066206 (mob.)

Rezumat

Atât HE (Encefalopatia Hashimoto), cât și EPC (Epilepsia Parțială Continuă) sunt rarități neurologice. În cele mai dese cazuri, aceste nozologii rămân nediate diagnosticate. Asocierea EPC cu EH este foarte rară și, EPC, de cele mai dese ori, poate fi un simptom al HE [8]. În articolul dat prezentăm cazul unei femei în vârstă de 26 de ani, cu HE asociată cu EPC. Starea pacientei s-a ameliorat semnificativ pe fondalul tratamentului cu corticosteroizi.

Cuvinte-cheie: Encefalopatia Hashimoto, Epilepsia Parțială Continuă, anticorpi antitiroidieni

Summary: Case report: Hashimoto Encephalopathy associated with Epilepsia Partialis Continua

Hashimoto Encephalopathy (HE) and *Epilepsia Partialis Continua* (EPC) are rare neurological disorders. Most often, these nosologies remain underdiagnosed and EPC can be a symptom of HE. We report the case of a 26-year old woman with HE associated with EPC. After treatment with corticosteroid patient's condition has significantly improved.

Keyword: Hashimoto Encephalopathy, Epilepsia Partialis Continua, antithyroid antibodies

Резюме: Хашимото энцефалопатия и Epilepsia Partialis Continua

Энцефалопатия Хашимото (HE) и *Epilepsia Partialis Continua* (EPC) являются редкими неврологическими заболеваниями. Чаще всего эти болезни остаются недиагностированными и EPC часто может быть симптомом HE. Представляем клинический случай 26-летней женщины с HE и EPC. После лечения кортикостероидами состояние пациентки значительно улучшилось.

Ключевые слова: Энцефалопатия Хашимото, Epilepsia Partialis Continua, антитиреоидные антитела

Introducere: Encefalopatia Hashimoto (HE) este o maladie rară, deseori nediate diagnosticată, caracterizată prin simptome acute sau subacute de encefalopatie asociate cu un nivel ridicat de anticorpi antitiroidieni, independentă de testele funcției tiroidiene [2]. HE se poate manifesta prin episoade stroke-like, sindroame psihiatrice și convulsii epileptice în 66% din cazuri (frecvent mioclonice) și nu are caracteristici paraclinice tipice (MRI, EEG sau lichid cefalorahidian - LCR) [5-9].

Prevalența estimată a HE este de 2,1 / 100.000

adulți. Afectează de obicei femeile (85%), rata femeii bărbați fiind 5:1, mai frecvent în deceniul al patrulea al vieții, dar vârsta de debut poate varia, de la 10-78 de ani [2,3,5,8].

Mecanismele patogenetice ce stau la bază, nu sunt pe deplin elucidate, cel mai probabil, sunt mediate imun, ipoteză susținută de răspunsul la corticosteroizi, imunosupresoare și plasmafereză. HE este considerată de mulți autori ca o formă de vasculită a vaselor mici, localizată la nivelul sistemului nervos central [1,6,8].

Diagnosticul de HE este stabilit în prezența encefalopatiei, cu nici o altă cauză dovedită, în asociere cu tiroidita autoimună [8]. Prognosticul HE, atunci când este tratată, este bine, 90% din pacienți prezintă remisie după 10 ani [2].

Epilepsia parțială continuă (EPC) este o formă rară de status epileptic parțial, probabil de origine corticală, manifestată prin convulsii motorii simple, localizate, de obicei, într-un segment anatomic și care persistă timp de cel puțin 60 de minute [2,4]. Este extrem de farmaco-rezistentă și implică o posibilă evoluție spre convulsii parțial complexe, rar generalizează, fiind urmată eventual de slăbiciune interictală [7, 8].

Material și metode. Prezentăm următorul caz clinic: Pacienta N., în vârstă de 26 de ani, internată în secția Neurourgente INN, cu următoarele acuze: mișcări involuntare, continui în mâna dreaptă, de amplitudine diferită, agravate de emoții, care dispar în timpul somnului. Starea generală, la intenare, se consideră gravă, conștiența păstrată, pacienta orientată temporo-spațial. Examenul neurologic obiectiv evidențiază: fante palpebrale D>S cu exoftalm bilateral; convergența diminuată. ROT majorate D=S fără semne patologice, meningiene și fără dereglări de sensibilitate. Se determină mișcări involuntare în membrul superior drept, distonie plastică în mâna dreaptă. Pozitiv Chvosteck gr. II. Emoțional vegetativ labilă. A fost administrată Sol. Fenitoin 750 mg i/v timp de 3 zile, ulterior - somn medicamentos cu persistența sindromului convulsiv.

Maladia a debutat acut, cu o săptămână în urmă, cu mișcări involuntare în porțiunile distale ale mâinii drepte, care ulterior au implicat întreg membrul superior. A fost investigată prin EEG, unde se înregistrează activitate epileptică generalizată a structurilor cortico-subcortice și trunculare. IRM cerebral fără modificări. Pacienta a fost consultată de medicul specialist endocrinolog. Din analiza hormonală a sângelui se determină o creștere semnificativă a valorilor hormonilor tiroidieni (T3-3,9, T4-210, TSH-0,2). Au fost excluse alte cauze posibile de encefalopatie. S-a stabilit diagnosticul de Encefalopatia Hashimoto cu crize epileptice parțiale continui. Conduita de tratament a fost puls-terapia cu administrare intravenoasă a soluției Methylprednisolon 1000 mg/zi, urmată de administrarea per os a 30 mg/zi de prednizolon, regim antiepileptic cu : Lamictal 100 mg/zi în 2 prize + Rivotril 2 mg/zi, asociat cu tratamentul indicat de medicul endocrinolog. Se determină evoluție pozitivă în dinamică, astfel încât: convulsiile sunt de o amplitudă mai mică, somnul a devenit normal, starea emoțională a pacientei s-a ameliorat.

Discuții: Nu există niciun test specific de diagnostic al HE, astfel încât:

- IRM cerebral poate arăta rezultate nespecifice, sau poate fi normal [8].

- Examinarea LCR poate arăta concentrații crescute ale proteinelor, pleiocitoză mononucleară sau benzi oligoclonale, însă în 25% din cazuri rămâne normală [7,8].

- EEG este anormală în 90% din cazuri și prezintă de obicei activitate nespecifică intermitent difuză cu unde lente [1,8].

În cele mai multe cazuri descrise în literatura de specialitate, funcția tiroidiană este scăzută - în 55% din cazuri, sau normală - în 30% din cazuri [1]. Cazurile cu funcție tiroidiană crescută sunt rare [7].

Cei mai mulți dintre pacienți, răspund în mod dramatic la tratamentul cu steroizi [1,2,7,9]. În cazul nostru, schema utilizată de tratament a condus la ameliorarea clinică parțială peste 2-3 săptămâni de tratament complex. Astfel, administrarea de corticosteroizi, a determinat controlul prompt al HE, dar fără remisie totală a EPC. În ciuda polimedicatiei utilizate, putem considera răspunsul la tratament ca unul relativ satisfăcător.

Concluzii:

1. Nu există nici un test specific de diagnostic pentru EH asociată cu crize epileptice parțiale. Stabilirea diagnosticului este prin excludere și trebuie suspectat în fiecare caz de encefalopatie fără cauză cunoscută.

2. Majoritatea pacienților răspund în mod dramatic la tratamentul cu steroizi. Puls-terapia intravenoasă este alegerea preferată în caz de HE acută.

3. Epilepsia parțială continuă este extrem de rezistentă la tratamentul antiepileptic.

4. HE asociată cu EPC trebuie să fie cunoscute în contextul anumitor particularități ale evoluției clinice, a tacticii de tratament, precum și a prognosticului acestor patologii.

Bibliografie

1. Bota Vasile M., Corrigan Dominic F. *Hashimoto's encephalopathy in the setting of subclinical hypothyroidism*. International Journal of Case Reports and Images, Vol. 2, No. 4, April 2011, p. 19-22.
2. Bülent Kara, Demet Demirkol-Soysal et al. *Hashimoto's encephalopathy in a ten-year-old girl*. The Turkish Journal of Pediatrics 2007, Vol.49 (2), p. 215-217,6.
3. Ferracci Franco, Bertiato Gianni, Moretto Giuseppe. *Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations*. Journal of the Neurological Sciences, 15 February 2004, Vol.217 (2), p. 165-168.
4. Guerrini Renzo. *Physiology of epilepsipartialis continua and subcortical mechanisms of status epilepticus*. *Epilepsia*, 2009, Vol.50 (Suppl. 12), p.7-9.
5. Mocellin Ramon, WalterfangMark and Velakoulis Dennis. *Hashimoto's Encephalopathy*. *Epidemiology, Pathogenesis and Management*. CNS Drugs 2007; Vol.21 (10), p. 799-811.

6. Monti Giulia, Pugnaghi Matteo, Ariatti Alessandra et al. *Non-convulsive status epilepticus of frontal origin as the first manifestation of hashimoto encephalopathy*. Epileptic Disorders, 2011. Vol.13, No.3, p. 253-258.

7. Payer Jurai, Petrovic Tomas, Lisy Lubomir, Langer Pavel. Hashimoto Encephalopathy: a Rare Intricate Syndrome. International Journal of Endocrinology metabolism, 2012, 10 (2), p. 506-514.

8. Tanasescu R., Ticmeanu M., Dumitrescu L., Luca D. et al. *Epilepsia Partialis Continua Associated with Hashimoto Encephalopathy: management difficulties*. Romanian Journal of Neurology – Volume IX, No.3, 2010.

9. Tsai Meng-Han, Lee Lien-Hui, Chen Shan-Der et al. *Complex partial status epilepticus as a manifestation of Hashimoto encephalopathy*. European Journal of Epilepsy, 2007, No 16, p 713-716.

CARACTERISTICA NIVELULUI DE SENSIBILIZARE LA BOLNAVII CU RADICULOPATII LOMBARE DISCOGENE SUB ACȚIUNEA PREPARATELOR *BIO R* ȘI *AMNIOCEN*

Istrati Nina¹ – asistent universitar,

Gherman Diomid² – dr. hab. în medicină, profesor universitar,

Bodiu Aureliu² – dr. în medicină, conferențiar universitar,

Jbadinschi Maxim² – doctorand,

Dimitraș Stela² – colaborator științific,

¹USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

email: bodiu.aurel@gmail.com.

Rezumat

Scopul lucrării este de a studia nivelul sensibilizării organismului față de antigenele micobacteriene, unele bacteriene, virale și modificarea acestei stări la pacienții cu radiculopatii lombare discogene operate sub acțiunea preparatelor BioR și Amniocen. Studiul a inclus 18 bolnavi care au fost supuși terapiei standard+preparatul Amniocen - primul grup (grupul martor), 45 de bolnavi cărora li s-a aplicat terapia standard+preparatul BioR - grupul al doilea, grupul al treilea l-au constituit 21 de bolnavi cu radiculopatii lombare discogene, care nu au necesitat intervenție chirurgicală și cărora li s-a aplicat terapia standard+preparatul BioR. În grupuri cu aceeași frecvență se identifică un spectru larg de maladii de diversă etiologie în anamneză, ceea ce determină un nivel înalt de sensibilizare a organismului pacienților față de antigenele micobacteriilor, bacteriilor și a virusurilor. Preparatul tisular Amniocen induce o alergizare suplimentară a organismului pacienților, pe când preparatul BioR din contra manifestă un efect de desensibilizare nespecific.

Cuvinte-cheie: radiculopatii, Amniocen și BioR, imunocorecție, sensibilizarea, antigenele micobacteriene, bacteriene, virale.

Summary: Characteristics of the level of sensitization in patients with discogenic lumbar radiculopathy under the influence of drugs BioR and Amniocene

The objective was to study the level of sensitization to antigens of mycobacteria, bacteria, viruses, and modification of this condition in patients with discogenic lumbar radiculopathy under the influence of drugs BioR and Amniocene. The study included 18 patients operated on with radiculopathy received Amniocen - the first group (control), 45 patients were operated on with radiculopathy received BioR - the second group (the base), the third group of 21 patients with non-operated radiculopathy obtaining BioR. In all groups, with the same frequency is determined by a wide range of infectious diseases in history that confirms the high level of sensitization to antigens of mycobacteria, bacteria, viruses. Amniocen causes additional sensitization of body, while BioR shows nonspecific desensitizing effect.

Keywords: radiculopathy, BioR and Amniocene, immunocorrecting activity, sensitization, mycobacteria, bacteria, viruses

Резюме: Характеристика уровня сенсibilизации у пациентов с дискогенными поясничными радикулопатиями под действием препаратов БиоР и Амниоцен

Целью работы было исследование уровня сенсibilизации организма к антигенам микобактерий, бактерий, вирусов и изменение этого состояния у пациентов с дискогенными поясничными радикулопатиями под действием препаратов БиоР и Амниоцен. В исследование вошли 18 пациентов с оперированными радикулопатиями получивших Амниоцен – первая группа (контроль), 45 пациентов с оперированными радикулопатиями получивших БиоР – вторая группа (база), третья группа 21 пациент с неоперированными радикулопатиями получившими БиоР. Во всех группах определяется с одинаковой частотой большой спектр инфекционных заболеваний в

анамнезе, что подтверждает высокий уровень сенсibilизации организма к антигенам микобактерий, бактерий, вирусов. Амниоцен вызывает дополнительную алергизацию организма, в то время как BioR демонстрирует неспецифический десенсibilизирующий эффект.

Ключевые слова: радикулопатии, БиоР и Амниоцен, иммунокоррекция, сенсibilизации организма, к антигены микобактерий, бактерий, вирусов

Introducere. Maladiile infecțioase în anamneză și combinațiile acestora, conform opiniei profesorului Sergiu Ghinda (1992), prezintă în sine un proces cu o evoluție în organismul uman la acțiunea concomitență sau consecutivă a două sau a mai multe și diverse antigene ce, duc frecvent la polisensibilizare. Cauze a polisensibilizării pot fi atât antigenele a diverși agenți aparținând unei familii de microorganisme (bacterie-bacterie; virus-virus) cât și agenți aparținând diferitor taxoane (virus-bacterie) [Sursa Ghinda S., 1992].

Scopul lucrării. De a studia nivelul sensibilizării organismului față de antigenele micobacteriene, bacteriene, virale și modificarea acestei stări la pacienții cu radiculopatii lombare discogene operate sub acțiunea preparatelor BioR și Amniocen.

Material și metode. Studiul nominalizat a inclus 18 bolnavi care au fost supuși terapiei standard+preparatul Amniocen - primul grup (grupul martor), 45 bolnavi cărora li s-a aplicat terapia standard+preparatul BioR - grupul al doilea și al treilea care l-au constituit 21 de bolnavi cu radiculopatii lombare discogene, care nu au necesitat intervenție operatorie (chirurgicală) și cărora li s-a aplicat terapia standard+preparatul BioR. Utilizate reacțiile celulare (reacția de transformare blastică a limfocitelor cu antigenele micobacteriei tuberculozei, stafilococului, streptococului, pneumococului), cât și datele reacțiilor umorale (nivelul de anticorpi față de virusul Herpes simplex cu ajutorul analizei imunoenzimatic pe suport solid).

Rezultatele studiului și discuții

Analiza maladiilor în anamneză la pacienții grupurilor investigate demonstrează că printre pacienții investigați, mai frecvent au fost cei care au suportat în

trecut afecțiunile virale (IRVA, gripa, herpesul, hepatita, rujeola). După care, pe locul doi, după frecvența îmbolnăvirilor, urmează maladiile infecțioase de etiologie bacteriană (MPN, furuncule cutanate, afecțiuni purulente ale urechilor ș.a), apoi deși foarte rare – bolile de etiologie micobacteriană (tuberculoza), bolile autoimune și alergiile. Este de menționat, că frecvența prevalării maladiilor în anamneză este aproximativ aceeași, ceea ce permite de a presupune nivelul înalt al sensibilizării față de antigenele agenților etiologici ai maladiilor și afecțiunilor nominalizate (micobacteriile tuberculozei, bacteriile, virusurile).

Agenții microbieni, virali, preparatele medicamentoase sunt în marea lor majoritate imunogeni puternici și pot juca rolul unor imunomodulatori puternici, provocând în special o stimulare imună nespecifică și drept consecință – un răspuns imun policlonal și o polisensibilizare a organismului [Friedman H. et al., 1985; Shahan Jacob, 1985].

Nivelul de sensibilizare față de antigenele micobacteriei tuberculozei (tuberculina) a fost la internare înalt la pacienții din primele două grupuri față de persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în ambele cazuri). Între indicii primului și celui de al doilea grup nu s-au determinat deosebiri autentice. După tratament, nivelul sensibilizării față de tuberculină a continuat concludent să crească la pacienții primului grup ($p < 0,05$) și să descrească concludent la pacienții celui de al doilea grup ($p < 0,001$). La bolnavii grupului al treilea s-au determinat cei mai scăzuți indici ai sensibilizării către antigenele micobacteriilor tuberculozei atât în comparație cu alte grupuri, cât și cu persoanele sănătoase.

Tabelul 1

Nivelul sensibilizării față de antigenele micobacteriene, bacteriene (RBTL, %) și virale (AIF, NTC) la bolnavii în studiu până și după tratament ($M \pm m$)

Grupurile	n	Tuberculină	Stafilococ	Streptococ	Pneumococ	Herpes simplex
Persoane sănătoase	50	2,0±0,21	1,7±0,21	1,3±0,18	0,7±0,12	5,9±0,38
Primul grup – până la tratament	18	4,7±0,32	5,3±0,39	4,2±0,32	1,6±0,25	9,9±1,30
Primul grup – după tratament	18	5,8±0,38*	6,7±0,35*	5,0±0,27*	2,3±0,29	7,3±0,56
Al doilea grup – până la tratament	45	4,7±0,31	5,1±0,49	3,7±0,37	1,5±0,17	10,9±0,74
Al doilea grup – după tratament	39	2,9±0,24*●	3,1±0,34*●	2,1±0,25*●	0,8±0,10*●	7,7±0,41*●
Al treilea grup – până la tratament	21	2,9±0,26□○	3,0±0,41□○	2,2±0,30□○	0,9±0,18□○	7,6±0,55□○
Al treilea grup – după tratament	21	1,5±0,16*	1,6±0,31*	1,1±0,21*	0,4±0,09*	5,9±0,43*

Notă: * - veridicitatea dintre indici până și după tratament; ● – veridicitatea dintre indicii 1 și celui de-al 2-lea grup; ○ – veridicitatea dintre indicii 1 și celui de-al 3-lea grup; □ – veridicitatea dintre indicii 2 și celui de-al 3-lea grup.

Nivelul de sensibilizare față de antigenele stafilococului, la internare a fost mai înalt pentru pacienții din primul și al doilea grup investigate față de persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în ambele cazuri). Între indicii primului și celui de-al doilea grup nu au fost determinate deosebiri autentice. După tratamentele aplicate, nivelul de sensibilizare față de antigenele stafilococului a crescut concludent în cazul administrării preparatului Amniocen ($p < 0,05$), pe când în cazul preparatului BioR acesta s-a micșorat concludent ($p < 0,05$). La bolnavii grupului al treilea s-au determinat concludent cele mai mici valori ale indicilor sensibilizării către antigenele stafilococului, atât în comparație cu primele două grupuri, cât și în dinamică.

La fel și în cazul sensibilizării organismului pacienților față de antigenele streptococului. Nivelul acestui indice la internare era înalt în primele două grupuri față de persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în ambele cazuri) și fără deosebiri între grupuri, după tratament la pacienții primului grup a crescut ($p < 0,05$), iar la pacienții celui de-al doilea grup a descrescut ($p < 0,05$).

Au fost stabilite la internare, comparativ cu persoanele sănătoase, niveluri înalte ale sensibilizării organismului pacienților primelor două grupuri investigaționale față de antigenele pneumococului ($p < 0,001$ în ambele cazuri). După tratament, nivelul de sensibilizare față de antigenele pneumococului a crescut la pacienții primului grup ($p < 0,05$) și a descrescut concludent, la pacienții celui de-al doilea grup ($p < 0,05$). La bolnavii din al treilea grup, indicii sensibilizării către antigenele pneumococului au fost cei mai mici, atât comparativ cu bolnavii din primul și al doilea grup, cât și în dinamică.

Nivelul anticorpilor față de Herpes simplex a fost la internare la fel de înalt și fără deosebiri autentice în primele două grupuri ($p < 0,01$ și $p < 0,001$, corespunzător). După tratament, nivelul anticorpilor față de Herpes simplex a crescut la pacienții tratați cu Amniocen și respectiv, a crescut concludent la pacienții tratați cu BioR ($p < 0,001$). La bolnavii din grupul al treilea de studiu, indicii sensibilizării către antigenele Herpes simplex au fost veridice cei mai scăzuți, atât comparativ cu bolnavii primului și celui de-al doilea grup, cât și în dinamică.

Deci, conform rezultatelor relatate se poate rezuma că după tratamentul aplicat, nivelurile de anticorpi față de antigenele micobacteriei tuberculozei, stafilococului, streptococului și pneumococului la pacienții supuși tratamentului cu preparatul Amniocen, concludent s-au deosebit de nivelurile persoanelor sănătoase ($p < 0,001$ în toate cazurile). Nivelurile de anticorpi față de antigenele agenților bacterieni nominalizați la pacienții tratați cu BioR, deși au descrescut, totuși au

rămas la un nivel concludent mai înalt față de persoanele sănătoase ($p < 0,01$, pentru tuberculină; $p < 0,001$, pentru stafilococ; $p < 0,05$, pentru streptococ). Nivelul anticorpilor față de Herpes simplex deși, a prezentat o descresștere, la fel a rămas mai înalt față de persoanele sănătoase, $p < 0,05$).

Conținutul IgE-total și al eozinofilelor a fost înalt la internare la pacienții din toate grupurile, comparativ cu persoanele sănătoase (de la $p < 0,05$ în toate cazurile). Între valorile determinate pentru pacienții din toate grupurile, pentru acești indici nu au fost determinate deosebiri autentice. După tratament, nivelul conținutului IgE-total a descrescut la pacienții din toate grupurile, însă o descresștere concludentă a fost stabilită doar pentru pacienții grupului al doilea și al treilea ($p < 0,01$). Conținutul eozinofilelor după tratament s-a majorat autentic la pacienții primului grup ($p < 0,05$), pe când la pacienții grupului al doilea și al treilea acest indice s-a micșorat convingător ($p < 0,01$).

Tabelul 2
Conținutul IgE total (IU/ml) și al eozinofilelor (%) la bolnavii în studiu până și după tratament ($M \pm m$)

Grupurile	n	IgE total (IU/ml)	Eozinofilele (%)
Persoane sănătoase	50	56,±23,6	1,75±0,10
Primul grup – până la tratament	18	121±19,0	2,4±0,26
Primul grup – după tratament	18	71±12,1	3,8±0,60*
Al doilea grup – până la tratament	45	126±13,8	2,9±0,24
Al doilea grup – după tratament	39	73±8,6*	2,0±0,19*●
Al treilea grup – până la tratament	21	119±17,8	2,0±0,36□
Al treilea grup – după tratament	21	69±9,5*	0,7±0,23*

Notă: * - veridicitatea dintre indici până și după tratament; ● – veridicitatea dintre indicii 1 și celui de-al 2-lea grup; ○ – veridicitatea dintre indicii 1 și celui de-al 3-lea grup; □ – veridicitatea dintre indicii 2 și celui de-al 3-lea grup.

Analiza dinamicii conținutului IgE-total și a conținutului eozinofilelor confirmă deducerea noastră anterioară, precum că sub acțiunea preparatului Amniocen se poate produce sensibilizarea suplimentară a organismului către componentele acestui preparat. Respectiv, scăderea conținutului IgE-total și a conținutului eozinofilelor poate fi explicată prin acțiunea desensibilizantă nespecifică a preparatului BioR, determinată de proprietățile lui detoxifiante care duce la micșorarea încărcăturii antigenice asupra organismului.

Tabelul 3 prezintă datele referitor la semnele componente alergice la bolnavii în studiu până și după tratament după datele raportului limfocite

Tabelul 3

Semne ale componentei alergice la bolnavii în studiu până și după tratament conform datelor raportului T-TFR/T-TFS, T/B și L/E(M±m)

Grupurile	n	T-h/T-s	T/B	L/E
Persoane sănătoase	50	2,9±0,15	2,5±0,08	10,8±0,52
Primul grup – până la tratament	18	3,1±0,32	1,5±0,11	8,1±0,91
Primul grup – după tratament	18	4,4±0,53*	1,9±0,09*	8,0±1,26
Al doilea grup – până la tratament	45	3,8±0,50	1,5±0,05	8,6±1,03
Al doilea grup – după tratament	39	3,1±0,36	2,1±0,03*●	11,7±0,99*●
Al treilea grup – până la tratament	21	2,0±0,18□○	3,4±0,25□○	13,7±1,83□○
Al treilea grup – după tratament	21	1,8±0,10	4,3±0,31*	26,9±2,73*

Notă: * - veridicitatea dintre indici până și după tratament; ● – veridicitatea dintre indicii 1 și celui de-al 2-lea grup; ○ – veridicitatea dintre indicii 1 și celui de-al 3-lea grup; □ – veridicitatea dintre indicii 2 și celui de-al 3-lea grup.

T-h/limfocite T-s (T-h/T-s), limfocite T/ limfocite B (T/B) și limfocite/eozinofile (L/E). Astfel, la analiza datelor prezentate la pacienții primului și celui de-al doilea grup se determină majorarea neconcludentă a raportului T-h/T-s, comparativ cu persoanele sănătoase, iar la bolnavii grupului al treilea, din contra – scăderea acestui indice. La externare, la pacienții primului grup raportul T-h/T-s s-a majorat concludent ($p<0,05$), tabloul caracteristic stărilor alergice și autoimune, iar la grupul al doilea și al treilea s-a înregistrat o tendință de scădere a acestui indice, practic până la nivelul persoanelor sănătoase.

Analiza datelor raportului limfocitelor T/B demonstrează valori scăzute ale acestui indice la internare la pacienții 1 și al 2-lea grup față de persoanele sănătoase ($p<0,01$ în ambele cazuri), tablou caracteristic pentru stările de alergizare, iar printre bolnavii grupului al treilea acest indice a fost cel mai înalt. După tratament, s-a determinat creșterea autentică a acestui indice în toate grupurile ($p<0,05$ pentru primul grup și $p<0,001$ pentru grupul al 2-lea și al 3-lea), menționând că pentru pacienții grupului al doilea majorarea acestui indice poartă un caracter mai accentuat decât la pacienții primului grup.

Raportul L/E a fost scăzut la internarea pacienților primelor două grupuri analizate, comparativ cu persoanele sănătoase ($p<0,05$), ceea ce de asemenea este caracteristic pentru stările de alergizare, pe când la bolnavii celui de-al treilea grup indicele analizat a fost cel mai majorat. După tratament, acest indice nu s-a modificat practic la pacienții primului grup și a crescut concludent la pacienții grupului al doilea și al treilea ($p<0,05$ și $p<0,01$).

Așa dar, analiza semnelor componentei alergice la bolnavii în studiu după datele raportului T-h/T-s, T/B și L/E confirmă prezența unei stări autoimune și a alergizării suplimentare la pacienții primului grup, supuși tratamentului cu preparatul Amniocen, iar la pacienții grupului al doilea și al treilea tratați cu pre-

paratul BioR - prezența efectului de desensibilizare a organismului.

Concluzii: Rezumând asupra rezultatelor descrise și analizate în acest studiu se pot deduce următoarele: în ambele grupuri cu aceeași frecvență se identifică un spectru larg de maladii de diversă etiologie în anamneză (micobacteriană, bacteriană, virală), ceea ce determină un nivel înalt de sensibilizare a organismului pacienților față de antigenele micobacteriilor, bacteriilor și a virusurilor. Tratamentul aplicat demonstrează o dinamică diferită a indicilor imuni sub acțiunea preparatelor Amniocen și BioR: preparatul tisular Amniocen induce o alergizare suplimentară a organismului pacienților, pe când preparatul BioR din contra manifestă un efect de desensibilizare nespecific, probabil din contul proprietăților sale detoxifiante.

Bibliografie

- Blank Miri, Sonja Praprotnic, Ilan Krause, Yehuda Shoenfeld. Molecular mimicry between microbial pathogens and 2GPI: the induction of experimental APS. // Official abstracts. – 20 Congress of International League of Associations for Rheumatology, Edmonton, Alberta Canada. – August 26-30, 2001. P. 52.
- Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding//Anall. Biochem.–1976.–72.–N. 2. – P. 248.
- Friedman H., Szentivanyi A. Antibacterialimmunity, vaccinesandallergy // Aller-gologie. – 1985. – v. 8. – N. 9. – p. 357-363.
- Hirata T., Tanaka M., Ooike M., Tsunomura T., Sakaguchi M. Antioxidant activities of phycocyanobilin prepared from Spirulina platensis//8th International Conference on Applied Algology, Montecatini-Terme, Italy, 26 sept.-1oct., 1999. – Book of Abstracts.- P.253.
- Hirata T., Tanaka M., Ooike M., Tsunomura T., Sakaguchi M. Antioxidant activities of phycocyanobilin prepared from Spirulina platensis//J. Appl. Phycol.-2000.-Nr.12.-P.435-439.

ACTUALITĂȚI ÎN PROBLEMA DIAGNOSTICULUI ȘI RECUPERĂRII SINDROMULUI DE NEGLIJARE HEMISPAȚIALĂ LA BOLNAVII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

Buciațchii Constantin² – doctorand,
Băbălău Ana-Maria¹ – medic-rezident, Catedra Neurologie,
Pascal Oleg^{1,2} – dr. habilitat în medicină, conferențiar universitar,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”¹,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie²

neurokos@Yandex.ru tel. 07886786

Rezumat

În lucrarea dată sunt prezentate aspecte actuale ale procesului de diagnostic și de recuperare a sindromului de neglijență hemispațială la pacienții cu accident vascular cerebral. În absența unui management adecvat, acest sindrom poate determina insuccesul reabilitării funcționale a pacienților, fapt care condiționează diminuarea considerabilă a calității vieții acestora.

Cuvinte-cheie: neglect hemispațial, accident vascular cerebral, recuperare funcțională

Summary: Actualities in the diagnosis and treatment of the hemispatial neglect syndrome in patients with stroke

This article presents current opinions in diagnosis and recovery of hemispatial neglect syndrome in patients with stroke. In the absence of proper management, this syndrome can cause failure of the functional rehabilitation of patients, which leads to considerably reduced quality of life.

Keywords: hemispatial neglect, stroke, functional rehabilitation

Резюме: Актуальные данные в процессе диагностики и восстановления одностороннего пространственного пренебрежения у больных с инсультом

В данной статье представлены текущие мнения в диагностике и восстановления синдрома одностороннего пространственного пренебрежения у больных с инсультом. При отсутствии надлежащего управления, этот синдром может привести к недостаточности функциональной реабилитации больных, что приводит к значительному снижению качества жизни.

Ключевые слова: синдром одностороннего пространственного пренебрежения, инсульт, реабилитация

Introducere

Sindromul de neglijare hemispațială constituie o consecință frecventă și dramatică a accidentelor vasculare cerebrale. Diagnosticarea acestui sindrom este extrem de importantă deoarece există numeroase măsuri de tratament comportamental și farmacologic eficiente, care, odată implementate vor facilita considerabil procesul de recuperare a pacientului, într-un final, ameliorând substanțial calitatea vieții acestuia.

Neglijarea hemispațială (NH), numită și hemiaгноzie, neglect spațial unilateral sau inatenție vizuală unilaterală, reprezintă un sindrom neuropsihologic în cadrul căruia, ca rezultat al leziunii unei emisfere cerebrale, la pacient este observat un deficit de atenție și conștientizare a unei jumătăți a spațiului. Acest lucru se manifestă prin incapacitatea de a percepe și de a procesa stimulii parveniți din acest hemispațiu, în absența unor dereglări senzitive [16]. Se consideră că acest fenomen este cauzat de disfuncții implicând diverse sisteme de reglare a atenției și integrării cognitive, vizând de obicei jumătatea spațiului contralaterală

emisferei lezate, însă, în literatură au fost raportate și cazuri de NH ipsilezional [1, 4, 9]. Astfel, interacțiunea dintre deficitele în orientarea atenției spațiale, dereglările de construcție și menținere a reprezentărilor spațiale și dificultățile în programarea mișcărilor spre stânga constituie substratul funcțional al NH [1].

În ceea ce privește corelația dintre tipul leziunii cerebrale și apariția NH, conform datelor prezentate în studiile existente, NH a fost cel mai frecvent documentată la pacienții cu accidente vasculare cerebrale (AVC) în emisfera cerebrală dreaptă, manifestându-se respectiv, prin neglijarea vizuală a jumătății stângi a spațiului [1, 10, 16]. Faptul că neglectul jumătății drepte a spațiului este rar și, se explică prin teoria că emisfera cerebrală stângă, fiind dominantă la majoritatea persoanelor, pentru procesarea informației parvenite din hemispațiul contralateral ei, de obicei, neuronii sunt disponibilizați ambelor emisfere cerebrale, în timp ce informația din jumătatea stângă a spațiului este procesată numai de emisfera cerebrală dreaptă [7, 10].

Privitor la topografia leziunilor, deși datele existente în literatură nu sunt încă concludente, conform studiilor imagistice, NH este mai frecvent asociat cu leziunile lobului parietal inferior și ale zonei joncțiunii temporo-parietale [1, 16]. Date recente sugerează și corelația dintre apariția NH și leziunile situate în porțiunea medie și rostrală a girusului temporal superior [1].

O ipoteză recentă atribuie apariția NH post-AVC unei disfuncții a rețelei neuronale emisferiale, vizând atât materia cenușie, cât și fibrele nervoase, fapt care dereglează conexiunea dintre diverse arii corticale. Această ipoteză se bazează pe rezultatele unui studiu recent prin tractografie cu DT-MRI, care a depistat leziuni subcorticale extinse localizate la nivelul omologilor umani ai fasciculusului longitudinal superior [1].

Astfel, cum s-a menționat anterior, în cazul AVC, NH se întâlnește mult mai frecvent la pacienții cu leziuni ale emisferei cerebrale drepte [10]. Conform datelor prezentate de către Pedersen P.M. et al., mai mult de 40% dintre pacienții cu leziuni ale acestei emisfere prezintă NH în faza acută a AVC, sindrom care însă la un anumit număr de pacienți se recuperează spontan în primele săptămâni de la debutul bolii. Alți cercetători raportează faptul că frecvența NH la pacienții post-AVC se reduce de la 45% la 20% după o lună de la debutul maladiei [8, 14].

Fie că se recuperează spontan, fie că durează un timp îndelungat, sindromul NH la pacienții cu AVC influențează negativ reabilitarea funcțională a acestora, diminuând considerabil gradul independenței în cadrul activităților cotidiene, fapt care la rândul său condiționează o calitate proastă a vieții. Acest lucru face deosebit de importantă diagnosticarea și managementul terapeutic corect al acestui grup de pacienți, cu scopul obținerii celor mai bune rezultate posibile în cadrul procesului de recuperare.

Diagnosticarea neglijenței hemispațiale la pacienții cu AVC

Diagnosticarea NH la pacienții cu AVC este foarte importantă deoarece, în absența unui management adecvat, acest sindrom determină apariția rezultatelor joase ale recuperării funcționale [1].

Una dintre cele mai valoroase și simple metode de diagnosticare a NH este observarea atentă a pacientului în timpul examinării. Poziția capului pacientului, a ochilor, a trunchiului trebuie să fie observată atât în repaus, cât și în timpul activităților. O deviație persistentă spre partea unde este localizată leziunea cerebrală poate indica o NH. La examinarea vizuală a persoanelor cu NH se observă faptul că acestea își orientează toate activitățile spre partea spațiului "percept". Capul, ochii și trunchiul sunt rotate spre partea leziunii în majoritatea timpului, inclusiv, în

timpul mersului. De asemenea, observarea mișcărilor oculare în timpul activităților de rutină indică faptul că acestea sunt direcționate numai spre una dintre jumătățile câmpului vizual, în timp ce examinarea motilității oculare determină mișcări oculare în volum deplin [1, 16, 17].

În cadrul examinării dinamice, persoana poate fi rugată să urmărească o țintă vizuală din spațiul ipsilateral leziunii spre cel contralateral, sau să fixeze rapid privirea pe stimuli vizuali situați în ambele hemispații la cerința examinatorului. Localizarea lentă sau eșecul în a localiza stimulii în hemispațiul contralateral leziunii sunt considerate indicatori ai sindromului de NH [16, 17].

La fel, în scopul diagnosticării NH, au fost create un șir de teste vizual-spațiale specifice, ca [1]:

- Teste de anulare (cancellation tasks): Pacientului i se dă o foaie pe care sunt desenate numere sau litere, aranjate în rânduri orizontale, acesta fiind rugat să găsească și să taie toate simbolurile "8" sau "A" spre exemplu.

- Teste de tăiere (crossing-out tasks): Pacientul este rugat să taie linii diagonale desenate aleatoriu pe o foaie neliniată.

- Teste de bisecție (linie bisection tasks): Pacientul este rugat să divizeze în două părți egale o linie (10 – 20 cm) desenată pe o foaie plasată la mijlocul câmpului vizual.

- Teste de desenare și copiere: Pacientul este rugat să deseneze sau să copieze o casă, un ceas, o floare sau să completeze cifrele la un ceas desenat de către examinator.

Următoarele rezultate a acestor teste ar putea indica prezența sindromului de NH la persoana investigată: eșecul în găsirea simbolurilor "8" sau "A"; eșecul în tăierea liniilor în spațiul neglijat; eșecul în găsirea mijlocului liniei, plasând semnul de divizare mai aproape de linia mediană a hemispațiului ipsilateral leziunii; plasarea desenului spre marginea foi ipsilateral leziunii mai degrabă decât în mijlocul foi; desenarea numai a jumătății stânga sau drepte a unui obiect; aglomerarea tuturor cifrelor ceasului numai într-o jumătate a acestuia [1, 16].

Trebuie de menționat faptul că interpretând aceste teste, examinatorul caută în mod special asimetria în executarea acestora. La fel, asimetriile de executare trebuie să fie observate atent și în timpul activităților cotidiene ca mâncatul, îmbrăcarea sau manevrarea prin mediu [1].

În ceea ce privește tipul NH, aceasta poate viza funcțiile cerebrale aferente și pe cele eferente. Neglijarea stimulilor aferenți (input neglect), numită și inatenție, include ignorarea stimulilor vizuali, auditivi, tactili sau olfactivi din hemispațiul contralateral.

Neglectul eferent (output neglect) implică nefolosirea membrelor neglijate, în pofida abilității neuromusculare de a o face [16].

La fel, neglectul hemispațial poate fi egocentric sau allocentric. În cazul NH egocentric, pacienții neglijează propriul corp sau spațiul personal [17]. În cadrul testelor de depistare a NH, acești pacienți de obicei fac greșeli în marginea neglijată a foii [10]. În ceea ce privește NH allocentric, indivizii neglijează spațiul lor peri-personal sau pe cel extrapersonal [17]. Acești pacienți tind să neglijeze partea contralezională a fiecărui item în parte, indiferent de partea câmpului vizual în care acești itemi apar. În cadrul aceluiași teste de depistare a NH, acești pacienți vor comite erori pe toate zonele paginii, neglijând specific partea contralezională a fiecărui item [10].

Indiferent de gradul de manifestare a sindromului de NH, în procesul de evaluare a oricărui pacient cu AVC este foarte important de a depista cât mai precoce prezența acestuia. În acest context, s-a constatat faptul că NH are un efect mai negativ asupra recuperării abilităților funcționale, măsurate prin Indexul Barthel, decât o multitudine de alți factori ca: genul, vârsta, forța musculară, localizarea AVC, prezența dereglărilor de echilibru, proprioceptive sau cognitive [10]. La fel, prezența NH în primele 10 zile post-AVC corelează cu un prognostic negativ al recuperării funcționale, gradul de independență la acești pacienți peste un an fiind semnificativ mai redus decât la alți pacienți cu același deficit funcțional dar fără de sindromul NH.

Tratament sindromului de neglijență hemispațială

Cum s-a menționat anterior mecanismele care determină apariția sindromului de NH la unii pacienți cu AVC încă nu au fost complet elucidate, fapt care face dificilă dezvoltarea raționamentelor de tratament.

În toate cazurile de NH la pacienți cu AVC, obiectivul major al tratamentului recuperator este reprezentat de găsirea diverselor modalități pentru a determina persoana în cauză să-și focuseze atenția spre stimulii parveniți din hemispațiul neglijat. Acest obiectiv este de obicei realizat de către o echipă multidisciplinară care include medicul neurolog, neuropsihologul, kinetoterapeutul, terapeutul ocupațional, logopedul și, la necesitate, alți specialiști [8, 14].

La momentul actual pot fi enumerate numeroase forme de tratament, care, conform datelor din literatură au o rată variată de succes, cum ar fi: ședințele de terapie ocupațională, training-urile de scanare vizuală, training-urile cu utilizarea video feedback-ului și imageriei mentale, tehnicile de rotire a trunchiului, stimularea vestibulară calorică sau galvanică, stimularea magnetică transcranială, tehnicile cu utilizarea

adaptării prizmatice și stimularea optokinetică [1, 13].

În literatură sunt descrise un număr mare de studii în care s-a încercat definirea unor tehnici efective de remediere a NH la pacienții cu AVC. Toate acestea au demonstrat faptul că la persoanele cu NH, antrenamentul pentru unele sarcini în cadrul ședințelor de terapie ocupațională ameliorează și efectuarea altor sarcini, spre exemplu a activităților vieții cotidiene, diminuând considerabil gradul neglectului [6, 14].

Altă tehnică de recuperare a sindromului de NH la pacienții cu AVC o constituie *adaptarea prizmatică*. Scopul acesteia este direcționarea privirii pacientului spre hemispațiul neglijat, lucru obținut prin purtarea unor ochelari cu lentile prizmatice. Conform datelor existente, această tehnică pare a aduce beneficii funcționale chiar după o utilizare de scurtă durată, fapt demonstrat de ameliorarea performanțelor pacienților în cadrul testelor utilizate pentru evaluarea NH [11].

La fel, în managementul sindromului de NH, este utilizată pe larg și *terapia de constrângere a mișcărilor*. Scopul acesteia este încurajarea utilizării membrelor neglijate prin imobilizarea temporară a membrelor funcționale. Deși, conform rezultatelor mai multor studii, această tehnică pare a fi o metodă eficientă de tratament pe termen lung a NH, utilizarea ei este limitată la pacienții cu deficit motor sever în membrele neglijate [13].

În ceea ce privește altă tehnică de recuperare a NH, *Stimularea vestibulară calorică*, există studii care au demonstrat influența pozitivă a acesteia în câteva cazuri de NH post-AVC, cu toate că efectele obținute sunt pe termen scurt, utilizarea acestei metode fiind restrânsă și din cauza efectelor adverse ca vertijul, nistagmusul și voma [12].

La fel, *stimularea optokinetică* se consideră a fi o tehnică de recuperare efectivă în ameliorarea simțului poziției, abilităților motorii, orientării corporale și neglectului perceptiv la pacienții cu AVC. Însă, și în cazul acestei metode, rezultatele au fost documentate doar pe termen scurt, fiind necesare studii suplimentare pe un termen mai îndelungat pentru demonstrarea eficienței acesteia [3].

Un alt studiu, realizat de către Schindler et al., a cercetat utilizarea *stimulării prin vibrație a musculaturii cervicale posterioare* contralezionale pentru a induce devierea privirii spre hemispațiul neglijat. Acest studiu a pus în evidență efectul benefic al acestei tehnici, în special la combinarea ei cu tehnici de scanare vizuală, care s-a manifestat prin diminuarea gradului de NH peste două luni de la finalizarea tratamentului [15].

În același context, tratamentul prin tehnicile de *rotire a trunchiului* a demonstrat rezultate bune în

ameliorarea dereglărilor posturale și de echilibru la pacienții cu NH, în special, la subiecții hemiplefici. Aceste rezultate au fost obținute și datorită utilizării unui aparat specific pentru reabilitarea posturală - Bon Saint Come, aparat care utilizează o combinație dintre sarcinile de explorare spațială și feedback-ul auditiv și vizual pentru antrenarea controlului mișcărilor [2].

În ceea ce privește terapia farmacologică, aceasta este focusată mai mult pe utilizarea agoniștilor dopaminergici ca levodopa, bromocriptina sau a amfetaminelor, însă rezultatele studiilor existente sunt unele contradictorii [14].

Un alt aspect important în procesul de recuperare a persoanei cu AVC și sindrom de NH este reprezentat de gradul de conștientizare cognitivă a neglijenței de către pacient. Persoana cu un câmp vizual normal dar cu NH trebuie să fie tratată la fel ca o persoană cu dereglări de câmp vizual, deoarece, experiența este similară. Aici este important aportul neuropsihologului [5, 14]. Conștientizarea crescută și abilitățile de scanare spațială trebuie încorporate în cadrul unor sarcini vizual-perceptive și vizual-motorii de o complexitate crescândă. La fel, scanaarea vizuală a spațiului trebuie accentuată în timpul activităților cotidiene [14].

Astfel, deși tehnicile de recuperare a pacienților cu AVC și NH sunt atât de variate și randomizate, evidența eficacității acestora bazată pe dovezi este încă limitată, fapt care determină necesitatea studiilor ulterioare în domeniu.

Concluzie

Sindromul de neglijare hemispațială la persoanele cu AVC rămâne o problemă controversată, atât în ceea ce privesc mecanismele apariției acestuia, cât și referitor la managementul optimal pentru recuperarea funcțională a pacienților. Dat fiind impactul considerabil al NH asupra calității vieții pacienților, este esențială studierea în continuare a acestei probleme pentru determinarea celor mai eficiente metode de diagnosticare, tratament și implementarea lor în practică.

Bibliografie

1. Bartolomeo P., Visual Neglect, 2007, Current Opinion in Neurology 20:381–386. Lippincott Williams & Wilkins
2. de Seze, M., Wiart, L., Bon-Saint-Come, A. et al. (2001). Rehabilitation of postural disturbances of hemiplegic patients by using trunk control retraining during explo-

ratory exercises. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation, 82(6), 793-800.

3. Gainotti G. (1993). The Role of Spontaneous Eye Movements in Orienting Attention and in Unilateral Neglect. In Robertson, Ian H.; Marshall, John C. *Unilateral neglect: clinical and experimental studies*. pp. 107–22.

4. Halligan P.W., Hemianopia and visual neglect: a question of balance? *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1999; 67:565-566.

5. Heilman K.M., Valenstein E. (2003) Clinical Neuropsychology: Fourth Edition.

6. Husain M., Rorden C. (2003). Non-spatially lateralized mechanisms in hemispatial neglect. *Nature Reviews Neuroscience* 4 (1): 26–36.

7. Iachini T., Ruggiero G., Conson M. et al. (2009). Lateralization of egocentric and allocentric spatial processing after parietal brain lesions. *Brain and Cognition* 69 (3): 514–20.

8. Karnath H., Milner D. et al. (2002). *The cognitive and neural bases of spatial neglect*. Oxford: Oxford University Press.

9. Kim, M., Adair, J. C., Lee, K. H., Heilman, K. M. (1999). *Ipsilesional neglect: behavioural and anatomical features*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 67: 35–38.

10. Kleinman J., Newhart M. et al. (2007). Right hemispatial neglect: Frequency and characterization following acute left hemisphere stroke. *Brain and Cognition* 64 (1): 50–59.

11. Luaute J., Halligan P. et al. (2006). Prism adaptation first among equals in alleviating left neglect: A review. *Restorative Neurology and Neuroscience* 24 (4-6): 409–418.

12. Miller S. M., Ngo. T. T. (2007). Studies of caloric vestibular stimulation: implications for the cognitive neurosciences, the clinical neurosciences and neurophilosophy". *Acta Neuropsychiatrica* 19: 183–203.

13. Pierce S. R., Buxbaum L. J. (2002). Treatments of unilateral neglect: A review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 83 (2): 256–268.

14. Robertson, I.H., & Halligan, P.W. (1999). *Spatial neglect: A clinical handbook for diagnosis and treatment*. Hove, East Sussex: Erlbaum.

15. Schindler I., Kerkhoff G. et al. (2002). Neck muscle vibration induces lasting recovery in spatial neglect. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 73 (412-9).

16. Unsworth, C. A. (2007). *Cognitive and Perceptual Dysfunction*. In T. J. Schmitz & S. B. O'Sullivan (Eds.), *Physical Rehabilitation* (pp. 1149-1185). Philadelphia, F.A: Davis Company.

17. Vaishnavi S., Jesse C. & Anjan C. (2001). Binding Personal and Peripersonal Space: Evidence from Tactile Extinction. *Journal of Cognitive Neuroscience* 13 (2): 181–189.

ADMINISTRAREA ESCITALOPRAMULUI ÎN TRATAMENTUL DEPRESIEI LA PACIENȚII, CARE AU SUPTORAT AVC ISCHEMIC

Veltman Eduard – medic-psihiatru,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,
Doctorand al Catedrei de Psihiatrie, Narcologie și Psihologie Medicală
al USMF „Nicolae Testemițanu”

edveltman@gmail.com

Rezumat

Au fost examinați 40 de pacienți, care au suportat AVC ischemic și suferă de depresie post-AVC. La toți pacienții a fost indicat tratamentul antidepressiv cu escitalopram în doza de 10 mg/zi. Peste 2 săptămâni de tratament cu escitalopram la 22 (55%) pacienți se remarcă ameliorare nesemnificativă, la 18 (45%) – ameliorare moderată. După o lună de tratament la 12 (30%) pacienți se remarcă ameliorare nesemnificativă, la 17 (42%) – ameliorare moderată, la 11 (28%) – ameliorare semnificativă. Peste 2 luni de tratament la 2 (5%) pacienți se remarcă ameliorare nesemnificativă, la 23 (57%) – ameliorare moderată, la 15 (38%) – ameliorare semnificativă.

Cuvinte-cheie: escitalopram, AVC ischemic, opepresie post-AVC tramament

Summary: The use of escitalopram in complex treatment of post-stroke depression

40 patients after the ischemic stroke suffering from the post stroke depression were consulted and studied. All of the patients received escitalopram in a dosage of 10 mg/day as an antidepressant therapy. After 2 weeks of escitalopram therapy - 22 (55%) patients showed slight improvement, 18 (45%) - moderate improvement. After 1 month of therapy 12 (30%) patients had shown slight improvement, and 17 (42%) - moderate improvement in 11 (28%) cases there were stated a significant improvement. After 2 months of therapy 2 (5%) patients had shown a slight improvement, 23 (57%) patients had shown moderate improvement and 15 (38%) patients had shown a significant improvement.

Keywords: escitalopram, ischemic stroke, post stroke depression treatment

Резюме: Применение эсциталопрама в лечении депрессии у пациентов перенесших ишемический инсульт

Обследовано 40 пациентов, перенесших ишемический инсульт и страдающих постинсультной депрессией. В качестве антидепрессивной терапии у всех больных применялся эсциталопрам в дозе 10 мг/сут. Через 2 недели терапии эсциталопрамом у 22 (55%) больных отмечено незначительное улучшение состояния, у 18 (45%) - умеренное улучшение. Через 1 месяц терапии у 12 (30%) больных отмечено незначительное улучшение состояния, у 17 (42%) - умеренное улучшение, у 11 (28%) - значительное улучшение. Через 2 месяца терапии у 2 (5%) больных отмечено незначительное улучшение состояния, у 23 (57%) - умеренное улучшение, у 15 (38%) - значительное улучшение.

Ключевые слова: эсциталопрам, ишемический инсульт, постинсультной депрессией, терапия

Introducere. Depresiile post-AVC sunt cele mai frecvente dereglări psihice, ce apar după accident vascular cerebral. Incidența depresiilor post-AVC variază de la 6% la 60% [1], cu media de 35% [2]. Este binecunoscut faptul, că depresiile post-AVC influențează considerabil procesul de recuperare a bolnavilor. Dezvoltarea acestor depresii mărește durata spitalizării [3], întârzie restabilirea funcțiilor neurologice pierdute [4], scade calitatea vieții [5] și sporește mortalitatea bolnavilor pe parcursul anilor ce urmează [6].

Una din probleme este raritatea diagnosticării depresiei. Depresia poate fi mascată de patologii somatice, preparate medicamentoase, dereglări cognitive, când bolnavii nu pot corect interpreta simptomele apărute și descrierea lor medicului. Bolnavii pot apre-

cia depresia ca un fapt normal la apariția dereglărilor neurologice. Aceasta necesită o atenție a medicului la examinarea pacientului cu depresie post-AVC.

Unul din factori importanți, care determină dezvoltarea depresiei post-AVC, este localizarea accidentului vascular cerebral. Sarcina distingerii zonei afectate, responsabilă pentru apariția anumitor simptome psihiatrice, este extrem de dificilă. Birkett D.P. consideră că este greu de stabilit o legătură între sindromul clinic apărut și localizarea accidentului vascular cerebral, în deosebi, din punct de vedere clinic [7]. Mai curând localizarea focarului poate explica apariția simptomului psihiatric, decât simptomul psihiatric ar putea ajuta în aprecierea localizării accidentului vascular cerebral.

Carson A.J. descrie, că partea afectată influențează nu atât frecvența depresiei post-AVC, cât manifestările sale clinice. Pacienții cu focare în regiunea frontală stângă sunt caracterizați drept ușor frustrați, iritabili, cu tendință spre reacții „catastrofice” din cauza dificultăților de exprimare a necesităților și simțurilor proprii. Pacienții cu focare în regiunea temporală dreapta sunt mai apatici, nu sunt interesați de procedurile de recuperare petrecute, au tendință spre inhibiție psihomotorie [8].

La momentul actual este dovedită necesitatea administrării terapiei specifice la determinarea dereglărilor depresive. În ultimul timp au fost efectuate schimbări în strategia de terapie a derpesiilor. Dacă, înainte o atenție deosebită se acorda stopării simptomatologiei depresive, inofensivitatea terapiei și aspectelor farmaco-economice, la momentul actual rolul principal este restabilirea nivelului inițial al funcționării sociale. Se permite numai utilizarea preparatelor cu acțiune holinolică și sedativă minimală. Pentru persoanele cu vârstă înaintată un anti-depresant ideal necesită un număr minimal de efecte adverse, un profil inofensiv în interacțiune cu alte preparate și să se administreze odată în zi [9].

Scopul studiului: a vizat studierea tulburărilor depresive la pacienții cu post-AVC ischemic și evidențierea particularităților terapeutice al escitalopramului în terapia antidepressivă a pacienților post-AVC.

Material și metode. Studiul a fost efectuat pe un lot de 308 pacienți cu AVC consecutiv spitalizați în secția Neurorecuperare a INN în perioada 01.05.12 – 01.05.2013. În studiul au fost incluși pacienții în interval de 2 săptămâni – 6 luni post-AVC, care delimitează perioada precoce de reabilitare. Vârsta medie a pacienților examinați a fost 40 - 75 de ani, dintre ei 18 au fost bărbați și 22 – femei.

Criterii de includere:

1. Pacienții cu AVC ischemic, confirmat prin CT cerebrală.
2. Pacienții cu post-AVC în intervalul de 2 săptămâni – 6 luni de la debut.
3. Pacienților apti se efectuează testele propuse în studiu.
4. Acordul informat al pacientului.

Criterii de excludere:

1. Pacienții cu AVC ischemic repetat.
2. Pacienții cu afazii și alte tulburări cognitive severe.
3. Pacienții cu alte comorbidități neurologice (ex. boala Parkinson și al.).

Examinarea bolnavilor a cuprins intervierea și testarea pacienților utilizând scala depresiei Beck [10] și scala MMSE [11] pentru aprecierea tulburărilor cognitive. Pentru a aprecia posibilitatea bolnavilor

de a îndeplini funcțiile vitale necesare se folosea scara activității zilnice Barthel [12].

La toți bolnavii, care corespunde a criteriilor de cercetare se indica escitalopram în doze de 10 mg în 24 de ore, cursul de tratament fiind 8 săptămâni. Examinarea bolnavilor s-a efectuat înainte de începutul tratamentului, peste 2,4 și 8 săptămâni după începutul tratamentului.

Rezultate. În conformitate cu criteriile elaborate au fost examinați 112 de bolnavi. În rezultatul testelor efectuate la 40 (35,7%) de persoane au fost depistate tulburări depresive. Din ei 23 de pacienți au avut leziunile emisferei cerebrale stângi și 17 – afectarea emisferei cerebrale drepte.

Conform scalei Beck, 24 (60%) din pacienți au avut depresie ușoară, 16 (40%) – depresie moderată.

Simptomul principal al depresiei post-AVC la pacienții examinați a fost hipotimia. Simptomele frecvente ale depresiei indiferent de localizarea emisferică a accidentului vascular cerebral au fost – oboseala pronunțată, capacitatea redusă de concentrare a atenției. La pacienții cu localizarea accidentului vascular cerebral ischemic în emisfera stângă predominau – pierderea intereselor și capacității de satisfacție, ideile de vinovăție, scăderea pronunțată a poftei de mâncare, autoevaluarea scăzută. La pacienții cu afectarea cerebrală dreaptă predominau tulburările de somn și pesimism în privința viitorului.

Pe fondal de tratament cu escitalopram ameliorarea stării generale s-a observat la 38 (95%) din bolnavi. Se observa – ameliorarea dispoziției, concentrației atenției, somnului, activitatea sportivă. Peste 2 săptămâni de tratament cu escitalopram 22 (55%) din bolnavi relatau despre o ameliorare neînsemnată, 18 (45%) – o ameliorare moderată. După o lună de tratament cu escitalopram 12 (30%) bolnavi observau o ameliorare nesemnificativă a stării generale, 17 (42%) – ameliorare moderată, 11 (28%) – ameliorare semnificativă. Peste 2 luni de tratament 2 (5%) din bolnavi au apreciat dinamica o ameliorare nesemnificativă, 23 (57%) – ameliorare moderată, 15 (38%) – ameliorare semnificativă.

Activitatea vieții cotidiene la bolnavii cu depresii post-AVC pe fondal de terapie cu escitalopram se aprecia după indexul general Bartel. În timpul tratamentului schimbări semnificative nu s-au observat, iar punctajul general treptat creștea, ceea ce era legat cu procesul de reabilitare după accident vascular cerebral. Preparatul nu are acțiune negativă asupra activității zilnice.

Efecte adverse după administrarea escitalopramei s-au observat la 2 bolnavi din 40 (5%): greața și somnolența pe parcursul primelor 3-4 zile de tratament.

Efectele adverse observate erau ne semnificative și nu necesitau anularea medicamentului.

Anularea preparatului se petrecea momental, fără micșorarea treptată a dozei. Simptomele anulării nu s-au înregistrat. Nu s-a observat nici un caz de interacțiune medicamentoasă nedorită, nu a apărut necesitatea corijării terapiei patologiilor somatice, ce este foarte important din considerente că tratamentul bolilor cardiovasculare este de lungă durată.

Concluzie. Studiul efectuat a prezentat, că escitalopramul este un medicament efektiv în tratamentul depresiei post-AVC. De rând cu acțiunea antidepressantă, escitalopramul are un efect pronunțat anxiolitic, acțiunea preparatului se începe din prima săptămână de tratament. Preparatul are o acțiune balansată, nu acționează negativ asupra funcțiilor cognitive și psihomotorie, nu s-au depistat efecte sedative. Pe fondal de terapie s-au apreciat efecte adverse minimale și o compatibilitate bună cu alte preparate medicamentoase. Studiile efectuate denotă că terapia cu escitalopram, în afară de reducerea simptomelor depresiei, contribuie și la reducerea altor deficite neurologice post-AVC.

Bibliografie

1. Robinson R.G. *Neuropsychiatric consequences of stroke*. In: Annu Rev Med. 1997, vol. 48, p. 217-229.
2. Van de Weg F.B., Kuik D.J., Lankhorst G.J. *Post-stroke depression and functional outcome: A cohort study investigating the influence of depression on functional recovery from stroke*. In: Clinical Rehabilitation, 1999, vol. 13, nr. 3, p. 268-272.
3. Cushman L. *Secondary neuropsychiatric complications in stroke: implications for acute care*. In: Arch. Phys. Med. Rehab. 1988, vol. 69, nr. 10, p. 877-879.
4. Chemerinski E., Robinson R.G., Kosier J.T. *Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression*. In: Stroke. 2001, vol. 32, nr. 1, p. 113-117.
5. Sturm J.W. et al. *Quality of life after stroke: The North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS)*. In: Stroke. 2004, vol. 35, nr.10, p. 2340-2345.
6. Williams L.S., Chose S.S., Swindle R.W. *Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke*. In: Am J Psychiatry, 2004, vol. 161, nr. 6, p. 1090-1095.
7. Birkett D.P. *The psychiatry of stroke: Second edition*. The Haworth Press; 2 edition, 2008. 365 p.
8. Carson A.J. et al. *Depression after stroke and lesion location: a systematic review*. In: Lancet. 2000, vol. 356, nr. 9224, p. 122-126.
9. Kasckow J. W. et al. *Citalopram Treatment of Minor Depression in Elderly Men: An Open Pilot Study*. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 2002, vol. 10, nr. 3, p. 344-347.
10. Beck, A.T., Word C.H., Mendelson M. *An inventory for measuring depression*. Arch. General. Psychiat. 1961, vol. 4, p. 561-585.
11. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. *Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. In: J PsychiatrRes. 1975, vol. 12, nr. 3, p. 189-198.
12. Barthel D.W., Mahoney F.I. *Functional evaluation: The Barthel Index*. Mariland State Medical Journal, 1965, vol. 14, p. 61-65.

MIGRENA ȘI SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE. MECANISME PATOGENETICE COMUNE (Studiu clinic)

Moldovanu Ion^{1,2} – d.h.ș.m., prof. univ.,

Preguza Ion² – rezident,

Preguza Ala² – rezident,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

ionmoldovanu@hotmail.com, tel. 079314155

Rezumat

Migrena, în particular migrena cu aură, este un factor de risc cert pentru ictusul cerebral. Studiile recente tot mai des fac asocieri între migrenă și alte maladii ischemice precum: angina pectorală și infarctul miocardic. Ne-am propus să evidențiem implicațiile migrenei în geneza unui episod ischemic acut cardiac. Comparativ cu non-migrenozii, migrenozii consumă mai multă cafea, mai puțin alcool, fumează mai puțin și au o anamneză de hipertensiune arterială mai scurtă. Deasemenea, migrenozii mult mai rar relatează grețuri în timpul ischemiei acute miocardice.

Cuvinte-cheie: Migrena, sindromul coronarian acut, patogeneza migrenei

Summary: Migraine and acute coronary syndroms. Common pathogenetic mechanisms. Clinical research.

Migraine, especially migraine with aura, is an established risk factor for ischemic lesions of the brain. Recent evidence has also linked migraine to a broader range of ischemic vascular disorders, including angina and myocardial infarction. We intend to highlight the implications of migraine in the genesis of an acute cardiovascular event. Compared

to non-migraineurs, migraineurs were more likely to drink coffee, less likely to smoke and consume alcohol, and had a shorter anamnesis of hypertension before acute cardiac event. Also, migraineurs rarely related nausea during acute cardiac ischemia.

Keywords: Migraine, acute coronary syndrome, pathogenesis of migraine

Резюме: Мигрень и острые коронарные синдромы. Общие патогенические механизмы. Клиническое исследование

Мигрень, особенно мигрень с аурой, является доказанным фактором риска для ишемического инсульта головного мозга. В последнее время все часто связывают мигрень с другими ишемическими заболеваниями, как стенокардия и инфаркт миокарда. Мы поставили себе задачу выявить воздействия мигрени в генезе ишемической болезни сердца. Сравнительно с не страдающими мигренью, больные с мигренью употребляют больше кофе, меньше алкоголя, меньше курят и имеют более короткую историю гипертонии. Также, реже жалуются на тошноту во время эпизода острой ишемией сердца.

Ключевые слова: Мигрень, острый коронарный синдром, патогенез мигрени

Migrena este o cefalee primară cu un impact major asupra calității vieții de zi cu zi [10]. Întrucât migrena este o maladie ce are pârghii de influență asupra diametrului vaselor sangvine cerebrale, s-a studiat o posibilă conexiune între ea și alte afecțiuni vasculare ischemice precum: ictusul ischemic, infarctul miocardic, claudicația intermitentă ș.a. [1]. Primele studii publicate au decelat că migrena este un factor de risc cert pentru ictusul ischemic [16]. Acest risc este adițional crescut la tineri, fumători, femeile ce folosesc contraceptive orale și la persoanele ce prezintă aură [16]. Suplimentar, a fost introdus drept nozologie de sine stătătoare infarctul migrenos, acest diagnostic fiind stabilit numai în cazul îndeplinirii unor criterii certe elaborate de Societatea Internațională de Cefalee (IHS) [2,11]. În ultima decadă tot mai multă atenție se acordă unei posibile interrelații dintre migrenă și sindroamele coronariene acute [5,14].

Asociația dintre migrenă și o prevalență crescută a bolilor cardiace ischemice vine din presupunerea că disfuncția vasculară prezentă în migrenă, nu este localizată doar cefalic ci se răspândește și pe arterele coronare [1,18].

Scopul cercetării a fost studiul relației dintre migrenă și sindroamele coronariene acute, în vederea elaborării recomandărilor privind modificarea tacticilor de profilaxie și tratament a afecțiunilor cardiace ischemice acute.

Material și metode. Studiul retrospectiv a fost efectuat pe un lot de 41 de pacienți, internați în secția Infarct Miocardic Acut, SCM „Sfânta Treime”; și Departamentul Cardiologie de Urgență, Institutul de Cardiologie, în perioada septembrie 2011-ianuarie 2012.

Chestionarul creat special în acest scop a inclus 85 de întrebări, utile în diagnosticul cefaleei, caracterizarea aurei, a factorilor de risc adiționali și, a aspectelor social-demografice. În baza răspunsurilor obținute, diagnosticul de cefalee (migrenă cu sau fără

aură, cefalee tip tensional, atribuită crizelor hipertensive, alte cefalei) a fost pus în baza criteriilor propuse de Societatea Internațională de Cefalee în Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice, ediția a doua. Un alt subcapitol din chestionar a fost destinat diagnosticului sindroamelor coronariene acute (angina pectorală instabilă, infarct miocardic) și evaluării profilului cardiovascular – valorile tensiunii arteriale, colesterolemiei, prezența diabetului zaharat, statutul de fumător (ani-pachet), consumul zilnic de alcool, cafea, sedentarismul și calcularea indicelui masei corporale.

Toți pacienții au fost divizați în două loturi: lotul I (11 pacienți) – pacienți cu sindrom coronarian acut și migrenă; lotul II (30 pacienți) – pacienți cu sindrom coronarian acut și fără migrenă.

Rezultate. În baza setului de informații obținute, loturile au fost comparate statistic în baza unui șir de parametri.

Analizând subploturile în baza acuzelor majore relatate în timpul sindromului coronarian acut (dispnee, dureri anginoase, grețuri, transpirații, sincopă), am observat că există anumite particularități în manifestările clinice.

Astfel, comparând statistic, grețurile apar semnificativ mai des la nemigrenosi (pentru $p < 0,05$; $t_{\text{calculat}} - 2,14$). În restul compartimentelor diferențe statistice nu au fost depistate. Astfel, se pare că migrena „per se” este un factor care modulează tabloul clinic. Dar, întrucât acuzele pacienților sunt o reflectare a homeostaziei interne, un tablou clinic specific la migrenosi ar putea trăda diferențe în reglarea metabolică a acestora, diferențe care ar putea interfera într-un final funcționalitatea endoteliilor și predisune la boli cardiovasculare.

Vârsta medie a migrenosilor a constituit $61 \pm 3,07$ ani, iar a lotului II – $63,1 \pm 1,62$ ani, neexistând o diferență semnificativ statistică ($p > 0,05$) între loturi în dependență de vârstă.

Calculând consumul zilnic de cafea am constatat că pacienții cu migrenă consumă în mediu pe zi 3,27±0,72 cești cafea, în timp ce pacienții fără migrenă care au suportat un sindrom coronarian acut consumă în mediu 1,47±0,45 cești cafea zilnic. Comparând statistic datele obținute prin metoda t-Student am constatat o diferență statistică semnificativă pentru $p < 0,05$ conform acestui criteriu între loturi. Astfel, putem concluziona că migrenoșii cu sindroame coronariene acute consumă mai multă cafea zilnic comparativ cu nemigrenoșii.

Comparând loturile în baza consumului zilnic de alcool, observăm, că migrenoșii consumă în mediu 0,54±0,2 doze alcool, pe când pacienții din lotul II consumă în mediu 1,6±0,28 doze alcool, existând o diferență statistică semnificativă pentru $p < 0,05$ ($t_{\text{calculat}} - 2,14$) între loturi.

Întrucât tabagismul este un factor de risc documentat pentru bolile cardiovasculare, ne-am propus să comparăm loturile în dependență de numărul de ani/pachet fumați. Între loturi există o diferență semnificativă statistic pentru $p < 0,05$; migrenoșii fumând în mediu 3,36±1,65 ani/pachet, în timp ce pacienții din lotul II fumează/au fumat în mediu 18,4±4,39 ani/pachet. Astfel, la migrenoși se pare ca fumatul are o pondere mai mică în generarea unui sindrom coronarian acut. Acest fapt ne face să presupunem existența altor factori predispozanți la migrenoși (profil colesterolic alterat, hiperhomocisteinemia, migrena „per se”), lucru necesar de a fi demonstrat pe viitor în studii clinice mari.

Comparând pacienții în baza numărului de ani bolnavi de hipertensiune arterială am obținut că migrenoșii au suferit de hipertensiune arterială 4,31±1,36 ani înainte de sindromul coronarian acut, în timp ce pacienții fără migrenă au fost hipertensivi în mediu 9,66±1,29 ani anterior. Conform criteriului t-Student pentru un interval de încredere 95% ($p < 0,05$), între loturi există o diferență semnificativă statistic ($t_{\text{calculat}} - 2,32$; $t_{\text{critic}} - 2,02$).

Tabelul 1

Diferențele semnificativ statistice ale loturilor de studiu

Criteriu	Migrenoși	Non-migrenoși	p
Acuze majore: grețuri (%)	0	13,33	$p < 0,05$
Consumul mediu de cafea (cești/zi)	3,27	1,47	$p < 0,05$
Consumul mediu de alcool (doze/zi)	0,54	1,6	$p < 0,05$
Durata hipertensiunii arteriale (ani)	4,31	9,66	$p < 0,05$
Ani/pachet fumați	3,36	18,4	$p < 0,05$

Astfel, concluzionăm că migrenoșii au o anamneză mai scurtă de hipertensiune arterială până a suporta un accident acut coronarian. Întrucât hipertensiunea arterială este unul din principalii factori de agresiune pentru sistemul cardiovascular, faptul că la migrenoși accidentele cardiovasculare acute apar după o perioadă mult mai scurtă (statistic) ne sugerează, că posibil, la aceștea, există anumiți factori care potențază injuriile aduse de hipertensiunea arterială endoteliului vascular și, implicit dezvoltarea mai rapidă a aterosclerozei (principalul factor etiologic în apariția sindroamelor coronariene acute).

Întrucât are importanță nu numai durata hipertensiunii arteriale, ci și modul de evoluție și cifrele înregistrate, am evaluat loturile în dependență de valorile maxime ale tensiunii arteriale. Astfel, cifrele sistolice maxime la migrenoși au fost de 184,54±9,08 mmHg, în timp ce pacienții fără migrenă au înregistrat valori maxime de 187,83±6,12 mmHg. Cifrele diastolice maxime la migrenoși au fost de 111,81±8,71 mmHg, iar la nemigrenoși de 110,16±3,37 mmHg.

Compararea valorilor obținute nu a relevat diferențe statistic semnificative nici pentru valorile sistolice ($t_{\text{calculat}} - 0,28$; $p > 0,05$), nici pentru valorile diastolice ($t_{\text{calculat}} - 0,21$; $p > 0,05$). Faptul că nu există diferențe statistic semnificative în valorile tensiunii arteriale este un indiciu în plus în favoarea ipotezei că la migrenoși ar exista alți factori ce potențază acțiunea nocivă a hipertensiunii arteriale (migrenoșii având nevoie de un timp mai scurt de HTA pentru a dezvolta un sindrom coronarian acut).

Discuții. Migrena este o maladie cronică, ce afectează calitatea vieții la un număr impunător de oameni (12% din populația generală) și, care are un impact socio-economic considerabil [8].

Au fost emise următoarele mecanisme (ipotetice) pentru a explica relația migrenă-boli coronariene [7]. Atât veridicitatea lor, cât și eventualele implicații practice în profilaxie și tratament urmează să fie enunțate [7].

a. Migrena poate cauza direct un accident ischemic (e.g. infarct migrenos).

b. Migrena poate induce disfuncție endotelială, care singură sau în asociere cu factori locali, crește riscul dezvoltării unui accident ischemic intercritic.

c. Migrena este asociată cu o prevalență crescută a factorilor de risc cardiovasculari – hiperhomocisteinemia, hipercoagulabilitate, spasme vasculare, foramen oval persistent.

d. Accidentele ischemice pot fi induse de tratamentul specific antimigrenos.

e. Migrena și accidentele ischemice sunt interconectate printr-un substrat genetic comun.

Toate aceste ipoteze vin din studii și observații

clinice relevante care combat teoriile anterioare, că migrena ar fi o afecțiune localizată doar la nivel cefalic și, acumulează tot mai multe argumente că migrena are implicații vasculare sistemice [1,18].

Studii recente asociază migrena, mai ales migrena cu aură, cu un profil cardiovascular nefavorabil. Studiul privind epidemiologia polimorfismelor genetice ale migrenei (The Genetic Epidemiology of Migraine Study – The GEM Study) a demonstrat că, comparativ cu lotul control, migrenoșii fumează mai mult, consumă mai puțin alcool, mai des relatează o anamneză erodocolaterală agravată privind infarctul miocardic [15]. Deasemenea, acest studiu arată că migrena cu aură mai des este însoțită de un profil colesterolic alterat, cifre înalte ale tensiunii arteriale, un debut precoce al maladiilor cardiovasculare acute (ictus, infarct) și un risc dublu conform scorului Framingham pentru maladiile cardiovasculare (scorul Framingham calculează riscul de a dezvolta un eveniment cardiovascular major în următorii 10 ani) [15]. Femeile migrenoase mai frecvent folosesc contraceptive orale [15].

Datele obținute de noi sunt în concordanță cu datele emise de GEM Study. Astfel, pacienții migrenoși, incluși în studiul nostru consumă zilnic în mediu $0,54 \pm 0,2$ doze alcool, pe când pacienții din lotul II consumă în mediu $1,6 \pm 0,28$ doze alcool, existând o diferență statistică semnificativă pentru $p < 0,05$ ($t_{\text{calculat}} - 2,14$) între loturi. Deasemenea migrenoșii consumă în mediu pe zi $3,27 \pm 0,72$ cești cafea, în timp ce pacienții fără migrenă care au suportat un sindrom coronarian acut consumă în mediu $1,47 \pm 0,45$ cești cafea zilnic. Comparând statistic datele obținute am constatat o diferență statistică semnificativă pentru un interval de încredere 95% ($p < 0,05$).

Mai multe studii indică că asociația migrenă-ictus este, în particular, prezentă la indivizii fără factori de risc cardiovasculari tradiționali [6,9]. Aceasta ar putea explica de ce legătura dintre migrenă și ictus pierde din putere odată cu înaintarea în vârstă: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și dislipidemia având un impact tot mai mare odată cu îmbătrânirea pacienților și ar putea interfera cu mecanismele și căile de injurie ale migrenei [7]. Astfel, s-ar putea, ca migrena să comporte un risc mai mic pentru ictus la bătrâni [7]. Sau, din alt punct de vedere, aceasta ar sugera că migrena poate crește riscul de ictus numai la acei cu vasele intacte (lucru documentat angiografic) [7].

Mecanismele implicate par să fie diverse și, în prezent insuficient elucidate. Astfel, din multitudinea de verigi patogenetice implicate și, descrise minuțios mai sus, la tineri rolul principal pare să-l aibă vasospasmul și hipercoagulabilitatea sangvină [17]. Aceasta, întrucât există cazuri documentate de pacienți tineri cu infarct miocardic, însă care anterior au fost diagnosticați cu

angina Prinzmetal; în acest tip de angină mecanismul ischemiei cardiace fiind vasospasmul pronunțat și nu obstrucția aterosclerotică incriminată la bătrâni [14]. Întrucât femeile tinere migrenoase mai des folosesc contraceptive orale (care cresc concentrația de fibrinogen) se presupune că unui vasospasm pronunțat (prezent în timpul atacului migrenos sau intercritic) se suprapune și statutul procoagulant al sângelui care, în asociație cu factorii locali (alterarea relaxării endotelial dependente) ar fi în stare să provoace un accident ischemic (infarct miocardic, ictus) la tineri [17].

La bătrâni, se pare, că mecanismele principale implicate sunt disfuncția endotelială și alterarea profilului cardiovascular [17]. Este foarte greu de elucidat care este factorul prim și care sunt consecințele, deoarece disfuncția endotelială și dislipidemia, diabetul zaharat, tabagismul ș.a. (markeri ai unui profil cardiovascular alterat) sunt interconectate, având mecanisme de evoluție suprapuse și potențându-se reciproc.

Posibil, migrenoșii prezintă cote mai joase ale prezenței hipertensiunii arteriale, au o anamneză mult mai scurtă de hipertensiune arterială, și dislipidemie anterior debutului unui eveniment cardiovascular acut [7]. Fapt demonstrat și de studiul nostru unde migrenoșii au fost în mediu $4,31 \pm 1,36$ ani bolnavi de hipertensiune arterială anterior sindromului coronarian acut în timp ce pacienții fără migrenă au fost bolnavi de hipertensiune în mediu $9,66 \pm 1,29$ ani, existând o diferență statistic semnificativă pentru un interval de încredere de 95% ($p < 0,05$) între loturi.

Din toți migrenoșii $90,9 \pm 9,09\%$ sufereau de hipertensiune arterială în timpul accidentului vascular coronarian, în timp ce la non-migrenoși hipertensiunea arterială a fost prezentă în $93,33 \pm 4,55\%$ (28 din 30) cazuri. Deși nu există diferență semnificativ statistică între loturi ($p > 0,05$), totuși, sumând cu faptul că migrenoșii au o anamneză de hipertensiune semnificativ mai scurtă, putem presupune că migrena potențează efectele nocive ale hipertensiunii arteriale, fiind astfel un factor indirect de risc pentru accidente vasculare acute.

Întrucât migrena este o maladie disabilitantă, cu impact economic și social major, ce afectează populația de vârstă tânără și, mai nou descoperit, este un factor de risc pentru maladiile ischemice vasculare (ictus, infarct miocardic) care dețin întâietatea în morbiditatea și mortalitatea populației se impune obligator o conduită corectă a factorilor de risc/triggeri pentru migrenă.

Mai mult decât atât, clinicienii în domeniu recomandă, pe lângă tratamentul atacurilor de migrenă (tratamentul crizelor) și, instituirea unui tratament de fond, profilactic, care ar diminua atât frecvența și severitatea crizelor de cefalee, cât și ar diminua im-

pactul negativ al migrenei asupra funcționalității sistemului cardiovascular [3,17].

Astăzi se impun cerințe tot mai stricte privind inofensivitatea cardiovasculară către preparatele utilizate în tratamentul migrenei, mai ales față de triptani, datorită efectelor lor vasoconstrictorii și datorită apariției senzațiilor de disconfort retrosternal imediat după utilizarea lor [4]. Totuși, review-uri recente privind farmacocinetica, farmacodinamia și farmacosiguranța triptanilor nu au adeverit o asociație directă între ei și accidentele vasculare ischemice. Însă, cu toate că o legătură directă nu a fost stabilită, recomandările de ultimă oră impun prudență în administrarea triptanilor la pacienții cu suspiciuni de boli ischemice; bolile vasculare documentate, cât și hipertensiunea arterială nedirijată fiind o contraindicație în indicarea lor [12,13].

Generalizând, există date suficiente pentru a asocia migrena cu un risc sporit pentru maladii cardiovasculare acute, atât la tineri, cât și la bătrâni. Toate dovezile enunțate ar putea dovedi ulterior că migrena este o maladie ce afectează vasele nu numai în sectorul cefalic, ci și la nivel sistemic, integral.

Concluzii

1. Migrenosii au constituit 26,83% din lotul de studiu. Comparativ, migrenoșii consumă mai multă cafea, mai puțin alcool, fumează mai puțin, au o anamneză hipertensivă mai scurtă anterior sindromului coronarian acut și mai rar relatează grețuri în timpul ischemiei acute cardiace.

2. Mecanismele patogenetice care pot induce un sindrom coronarian acut în timpul atacului de migrenă sunt: vasospasmul, hipercoagulabilitatea sangvină și depresia corticală progresivă. Intercritic, accidentele ischemice sunt produse prin disfuncție endotelială, disecție arterială, embolism cardiac.

3. Tabloul clinic al sindroamelor coronariene acute comportă anumite particularități la migrenoși; pacienții cu migrenă prezentând mult mai rar voma.

4. Există suficiente dovezi pentru a înainta migrena drept un factor de risc netradițional pentru sindroamele coronariene acute; migrenoșii fiind hipertensivi mai puțin timp anterior unui sindrom coronarian acut și având tendința să aibă un profil cardiovascular mai alterat.

5. Întrucât treptat migrena se conturează drept un factor de risc cardiovascular, se recomandă:

a. Vigilență diagnostică a bolilor cardiovasculare la pacienții cu migrenă.

b. Corijarea strictă atât a factorilor de risc cardiovasculari tradiționali, cât și a episoadelor recurente de migrenă în vederea diminuării frecvenței acestora.

c. Selectarea individuală a preparatelor specifice utilizate în tratamentul migrenei (în crize, intercritic), luând în considerare posibilele reacții adverse și contraindicații la fiecare pacient în parte.

Bibliografie

1. Bigal M.E., Kurth T., Hu H., Santanello N., Lipton R.B. *Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction*. Neurology 2009; 72:1864-1871.
2. Classification Committee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition*. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):S1-S149.
3. D'Andrea G., Toldo M., Cananzi A., Ferro-Milone F. *Study of platelet activation in migraine: control by low doses of aspirin*. Stroke 1984; 15:271-275.
4. Goadsby P.J. *The pharmacology of headache*. Prog Neurobiol 2000; 62:509-25.
5. Iniesta J.A., Corral J., Gonzalez-Conejero R., Rivera J., Vicente V. *Prothrombotic genetic risk factors in patients with coexisting migraine and ischemic cerebrovascular disease*. Headache 1999; 39:486-9.
6. Kurth T., Slomke M.A., Kase C.S., et al. *Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study*. Neurology 2005; 64:1020-1026.
7. Kurth T. *Migraine and ischaemic vascular events*. Cephalalgia. 2007 Aug;27(8):965-75.
8. Lipton R.B., Bigal M.E., Diamond M., Freitag F., Reed M.L., Stewart W.F. *Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy*. Neurology 2007;68:343-349
9. Milhaud D., Bogousslavsky J., van Melle G., Liot P. *Ischemic stroke and active migraine*. Neurology 2001; 57:1805-11.
10. Moldovanu I., Odobescu S., Craciun C. *Medication overuse in Moldova. Chronic migraine with and without medication overuse: the role of drug phobia and associated factors (according to the data of Headache center, Chisinau, the Republic of Moldova)*. Cephalalgia, 2008; 28:1229-1233.
11. Moldovanu I., Dodick D.W., Odobescu S. *Cefaleele, durerile faciale și cervicale (diagnostic și tratament)*. Chișinău, 2007; 520 p.
12. Papademetriou V. *Cardiovascular risk assessment and triptans*. Headache 2004; 44 (Suppl. 1):S31-9.
13. Parsons A.A., Whalley E.T., Feniuk W., Connor H.E., Humphrey P.P. *5-HT₁-like receptors mediate 5-hydroxytryptamine-induced contraction of human isolated basilar artery*. Br. J Pharmacol 1989; 96:434-40.
14. Rose K.M., Carson A.P., Sanford C.P., et al. *Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease*. Neurology 2004;63:2233-2239.
15. Scher A.I., Terwindt G.M., Picavet H.S., Verschuren W.M., Ferrari M.D., Launer L.J. *Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study*. Neurology. 2005 Feb 22;64(4):614-20.
16. Task Force of the American Medical Association. *Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors*. JAMA 1975;231:718-722.
17. Tietjen E.G. *Migraine and ischemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications*. Cephalalgia. 2007 Aug;27(8):981-7.
18. Tietjen G.E. *Migraine as a systemic disorder*. Neurology 2007; 68:1555-6.

CEFALEEA PRIMARĂ LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

Revista literaturii

Lozan Tatiana - doctorand al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie,
Odobescu Stela – doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător, șef laborator
Neurologie Funcțională al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie,
Moldovanu Ion - profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale,
Director General al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie,
Rotaru Lilia – doctor în științe medicale, cercetător științific laborator Neurologie Funcțională
al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie
e-mail: lozan.tatiana@gmail.com, tel: 069258190

Rezumat

În lucrare sunt prezentate criteriile de diagnostic și particularitățile clinice ale cefaleelor primare la copii și adolescenți, care au o mare importanță pentru diagnosticarea timpurie și corectă a cefaleelor primare în populația pediatrică. Este analizată literatura contemporană, în care sunt reflectate rezultatele studiilor clinice randomizate și epidemiologice referitoare la cefaleele primare la copii și adolescenți.

Cuvinte-cheie: Cefaleea primară, migrena la copii, cefaleea de tip tensional la copii, prevalența cefaleei la copii

Summary: Primary headaches in children and adolescents. Review

This report presents data of diagnostic criteria and clinical features on primary headaches in children and adolescence with great importance for early and accurate diagnosis of primary pediatric headache. Contemporary literature is analyzed which reflect data from randomized clinical trials and epidemiological studies on primary headaches in children and adolescents.

Keywords: Primary headache, children migraine, tension-type headache in children, prevalence of headache in children

Резюме: Первичные головные боли у детей и подростков. Обзор литературы

В работе представлены данные о диагностических критериях и клинических особенностях первичных головных болей у детей и подростков, которые имеют большое значение для ранней и точной диагностики. Была проанализирована современная литература, в которой представлены данные клинических и эпидемиологических исследований головных болей у детей и подростков.

Ключевые слова: Первичные головные боли, мигрень у детей, головная боль напряжения (ГБН) у детей

Introducere

Durerea de cap este un fenomen întâlnit extrem de frecvent în experiența clinică și în viața cotidiană, constituind o problemă majoră a sănătății publice, cu un mare impact individual și social, confirmat de cercetările epidemiologice actuale care atestă o prevalență înaltă a cefaleelor la nivel populațional [1].

Cefaleea, ca și problema durerii în general, a fost cunoscută încă din antichitate, fiind menționată în lucrările lui Hippocrates și Galen. În Era Medievală, Hildegard of Bingen (1098 - 1180) a descris minuțios semnele clinice ale migrenei și a propus utilizarea opiumului pentru tratamentul crizelor migrenoase. În 1672 Thomas Willis a evidențiat și a descris factorii triggeri ai migrenei (anumite aspecte ale dietei, schimbările anotimpului, ereditatea etc.). La mijlocul secolului XX Wolff a confirmat prin cercetări în condiții de laborator teoria vasculară pentru a explica fiziopatologia migrenei. Ulterior teoriei vasculare apare teoria neuronală. Cu toate acestea nici una, nici

alta, nu explică cu desăvârșire multiplele fenomene clinice ale migrenei.

Definițiile durerilor de cap variază mult. Crearea criteriilor clare pentru acestea a fost problematică, deoarece cefaleea este un simptom subiectiv și nu există teste de încredere pentru a confirma apariția durerii de cap. Prima descriere a criteriilor de diagnostic pentru migrenă a fost stabilită de Vahlquist (1955). Criteriile lui s-au bazat pe combinarea atacurilor recurente de cefalee paroxistică, separate de intervale libere, asociate cu cel puțin două dintre următorii factori: greață, localizare unilaterală, scoame sau fenomene conexe, precum și antecedente familiale de dureri de cap. În 1962, au fost publicate descrierile a cincisprezece tipuri de diverse dureri de cap. Ulterior diferite criterii au fost stabilite pentru a defini migrenă [12-15].

În anul 1988 Societatea Internațională de Cefalee (International Headache Society - IHS) publică prima clasificare a tulburărilor cefalalgice, divizând toate ti-

purile de cefalee în primare (neasociate unei leziuni cerebrale) și secundare (cauzate de o maladie neurologică sau somatică) [12-15]. Ediția a II-a Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (CITC-II), apărută în anul 2004, prezintă o clasificare mai amplă și mai sistematizată a >200 forme de cefalee [1, 12-15].

În CITC-I (1988) criteriile sunt similare pentru adulți și copii. În cazul cefaleei de tip migrenă fără aură, durata cefaleei este de patru ore pentru adulți și de două ore pentru copii. Propunerile de a reduce durata minimă a atacului de cefalee la o oră în CITC-II au fost făcute în special pentru migrena la copii și adolescenți [1, 12-15].

Clasificare

Clasificarea diferitor tipuri de cefalee primară se bazează pe criteriile clare stipulate în CITC-II (2004) [1, 12-15].

Criterii de diagnostic pentru migrenă:

A. cel puțin cinci atacuri ce corespund criteriilor B-D.

B. atacurile de cefalee au o durată de 4-72 de ore (fără tratament sau după un tratament fără succes).

C. cefaleea are cel puțin 2 din următoarele caracteristici:

1. localizare unilaterală,
2. caracter pulsatil,
3. intensitate moderată sau severă,
4. agravare la activitatea fizică de rutină (ex. mersul sau urcatul scărilor).

D. în timpul durerii de cap apar cel puțin unul din aceste simptome:

1. greață și/sau vome,
2. fotofobie și fonofobie,

E. nu este atribuită altor afecțiuni.

Criterii de diagnostic pentru cefaleea de tip tensional:

A. cel puțin zece atacuri ce corespund criteriilor B-D.

B. atacurile de cefalee au o durată de la 30 min până la 7 zile.

C. cefaleea are cel puțin 2 din următoarele caracteristici:

1. localizare bilaterală,
2. caracter de presiune/încordare (nepulsatilă),
3. intensitate ușoară sau moderată,
4. nu este agravată la activitatea fizică de rutină (ex. mersul sau urcatul scărilor).

D. două din următoarele:

1. nu este greață și/sau vomă (anorexia poate avea loc),
2. fotofobia și fonofobia sunt absente, dar una sau alta separat pot fi prezente.

E. nu este atribuită altor afecțiuni.

În această clasificare, spre regret, nu sunt stipulate criteriile certe pentru cefaleele primare la copii. În acest context, savanții Winner P., Wasiewski W., Gladstein J., Linder S. Multicenter (2002) au ajustat criteriile de diagnostic pentru migrena pediatrică [12-15].

Criteriile de diagnostic ale migrenei la copii:

A. cel puțin 5 atacuri care corespund criteriilor B-D.

B. atacurile de cefalee au o durată de 1-48 de ore.

C. cefaleea are cel puțin 2 din următoarele caracteristici:

1. localizare unilaterală sau bilaterală (frontală sau temporală),
2. caracter pulsatil,
3. intensitate moderată sau severă,
4. agravare la activitatea fizică de rutină (ex. mersul sau urcatul scărilor).

D. în timpul durerii de cap apar cel puțin unul din aceste simptome:

1. greață și/sau vome,
2. fotofobie și fonofobie (nu neapărat simultan).

E. nu este atribuită altor afecțiuni.

Din aceste criterii de diagnostic se observă că la copii durata atacului migrenos este mai mică în comparație cu adulții, cefaleea este mai frecvent bilaterală decât unilaterală și, mai frecvent, atacul este asociat sau de fotofobie, sau de fonofobie separat, decât cu ambele fenomene simultan [13,14].

Clasificarea diferitelor tipuri de cefalee primare se bazează pe criteriile lor de diagnostic și simptome asociate. Unele caracteristici, cum ar fi localizarea unilaterală, vome, greață, aura, caracter pulsatil al durerii, fotofobia și fonofobia sunt considerate a fi mai tipice pentru migrenă, decât pentru cefaleea de tip tensionat (CTT) [8,9]. Pe de altă parte, mai multe studii epidemiologice și clinice efectuate la copii demonstrează că nu toate dintre aceste caracteristici specifice migrenei sunt prezente la copii [8,9,10].

Astfel, într-un studiu epidemiologic cu participarea a 4000 de copii în vârstă de 4-15 ani, s-a constatat că toate atacurile de migrenă au avut o durată de la 2 ore până la 3 zile. Alte cercetări de domeniu au relevat faptul că atacul migrenos la copii poate avea durată mai mică de 2 ore [15].

Durerile de cap de tip migrenă cu localizare bilaterală sunt mai mult caracteristice pentru copiii mici, iar localizarea unilaterală devine mai frecventă spre vârsta de pubertate [3,4]. În adolescență localizarea unilaterală a cefaleei este tipică pentru migrenă, pe când localizarea bilaterală este mai frecvent atribuită cefaleei de tip tensional [3,4,7].

Analiza diagnozelor clinice stabilite de medicii neuropediatri în baza criteriilor stipulate în CITC-I

(1988) i-a permis lui Maytal et al. (1997) să constate, că în 86% din cazuri criteriul de localizare unilaterală a cefaleei a fost unul din cele de bază în stabilirea diagnosticului de migrenă, pe când localizarea bilaterală a durerii este mai specifică la copiii mici [14], devenind durere unilaterală cu înaintarea în vârstă [3,4,6,7,11]. În adolescență, majoritatea respondenților acuză cefalee unilaterală, locul de amplasare bilaterală este asociat cu CTT [3,4,6]. În pofida faptului că caracterul bilateral al durerii este specific copilăriei, localizarea unilaterală a cefaleei are o valoare predictivă pozitivă pentru migrenă în 85% cazuri [3,6,10].

Caracterul pulsatil al cefaleei nu este criteriul obligator pentru migrena la copiii mici, deși prezența cefaleei cu caracter pulsatil poate facilita excluderea altor tipuri de dureri de cap [14]. Caracterul pulsatil al durerii este foarte tipic pentru migrenă la copiii mai mari de 10 ani [6,11,12].

Așa simptome asociate cefaleei, precum fotofobia și fonofobia sau greața și voma, însoțesc mai frecvent crizele severe de migrenă la copii în comparație cu cele de intensitate medie [11,12]. La copiii mici și la adolescenți aceste simptome sunt mai des asociate cu migrena decât cu cefaleea de tip tensiional [6,11]. Studiul clinic realizat de Battistella et al. (2006) a constatat că fotofobia și fonofobia sau greața și voma mai frecvent sunt asociate crizelor de cefalee la adolescenți decât la copiii mici de vârstă preșcolară [4,6,10]. Într-un alt studiu realizat de Hershey et al. (2005) s-a stabilit că greața ca simptom de însoțire este întâlnită mai des la copiii sub 13 ani, iar fotofobia la copiii în vârstă de 13 – 18 ani [3,11].

Comorbiditatea algică deseori este asociată cefaleei. Copiii cu dureri de cap, în special de tip migrenă, mai frecvent raportează și alte simptome algice în comparație cu cei fără cefalee. Conform rezultatelor unui studiu efectuat în Finlanda pe un eșantion reprezentativ de 1290 copii cu vârsta de 8-9 ani, cei care sufereau de migrenă mai frecvent au prezentat dureri în zona gulerului, dureri abdominale sau dorsalgii, comparativ cu copiii, ce nu au avut dureri de cap [11,15].

Concluzii

1. Durata atacului migrenos la copii și adolescenți este mai mică în comparație cu adulții.
2. Localizarea bilaterală a durerii este mai frecventă în migrena pediatrică.
3. Caracterul pulsatil al durerii nu este un criteriu obligatoriu în migrena pediatrică.
4. Semnele asociate cefaleei (fotofobie/fonofobie, greață/vomă) sunt prezente mai frecvent în mod separat la pacienții pediatrici.

5. Comorbiditatea algică este asociată frecvent migrenei la copii.

Bibliografie

1. Ion Moldovanu, David W. Dodick, Stela Odobescu, Cefaleele durerile faciale și cervicale 2003.
2. Akyol A., Kiylioglu N., Aydin I., Erturk A., Kaya E., Telli E. et al. Epidemiology and characteristics of migraine among school children in the Menderes region. *Cephalalgia* 2007; 27:781-787.
3. Anttila P., Metsähonkala L., Sillanpää M. Long-term trends in the incidence of headache in Finnish schoolchildren. *Pediatrics* 2006; 117:e1197-e 1201.
4. Anttila V., Kallela M., Oswell G., Kaunisto M.A., Nyholt D.R., Hämäläinen E. et al. Trait components provide tools to dissect the genetic susceptibility of migraine. *Am J Hum Genet* 2006; 79:85-99.
5. Bandell-Hoekstra I., Abu-Saad H., Passchier J., Frederiks C., Feron F., Knipschild P. Prevalence and characteristics of headache in Dutch schoolchildren. *Eur J Pain* 2001; 5:145-153.
6. Battistella P.A., Fiumana E., Binelli M., Bertossi E., Battista P., Perakis E. et al. Primary headaches in preschool age children: clinical study and follow-up in 163 patients. *Cephalalgia* 2006;26:162-171.
7. Brattberg G. Do pain problems in young school children persist into early adulthood? A 13-year follow-up. *Eur J Pain* 2004; 8:187-199.
8. Brna P., Dooley J., Gordon K., Dewan T. The prognosis of childhood headache: a 20-year followup. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:1157-1160.
9. Brun Sundblad G.M., Saartok T., Engström L.M.T. Prevalence and co-occurrence of self-rated pain and perceived health in school-children: age and gender differences. *Eur J Pain* 2007;11:171-180.
10. Camarda R., Monastero R., Santangelo G., Raimondo D., Puma D., Pipia C. et al. Migraine headaches in adolescents: a five-year follow-up study. *Headache* 2002; 42:1000-1005.
11. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain, 2nd edn. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1):1-160.
12. Hernandez-Latorre M., Roig M. Natural history of migraine in childhood. *Cephalalgia* 2000; 20:573-579.
13. Hershey A., Winner P., Kabbouche M.A., Gladstein J., Yonker M. Lewis D. et al. Use of the ICHD-II criteria in the diagnosis of pediatric migraine. *Headache* 2005; 45:1288-1297.
14. Karli N., Akgöz S., Zarifoglu M., Akis N., Erer S. Clinical characteristics of tension-type headache and migraine in adolescents: a student-based study. *Headache* 2006a; 46:399-412.

MIGRENA ÎN CONTEXTUL FACTORILOR DE RISC LA PACIENȚII CU ICTUS ISCHEMIC CEREBRAL

**Maticiu Violeta – medic neurolog, doctorand,
IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie**

violetamaticiu@yahoo.com, tel. 079614921

Rezumat

A fost analizat rolul migrenei (Mg) și asocierea ei cu alți factori de risc cunoscuți la pacienții cu accidente cerebrale (AVC) ischemice. Din numărul total de 62 de pacienți investigați, care au suportat AVC ischemic mai mult de jumătate (29 p – 46.67%) din ei sufereau de Mg (majoritatea - cu aură) -I grup. S-a determinat, că pacienții acestui grup au valori mai mici (statistic relevante) ai principalilor factorilor de risc (HTA, T/A sistolică și T/A diastolică, profilul lipidic), spre deosebire de grupul II de pacienți cu AVC ischemic și alte cefalei și, grupul III – constituit din pacienți cu AVC fără cefalee. Nu a fost constatată o diferență statistică a celorlalți factori de risc (durata bolii de HTA, indicele masei corporale, numărul de ani de tabagism, diabet zaharat) între grupele analizate. Cu toate că, pacienții din gr. I, au valori mai mici la principalii factori de risc, ei prezintă un grad mai mare de dizabilitate mai motorie (conform scalei Rankin), spre deosebire de pacienții altor grupe. Astfel, s-a constatat o discrepanță dintre ponderea unor factori de risc (care au fost mai mici) la pacienții grupului I- AVC ischemic și migrenă, spre deosebire de grupurile fără migrenă. Datele obținute par să confirme faptul, că Mg este nu numai un factor de risc pentru AVC ischemic, dar este unul destul de important. Studiile ulterioare, pe un lot mai mare de pacienți, rămân să confirme atât rezultatele obținute, cât și gradul de „nocivitate” a Mg în combinație cu diferiți factori de risc.

Cuvinte-cheie: migrena, accidentul cerebral ischemic, factor de risc

Summary: Migraine in the context of risk factors in patients with stroke

It was analyzed the role of migraine (Mg) and its association with other risk factors in patients with stroke. Of the total of 62 patients investigated, which suffered stroke (29P - 46.67%) more than half of them were suffering from Mg (mostly - with aura)-I group. It was determined that patients of this group had lower values (statistically relevant) of main risk factors (hypertension, T / A systolic and T / A diastolic, blood lipid profile), in contrast to group II patients with ischemic stroke and other headaches and group III - patients with stroke without headache. No statistical difference was found of other risk factors (disease duration of hypertension, body mass index, number of years of smoking, diabetes) between the groups analyzed. Although the patients from group I have lower values in the main risk factors, they have a greater degree of motor disability (according to Rankin scale), unlike other patient groups. Thus, there was a discrepancy between the percentage of risk factors (which were smaller) in group I - patients with stroke and migraine unlike in the groups without headache. The data seems to confirm the fact that Mg is not only a risk factor for ischemic stroke, but it is quite important. Subsequent studies on a larger group of patients, remains to confirm such results and the degree of „harm“ of Mg in combination with various risk factors.

Keywords: migraine, stroke, risk factor

Резюме: Мигрень в контексте факторов риска у пациентов с церебральным ишемическим инсультом

Было проанализировано роль мигрени (Mg) и ее связь с другими факторами риска у больных с ишемическим инсультом (ИИ). Из общего числа исследованных 62 пациентов, которые перенесли ИИ, более половины (29P - 46,67%) из них страдали от Mg (в основном - с аурой) I-я группа. Было установлено, что у больных этой группы имелись более низкие значения (статистически достоверные) по основным факторам риска (гипертония, уровень систолического и диастолическое давление, липидный профиль), в отличие от второй группы пациентов с ИИ и другой головной боли и III группой - пациенты с ИИ без головной боли. Никаких статистических различий не было найдено по другим факторам риска (длительность заболевания гипертонией, индекс массы тела, количества лет курения, частоту сахарный диабет) между проанализированными группами. Хотя, пациенты I группы имеют более низкие значения по основным факторам риска, они имеют большую степень инвалидности (по шкале Ранкина), в отличие от пациентов других групп. Таким образом, было установлено несоответствие между соотношением факторов риска (которые были меньше) у пациентов I группы ИИ и мигрень, в отличие от групп без головной боли. Данные, в какой-то степени подтверждают тот факт, что Mg является не только фактором риска развития ишемического инсульта, но и очень значимым. Последующие исследования на большой группе пациентов, подтвердят эти результаты и степень, «агрессивности» мигрени в сочетании с различными факторами риска.

Ключевые слова: мигрень, ишемический инсульт, фактор риска

Migrena a fost considerată de-a lungul anilor, ca o tulburare episodică, fără consecințe de lungă durată asupra creierului. Însă, în ultimii 30 de ani, multiple

studii au identificat și emis argumente convingătoare, pentru o posibilă asociere dintre migrenă și afectare cerebrală [1].

Migrena este o afecțiune primară, cu cefalee cronic-intermitentă, ce afectează o mare proporție din populație, predominant femei. Este estimată în 10-20% din populația adultă, în timpul perioadei productive a vieții, femeile fiind afectate cam de 4 ori mai frecvent decât bărbații [2].

Aproximativ 90% dintre pacienții cu migrenă, prezintă cefalee de intensitate moderată sau severă, la trei sferturi dintre ei, este afectată activitatea zilnică în timpul atacului, iar o treime dintre aceștea necesită repaus la pat în timpul crizelor, așadar, migrena are consecințe sociale și economice marcate [3-6]. Folosirea excesivă a analgezicilor sau a altor tratamente antimigrenoase abortive, joacă un rol cert în transformarea migrenei episodice în migrenă cronică [7].

În Republica Moldova, conform ultimilor date epidemiologice, prevalența migrenei în mediul urban – 18%, în mediul rural este de 22%, iar migrena cronică în general a constituit 4.01 % [8].

Asocierea dintre migrenă și afecțiunile cardiocebrale include ischemia cerebrală și afectarea subclinică a creierului și este bine stabilită, cel puțin, la pacienții cu migrenă cu aură (MA) [9-14].

Persoanele, care suferă de migrenă au o frecvență crescută a hiperintensității substanței albe, depistate la IRM a creierului, în comparație cu cei fără migrenă și, care sunt de obicei atribuite schemei [15,16]. De asemenea, acești pacienți, au o incidență crescută de accidente vasculare cerebrale ischemice simptomatice [17,18]. Pacienții cu complicații ale migrenei au deficite neurologice focale similare cu accidente vasculare cerebrale, condiționate de alți factori de risc [19, 20].

Relația dintre migrenă și afecțiunile ischemice, poate fi înțeleasă în contextul mecanismelor patofiziologice ale migrenei. Există mai multe presupuneri, în ceea ce privește mecanismele, ce pot induce un accident ischemic în timpul atacului de migrenă. Cele mai argumentate sunt: depresia corticală răspândită, vasospasmul și hipercoagulabilitatea [21], toate acestea prezentând un risc nefavorabil cardiovascular.

Atât accidentul vascular ischemic cerebral, cât și migrena includ afectarea creierului și a sistemului vascular. În cazul accidentului vascular cerebral, tulburarea provine în sistemul circulator și creier, care este organul țintă, pentru afectări ischemice sau hemoragice [22].

Atacurile de migrenă, pare să aibă geneză, în creier prin intermediul unui mecanism descris, ca depresia corticală răspândită (CSD), de către Leao [23] și care este asociat cu aura migrenoasă. Răspunsul ganglionului trigeminal prezența depresiei corticale răspândite, declanșează durerea prin neurotransmițători și mecanisme inflamatorii, care afectează vascularizația extracraniană [24].

Vasospasmul rezultă din eliberarea de vasoconstrictori, precum endotelina și serotonina în timpul accesului migrenos sau din utilizarea medicamentelor specifice pentru tratamentul migrenei precum ergotaminele, triplanele și izometeptenele [21].

Conform unor studii clinice recente, în perioada de atac migrenos se constată o agregare trombocitară și o creștere a nivelului de factor activator plachetar (PAF), (*platelet – activating factor*) și a Factorului von Willebrand (FVW) în comparație cu măsurările în perioadele dintre crize [25]. Este stabilit, că hipoxia și peptidul asociat genei calcitoninei (CGRP), eliberat de terminațiile trigeminale în timpul crizei de migrenă, induc eliberarea de PAF, de către endotelio-citele cerebrale, trombocite și macrocitate. PAF la rândul lui, acționează asupra neuronilor, glii, monocitelor și macrofagelor, provocând procese de afectare hipoxică neuronală și apoptoză [25,26].

Factor activator plachetar (PAF), este un inductor puternic al activării și agregării plachetare, provoacă eliberarea de FVW - o glicoproteidă derivată din endotelii. Factorului von Willebrand activează suplimentar trombocitele prin intermediul receptorilor Gp IIB/IIIA, fapt decisiv în fixarea fibrinogenului și de producere a hemostazei primare [27].

Toate aceste ipoteze sunt confirmate prin studii clinice contemporane, care au demonstrat cert concentrații crescute de PAF și factor von Willebrand în timpul crizelor de migrenă [25]. Unele studii au stabilit, că acest factor este mărit și, în perioadele între crize, fapt demonstrat în doua studii recente [28, 29].

Un aspect important în patofiziologia migrenei este fenomenul de tromboză. Unii cercetători sunt de părere, că vasospasmul potențează fenomenul de tromboză în timpul atacurilor de migrenă. Este argumentată prin studii ipoteza, că pacienții cu migrenă prezintă o prevalență crescută a trombocitelor și policitemiei vera, afecțiuni însoțite de un risc crescut pentru accidentele ischemice [30].

Un risc crescut pentru migrenă și ictus ischemic constituie utilizarea contraceptivelor orale, mai ales la femeile tinere [31]. Se presupune, că contraceptivele orale cresc concentrația de fibrinogen plasmatic, majorând astfel coagulabilitatea sângelui [32].

Scopul studiului: Analiza rolului migrenei, ca un potențial factor de risc și relația ei cu alți factori de risc cunoscuți, întâlniți la pacienții cu accident cerebral ischemic.

Material și metode

Cercetarea a fost efectuată pe un lot de 62 de internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie. Informațiile necesare studiului au fost obținute prin chestionarea directă a pacienților și, din foile de observație ale acestora.

În cadrul studiului toți fiind diagnosticați cu AVC ischemic, (confirmat prin CT și IRM cerebral) în secția specializată.

Criteriile de includere au fost: pacienții cu AVC ischemic, confirmat prin CT sau IRM cerebral, vârsta pacienților examinați cuprinsă în limitele 20-60 de ani. Criteriile de excludere: pacienții cu dereglări cognitive, pacienții cu afazie motorie și senzorială, pacienți < 20 de ani, > 60 de ani.

A fost utilizat chestionarul clinic original elaborat și structurat de autori, care constată aspectele socio-demografice, caracteristica cefaleei, prezența sau absența aurei migrenoase, date anamnestice etc. Caracteristicile cefaleei (migrenă cu aură, migrenă fără aură, cefaleea de tip tensional, precum și alte tipuri de cefalee) au fost evaluate în baza ICHD-II (International Classification of Headaches Disorders – II) [33] și a inclus 28 de întrebări.

Intensitatea cefaleei a fost evaluată după scala de 11 puncte, unde 0 – absența cefaleei, 10 puncte - cefalee maximă. O parte din studiu este dedicată prezenței aurei de tip migrenos, este evaluat detaliat profilul cardiovascular, aspecte legate de factorii de risc, factorii declanșatori ai cefaleei, prezența cefaleei până, în timpul și după accident ischemic cerebral.

Pacienții (n=62) au fost separați în trei grupuri, în care primul grup (n=29) include pacienții cu AVC și migrenă; grupul doi (n=17) - pacienți cu AVC cu alt tip de cefalee (cefalee de tip tensional, cefalee atribuită hipertensiunii arteriale etc.) și, grupul trei (n=16) – pacienții cu AVC fără cefalee.

Chestionarul este compus din 7 compartimente, care includ 88 de întrebări, în care este evaluat tipul, istoricul, evoluția și severitatea cefaleei, comorbiditățile, aspecte social-demografice, caracteristica cefaleei legate de impactul ischemic, calitatea și impactul vieții legată de cefalee, evaluarea profilului cardiovascular.

Rezultate obținute

Lotul de studiu a cuprins 62 de pacienți. Acești pacienți au fost divizați în trei loturi: I lot- AVC și migrenă (Mg) - 29 p., al II-lea lot - AVC și alt tip de cefalee - 17 p., al III-lea lot - pacienți cu AVC fără cefalee - 16. Datele demografice și clinice ale grupelor sunt reprezentate în tab.1. Parametrii de sex și de

vârstă nu diferă statistic între grupuri, ceea ce ne dă posibilitatea să comparăm aceste loturi.

Majoritatea pacienților în lotul I au fost diagnosticați cu migrenă cu aură, 19 pacienți (65.51%), migrenei fără aură ia revenit 34.49% (10 p.); migrena cronică a fost determinată la 13 p. (44.82%). Media aurei migrenoase a fost de 14.03±18.55, variind de la 7 la 60 minute; aura prelungită (≥ 60 min) a fost determinată la 4 p., (3.44%).

S-a determinat o prevalență înaltă a cefaleei de tip tensional în lotul II, căreia i-a revenit 59.94% din pacienți (9 p.), cefaleea atribuită HTA a fost relatată în 41.17% (7 p.), alt tip de cefalee (posttraumatică) a fost prezentă în 5.88% (1 p.).

Pentru a analiza, dacă există diferențe între loturile, unor parametri comuni, ne-am propus să comparăm un șir de criterii, care sunt prezenți în toate grupele (hipertensiunea arterială, durata bolii de hipertensiune arterială, T/A sistolică, T/A diastolică, profilul lipidic, tabagismul, afectarea topografică, nivelul de dizabilitate Rankin, diabetul zaharat, indicele masei corporale).

Hipertensiunea arterială. Am comparat loturile din punct de vedere al prezenței acestui factor de risc. Astfel, dintre 29 de pacienți suferinzi de migrenă, 22 (75.86%) suferă de hipertensiune arterială, în lotul II indici înalți de T/A au fost relatați la 14 (82.35%) din 17 pacienții, iar cei fără cefalee suferă de HTA în 81.25 la sută din cazuri (13p din 16).

Durata bolii de hipertensiune arterială. Dintre toți pacienții suferinzi de migrenă, 75.86% (22 din 29 p.) suferă de HTA, pacienții cu alte cefalei sunt diagnosticați cu HTA în 82.35% (14 din 17 p.), iar pacienții fără cefalee suferă de HTA în 81.25 la sută din cazuri (13 p. din 16).

Tensiunea arterială în debutul accidentului cerebral ischemic. Importante sunt și cifrele maxime înregistrate în timpul ischemiei. După cum se vede din tab. 1, pacienții suferinzi de migrenă, prezintă valori semnificativ mai mici ale T/A în debutul accidentului cerebral ischemic. Rezultatele obținute la compararea acestui criteriu, relevă o diferență statistică semnificativă și anume, dintre loturile I și II de $p < 0.01$, între loturile II și III - $p < 0.03$. De asemenea, pacienții migrenosi au prezentat cifre mai joase ale tensiunii

Tabelul 1

Distribuția după sex și vârstă

Pacienți (62)	AVC+Mg (29p)	AVC- Mg (17p)	AVC-fără cefalee (16p)	I-II	I-III	II-III
Vârsta	51.62±9.83	54.35±6.02	51.43±8.31	P<0.15	P<0.47	P<0.12
Sex	F=68.95% (20p) M=31.03% (9p)	F=47.05% (8p) M=52.94% (9p)	F=43.75% (7p) M=56.26% (9p)	P<0.07	P<0.051	P<0.34

Tabelul 2

Datele clinice ale pacienților studiați (62 persoane)

Datele clinice	AVC+Mg (29p)	AVC-Mg (17p)	AVC-fără cefalee (16p)	I-II	I-III	II-III
Durata bolii de HTA	8.82±10.86	11.29±12.76	6.93±8.29	P<0.24	P<0.27	P<0.12
Indicele masei corporale	23.37±4.43	25.65±4.64	25.16±5.27	p<0.55	P<0.11	P<0.4
T/A sistolică	152.8±28.21	191±48.28	151.33±68.64	P<0.001	P<0.04	P<0.03
T/A diastolică	85.23±14.4	104.3±30.76	81.33±35.83	P<0.05	P<0.03	P<0.3
Colesterol	3.33±2.14	3.74±1.98	4.69±1.59	P<0.2	P<0.01	P<0.07
Trigliceridele	1.04±0.84	1.47±0.89	0.92±0.75	P<0.05	P<0.3	P<0.03
Numărul de ani de consum de tutun	2.48±8.05	2.41±8.11	4.31±12.91	P<0.4	P<0.2	P<0.3

Notă: Ceea ce este marcat sunt date semnificative.

arteriale diastolice în debutul accidentului cerebral ischemic. Comparând datele cifrelor tensiunii diastolice, am depistat de asemenea și aici diferență statistic semnificativă între loturile I și II de $p<0.05$, iar între loturile II și III - $p<0.03$ (tab. 2).

Profilul lipidic alterat. După cum se vede din tab. 2, pacienții cu Mg au avut valori ale colesterolului mai mic, în comparație cu pacienții din celelalte grupe. Existând diferență semnificativă ($p<0.03$) la compararea între loturile I-III. Calculul statistic al trigliceridelor a relevat diferențe statistice semnificative între loturile II-III ($p<0.03$).

Tabagismul. Pacienții în grupul I ce fumează 6.89%, vs de 11.76% și 12,5% pentru loturile II și III. Am stabilit durata medie de fumător și am primit următoarele valori: 2.48±8.05, 2.41±8.11 și 4.31±12.92 consecutiv pentru fiecare din grupuri. Aceste date nu denotă diferență statistică semnificativă ($p>0,05$) tab. 2. Am obținut, că pacienții din lotul I au o pondere mai mică de fumători (10.34%), în comparație cu celelalte grupe (11,76% și 12.5% pentru grupele II și III) ($p>0.05$).

Afectarea topografică a ictusului cerebral. După cum se vede din tab. 3, pacienții din toate trei grupe au prezentat mai frecvent afectare în bazinul arterei cerebri media dreaptă, care mai puțin a fost afectat bazinul arterei cerebri media stângă în toate cele trei grupe.

Gradul de dizabilitate motorie (scala Rankin). Analiza gradului de dizabilitate motor în studiul nostru a relevat cert, că pacienții suferinzi de migrenă au

prezentat un grad de dizabilitate motor (după scala Rankin) în medie semnificativ mai mare, în comparație cu pacienții cu alte cefalee și cei fără cefalee, existând diferențe semnificative între grupe de $p<0.04$ pentru gr. I-II și, $p<0.05$ pentru gr. I-III.

Diabetul zaharat. În studiul nostru diabetul zaharat a fost stabilit în grupul I în 34.48% (10p), în al doilea grup – la 4p (23.52%), iar în grupul al treilea în 25% (4p), fără să existe diferența statistică între grupe ($p>0.05$). După numărul de pacienți, care utilizează pastile sau insulina, pentru controlul glicemiei, nu s-a depistat diferență statistică semnificativă.

Indicele masei corporale. Rezultatele acestui parametru este ilustrat în tab. 2. După cum se vede, prevalența indicelui masei corporale, în studiul nostru, nu denotă o diferență statistică semnificativă $p>0.05$.

Discuții

Obiectivul studiului nostru a fost analiza relației dintre migrenă în contextul factorilor de risc cunoscuți și ponderea ei (a migrenei), ca un potențial factor de risc la pacienții cu accidente cerebrovasculare ischemice.

Pentru realizarea acestui studiu, lotul de pacienți ($n=62$) cu AVC ischemic a fost repartizat în trei subgrupe. Lotul I a fost format din pacienți cu migrenă (29p - 46,77%), dintre care un număr impunător 44.82% suferă de migrenă cronică. Migrena cu aură în acest subgrup 29 de pacienți a constituit mai mult de jumătate din cazuri (65.51%). Grupul II a fost constituit din 17 pacienți (27.4%) cu AVC ischemic și alte cefalee (marea majoritate - cefalee de tip tensi-

Tabelul 3

Afectarea ischemică cerebrală

Afectarea topografică	AVC cu Mg	AVC cu alte cefalee	AVC fără cefalee	I-II	I-III	II-III
Afectarea sist. vertebro-bazilar	8p (27.58%)	4p (23.52%)	5p (31.25%)	P<0.3	P<0.4	P<0.3
Afectarea ACM dreapta	19p (65.51%)	11p (64.7%)	10p (62.5%)	P<0.15	P<0.04	P<0.2
Afectarea ACM stânga	2p (6.88%)	2p (11.76 %)	1p (6.25%)	P<0.15	P<0.04	P<0.2

onal 52.9%) și condiționată de HTA (41.17%). Grupul III este format din pacienți cu AVC ischemic fără cefalee (16p–25.8%).

S-a efectuat o comparație dintre parametrii factorilor de risc în grupele menționate. Întrucât HTA este unul din principalii factori de risc pentru patologia sistemului cerebrovascular, am determinat, că media duratei bolii hipertensive în gr. I este mai mică ($P < 0.25$), decât în gr. II, iar valorile TAS și TAD în debutul accidentului cerebral ischemic sunt la fel mai mici, dar ating valori semnificative ($P < 0.05$) la pacienții cu migrenă în comparație cu celelalte grupe.

În publicația lui Tzourio și colab. [37] această tendință s-a observat, cei drept la pacienții fără AVC pe un lot de 1373 de persoane cu vârsta cuprinsă între 59-71 de ani, în care s-a constatat, că TAS medie a fost mai mică la cei cu migrenă, decât la non-migrenosi (128 mmHg vs 137 mmHg).

Un alt factor de risc este profilul lipidic, considerat un marker important în patologia cerebrovasculară. S-au obținut diferențe statistice concludente în aprecierea colesterolului între grupele I-II și la compararea trigliceridelor între grupele II-III.

Deoarece tabagismul este un factor de risc pentru maladiile cerebrovasculare, s-a efectuat o analiză în acest aspect. Astfel, pacienții cu migrenă au o pondere mai mică, dar nesemnificativă ($p > 0.05$) de fumători, în comparație cu pacienții din celelalte grupe.

Durata bolii de HTA și numărul de ani de tabagism nu au demonstrat diferența statistică semnificativă între grupe, cu toate că, ultimii doi factori erau mai mici în primul grup analizat.

Dintre 29 de pacienți din lotul I, 10 (sau 34.48%) suferă de diabet zaharat, această constatare prezintă o frecvență mai mare în comparație cu grupele fără migrenă (23.52% vs. 25% respectiv pentru grupele II și III), fără diferență statistică concludentă. Acest fapt presupune un argument în plus, că mecanismele patofiziologice declanșate în timpul atacului de migrenă potențează efectele nocive ale glicemiei, fiind, probabil, un factor indirect pentru accidentele ischemice cerebrale.

Analiza nivelului de dizabilitate după scala Rankin a constatat faptul, ca pacienții, care suferă de migrenă și au dezvoltat AVC ischemic, prezintă un grad de dizabilitate motor mai mare, decât pacienții cu alte cefalee sau fără cefalee și aceste date sunt semnificative statistic ($p < 0.05$).

Așa dar, migrena este depistată la 46,77% din pacienții cu accident vascular cerebral ischemic. Aceasta ridică o problemă a relației dintre migrenă și accidentul cerebrovascular ischemic. Relație complexă între migrenă și accidentul cerebrovascular ischemic, care ar include migrena ca o cauza a

accidentului vascular cerebral și ca un factor de risc vascular provoacă, ca consecință un proces ischemic cerebral, aceasta sugerând factori etiologici comuni pentru migrenă și stroke [34, 35, 36].

Generalizând rezultatele studiului nostru, putem constata, că există suficiente dovezi, care confirmă impactul migrenei ca un risc sporit cerebrovascular. Prezentul studiu demonstrează cert gradul sporit de dizabilitate motorie la pacienții, care suferă de migrenă și au suportat o ischemie cerebrală.

Este important, dacă putem influența prin profilaxia atacurilor de migrenă, sau scăderea frecvenței ei, rata accidentelor ischemice. Este necesar de a determina, care dintre pacienții cu migrenă pot face un accident ischemic, pentru a fi mai vigilenți, în vederea prevenirii fenomenului dat.

Concluzii:

1. Accidentul cerebral ischemic asociat cu migrena are un grad de dizabilitate mai grav decât pacienții fără migrenă.
2. S-a constatat o discrepanță dintre ponderea unor factori de risc (care au fost mai mici) la pacienții cu accident cerebral ischemic și migrenă, spre deosebire de grupele fără migrenă.
3. Datele obținute confirmă faptul, că migrena este nu numai un factor de risc pentru accident cerebral ischemic, dar și unul destul de important.

Bibliografie

1. Kruit M.C., van Buchem M.A., Launer L.J., Terwindt G.M., Ferrari M.D. *Migraine is associated with an increase risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study*. Cephalalgia. 2010 Feb; 30(2):129-36. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01904.x.
2. Schürks M., Rist P.M., Bigal M.E., Buring J.E., Lipton R.B., Kurth T. *Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis*. BMJ. 2009 Oct 27;339:b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914.
3. Edmeads J., Findlay H., Tugwell P., Pryse-Phillips W., Nelson R.F., Murray T.J. *Impact of migraine and tension-type headache on life-style, consulting behaviour, and medication use: a Canadian population survey*. Can J Neurol Sci. 1993 May; 20(2):131-7.
4. Ferrari M.D. *The economic burden of migrainetosociety*. Pharmacoeconomics. 1998 Jun; 13(6):667-76.
5. Michel P., Dartigues J.F., Lindoulsi A., Henry P. *Loss of productivity and quality of life in migraine sufferers among French workers: results from the GAZEL cohort Headache*. 1997 Feb;37(2):71-8.
6. Stewart W.F., Lipton R.B., Simon D. *Work-related disability: results from the American migraine study*. Cephalalgia. 1996 Jun;16(4):231-8; discussion 215.
7. Dodick D., Freitag F. *Evidence-based understanding of medication-overuse headache: clinical implications*. Headache 2006; 46 (Suppl 4): S202-11.

8. Moldovanu I., Odobescu S., Craciun C. *Medication overuse in Moldova. Chronic migraine with and without medication overuse: the role of drug phobia and associated factors (according to the data of Headachecenter, Chisinau, the Republic of Moldova)*. Cephalalgia, 2008, 28, 1229-1233.
9. Elliott D. *Migraine and stroke: current perspectives*. Neurol. Res 2008;30:801–812.
10. Kruit M.C., van Buchem M.A., Hofman P.A. et al. *Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions*. JAMA 2004; 291:427–434.
11. Kurth T., Slomke M.A., Kase C.S. et al. *Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study*. Neurology 2005;64:1020–1026.
12. MacClellan L.R., Mitchell B.D., Cole J.W. et al. *Familial aggregation of ischemic stroke in young women: the Stroke Prevention in Young Women Study*. Genet Epidemiol 2006;30:602–608.
13. Kruit M.C., Launer L.J., Ferrari M.D., van Buchem M.A. *Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine*. Stroke 2006; 37:1109–1112.
14. Kurth T., Diener H.C. *Current views of the risk of stroke for migraine with and migraine without aura*. Curr Pain Headache Rep 2006; 10:214–220.
15. Kruit M.C., Launer L.J., Ferrari M.D., van Buchem M.A.: *Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study*. Brain 2005, 128:2068–2077. Documentation of ischemic events in migraine patients with MRI imaging.
16. Kruit M.C., van Buchem M.A., Hofman P.A. et al.: *Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions*. JAMA 2004, 291:427–434. Documentation of ischemic events in migraine patients with MRI imaging.
17. Welch K.M.A.: *Relationship of stroke and migraine*. Neurology 1994, 44(Suppl 7):S33–S36.
18. Bousser M-G., Welch M.A.: *Relation between migraine and stroke*. Lancet Neurol 2005, 4:533–542.
19. Rothrock J.F., Walicke P., Swenson M.R. et al.: *Migrainous stroke*. Arch Neurol 1988, 45:63–67.
20. Rothrock J., North J., Madden K, et al.: *Migraine and migrainous stroke: risk factors and prognosis*. Neurology 1993, 43:2473–2476.
21. Tietjen G.E. *“Migraine and ischemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications”*, “Cephalalgia” 2007, 27, 981–987.
22. Jesse Weinberger, M.D. *Stroke and Migraine*. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine 2008, 10:253–260.
23. Teive H.A.G., Kowacs P.A., Maranhao F. et al.: *Leao’s cortical spreading depression. From experimental “artifact” to physiological principle*. Neurology 2005, 65:1455–1459. Interesting article on the pathophysiology of migraine from a historical perspective.
24. Waeber C., Moskowitz M.A.: *Migraine as an inflammatory disorder*. Neurology 2005, 64:S9–S15. An excellent summary of current concepts in the pathophysiology of migraine.
25. Sarchielli P., Alberti A., Coppola F. et al. *Platelet-activating factor (PAF) in internal jugular venous blood of migraine without aura patients assessed during migraine attacks*. Cephalalgia 2004; 24:623-30.
26. Cesar J.M., Garcia-Avello A., Vecino A.M., Sastre J.L., Alvarez-Cermeno J.C. *Increased levels of plasma von Willebrand factor in migraine crisis*. Acta Neurol Scand 1995; 91:412–3.
27. McCrary J.K., Nolasco L.H., Hellums J.D., Kroll M.H., Turner N.A., Moake J.L. *Direct demonstration of radiolabeled von Willebrand factor binding to platelet glycoprotein Ib and IIb-IIIa in the presence of shear stress*. Ann Biomed Eng. 1995 Nov-Dec; 23(6):787-93.
28. G.E. Tietjen, M.D., M.M. Al-Qasmi, M.D., K. Athanas, R.N., *Increased von Willebrand factor in migraine*. Neurology. July 24, 2001 vol. 57 no. 2 334-336.
29. Tietjen G.E., Al-Qasmi M.M., Athanas K., Utley C., Herial N.A. *Altered hemostasis in migraineurs studied with a dynamic flow system*. Thromb Res. 2007; 119(2):217-22. Epub 2006 Feb 28.
30. Michiels J.J., Berneman Z., Schroyens W., Koudstaal P.J., Lindemans J., Neumann H.A., van Vliet H.H. *Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia*. Platelets. 2006 Dec; 17(8):528-44.
31. Whitty C.W., Hockaday J.M., Whitty M.M. *The effect of oral contraceptives on migraine*. Lancet. 1966 Apr 16;1(7442):856-9.
32. Conard J., Samama M. M. *Oral contraceptives, hormone replacement therapy and haemostasis*. Cephalalgia Volume 20, Issue 3, pages 175–182, April 2000.
33. *Classification Committee of the International Headache Society*. The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. Cephalalgia 2004; 24 (Suppl 1):S1-S149.
34. Welch K.M.A.: *Relationship of stroke and migraine*. Neurology 1994, 44(Suppl 7):S33–S36.
35. Bousser M-G., Welch M.A.: *Relation between migraine and stroke*. Lancet Neurol 2005, 4:533–542.
36. Jesse Weinberger, M.D. *Stroke and Migraine*. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine 2008, 10:253–260.
37. Tzourio C., Gagniere B., El Amrani M., Alperovitch A. and Bousser M.G. *Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population based study in the elderly*. Cephalalgia 2003; 23: 914–920.

COMPLICAȚIILE ȘI TRATAMENTUL SINDROMULUI POST-PUNCȚIE LOMBARĂ. CAZ CLINIC ȘI REVISTA LITERATURII

**Concescu Diana – doctorand al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie
Chișinău, Centrul de Urgențe Cefalei, Paris,**

**Moldovanu Ion – profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale
director general INN,**

**Odobescu Stela – doctor habilitat în științe medicale,
șef Laborator Neurologie Funcțională INN,**

**Roos Caroline – PH al Centrului de Urgențe Cefalei, Paris,
Rotaru Lilia – doctor în științe medicale, cercetător științific**

**Laborator Neurologie Funcțională INN
e-mail: dconcescu@gmail.com, tel: 079394009**

Rezumat

Sindromul de hipotensiune al lichidului cefalo-rahidian (LCR) poate apărea ca o complicație post-puncție lombară (PL) datorată unei breșe durale. Pe plan clinic pacienții pot avea complicații neurologice (în particular, cefalee după puncție lombară) și generale. Sindromul de hipotensiune al LCR poate fi tratat intervențional prin “blood-patch”- unicul tratament eficient la momentul actual.

Cuvinte-cheie: Cefaleea post-puncțională, cefaleea hipotensivă, diagnosticul cefaleei post-puncționale, neuroimaging

Summary: Complications and post-lumbar puncture syndrome treatment. Clinical case and review

Hypotension syndrome of cerebrospinal fluid (CSF) can occur as a complication of lumbar puncture (LP) due to a dural breach. From the clinical point of view patients can have neurological (in particular, post-dural puncture headache) and general complications. CSF hypotension syndrome can be treated by “blood-patch”, currently the only effective treatment.

Keywords: Post-dural puncture headache, hypotensive headache, diagnosis of post-dural puncture headache, neuroimaging

Резюме: Осложнения и лечение пост-пункционального синдрома. Клинический случай и обзор

Синдром понижения давления спинно-мозговой жидкости (внутричерепной гипотензии) может появиться как осложнение спинно-мозговой пункции в связи с образованием дефекта твердой мозговой оболочки. С клинической точки зрения пациенты могут иметь неврологические (в частности, пост-пункционная головная боль) и общие осложнения. Синдром внутричерепной гипотензии можно лечить с помощью пломбировки кровью (blood-patch), единственно эффективный метод лечения в настоящее время.

Ключевые слова: Пост-пункционная головная боль, гипотензивная головная боль, диагноз пост-пункционной головной боли, нейровизуализация

Introducere. Explorarea sindromului de hipotensiune a lichidului cefalo-rahidian (LCR) a evoluat considerabil în ultimii ani, complicațiile secundare ale breșei meningiene ducând la cronicizarea hipotensiunii de LCR, evoluând spre un sindrom depresiv și dureri cronice.

1. Sindromul hipotensiunii intracraniene.

1.1. Cefalee. Cefaleea posturală sau pozițională este semnul principal de hipotensiune a LCR. Toate localizările sunt posibile, fiind totuși mai frecvent bilaterală, severă, constrictivă, occipitală, occipito-frontală sau difuză, cu iradiere în cervicală, la nivelul spatelui sau umerilor [1-2]. Cefalee inexistentă, calmată sau ameliorată în decubitus dorsal, fiind declanșată la exacerbarea pasageră în ortostatism (poziție așezată sau verticală). Durata de instalare sau

de agravare a cefaleei în dependență de schimbarea poziției este variabilă, imediat cu o cefalee explozivă, lent progresivă timp de mai multe secunde sau minute, sau fiind paroxistice la sfârșitul zilei. Absența caracterului postural sau dispariția acestuia duce la discuția altei etiologii, fără a elimina în același timp diagnosticul de cefalee de hipotensiune a LCR. Uneori izolată, cefaleea este acompaniată de un cortegiu variabil de semne clinice, cele mai dese fiind greața, voma, tulburările vizuale și auditive. Fotofobia face parte dintr-un tablou clinic clasic.

1.2. Simptomele asociate. Cu excepția nervilor cranieni I și IX, toți ceilalți pot suferi de pe urma hipotensiunii de LCR [3].

1.3. Alterarea auzului. Alterarea auzului (hipoacuzie uni- sau bilaterală, hiperacuzie, distorsiune de

sunete, acufene) sunt tulburările cele mai frecvente [4]. Hipoacuzia fiind semnalată spontan numai de către 5% dintre pacienți, dar trebuie eliminată sistematic, în asocierea hipotensiunii de LCR. Conform diametrului acului și metodelor de detectare a spațiilor intervertebrale o alterare a auzului este detectată de la 25% la 75% dintre pacienți, după o puncție lombară (PL). Există o relație între diametrul și design-ul de extremitate a acului și alterarea auzului. Acele mai fine și mai tranșate produc alterări mai discrete [4].

Varietatea tabloului clinic se explică printr-o implicare a urechii interne, ducând la explicarea asocierii sindromului vertiginos (excepție fiind cel izolat și postural) [5]. Acufenele, hipoacuzia și vertijul sunt consecințele hipotensiunii perilimfei. Dezechilibrul perilimfă-endolimfă cohleară este responsabil de un hidrops labirintic, care este la originea alterării auzului.

1.3.1. Alterarea vederii și implicarea nervilor oculomotori

Implicarea nervului VI cerebral (abducens, oculomotor extern) este destul de rară (1/400 și 1/8000 cazuri). Paralizia nervului VI, bilateral se întâlnește în 25% de cazuri, exprimându-se prin diplopie orizontală cu strabism. Mai multe puncte particulare caracterizează hipotensiunea de LCR în acest caz:

- Durata dintre breșă și instalarea simptomelor uneori este destul de lungă, până la 6 zile în mediu, cu extremități între 3 zile și 3 săptămâni [6].

- Lentoarea de recuperare a atingerii nervului VI sugerează o leziune de tip neuropraxic, explicată printr-un diametru mic cu un traiect particular sub baza craniului, trecând între spatele mastoidei și sinusului cavernos. În plus, deplasarea encefalului asociază leziuni de tip "stretching" asupra acestui nerv deja fragilizat.

- Blood-patch-ul fiind foarte rar eficace, deoarece când paralizia este diagnosticată, leziunea nervoasă este deja constituită. Absența tratării timp de 8 luni cu răspuns pozitiv poate duce la sechele definitive [6].

Implicarea izolată a nervului III (nerv oculomotor comun) și nervului IV (nervul trohlear) este posibilă de formă izolată sau combinată. Deseori cefaleele sunt asociate și de alte semne vizuale ("ceață", fosfene, scăderea acuității vizuale, nistagmus, alterarea câmpului vizual) [7]. De regulă, ele dispar în același timp cu cefaleea.

1.3.2. *Implicarea radiculară.* În câteva cazuri foarte rare, hipotensiunea de LCR este asociată sau maschează o implicare radiculară motorie, senzitivă sau mixtă [8]. Diagnosticul etiologic de implicare radiculară este dificil atunci când breșa este deja cunoscută, mai ales, când ea este izolată, fără cefalee.

Implicarea radiculară se poate exprima printr-o formă de cervicalgie brutală și spontană [9], a unei dureri toracice [10], unei brahialgii sau a unei dureri în teritoriul nervului ulnar, pseudo-anginoasă, evocând o ischemie miocardică [11] sau un deficit motor progresiv în cazul unei cefalei cronice [12]. Aceste implicări radiculare care se limitează la radiculele cervicale sunt asociate unei dilatări a venei peridurale la același nivel, evocând un mecanism de compresie la originea lor [12]. Cervicalgiile și scapulalgiiile frecvent raportate implică radiculile trapeziene ale nervului spinal (XI) și primele 3 rădăcini cervicale.

1.3.3. *Hematoamele.* Hipotensiunea de LCR poate complica situația cu un hematoma intracranian, în cazuri rare, bilaterale, mai des fiind subdural, uneori intracerebral sau extra-dural [13-14]. Modificarea simptomelor de la o cefalee acută la o cefalee cronică, duce la eliminarea unui hematoma subdural. Morbiditatea este complicată, cu o frecvență a sechelelor neurologice și o mortalitate raportată la 14%, justificând o imagistică și un tratament chirurgical de urgență, dacă este necesar [13].

1.3.4. *Alte simptome și complicații.* Greța și voma acompaniază frecvent cefaleele provocate de o breșă meningiană, fiziopatologia nefiind clar explicată. Au fost publicate 3 cazuri de necroză hipofizară în acest context. Această complicație evocă asocierea tulburărilor vizuale cu o hiponatremie, fiind confirmată de un IRM cerebral. Fistulele LCR, secundare unei breșe meningiene se pot exterioriza la nivelul pielii, dezvoltând un meningocel. În acest caz, cefaleele sunt rare. Câteva cazuri excepționale s-au exprimat sub masca tulburărilor de conștiință, unei ataxii, unui sindrom parkinsonian sau unei demențe. Absența cefaleei complică mereu diagnosticul.

2. Fiziopatologia cefaleei secundare unei breșe meningiene

2.1. Consecințele unei breșe meningiene

Cefaleea și alte manifestări clinice secundare ale breșei meningiene sunt legate de scăderea presiunii intracraniene a LCR [1, 5]. Puncția lombară (PL) produce o scădere rapidă și prelungită a presiunii LCR ventriculare [14]. În legătură cu gradientul de presiune între spațiul subarahnoidian și peridural (40-50 cm H₂O în poziție așezată), LCR se scurge în dependență de diametrul breșei și presiunii hidrostatice, de unde și apare caracterul postural al cefaleelor și eventualelor simptome secundare. Breșa meningiană este responsabilă de o diminuare a volumului LCR, care asigură o funcție de "amortizare hidrostatică" a encefalului în cutia craniană. Odată cu trecerea în ortostatism, deplasarea cranio-caudală a encefalului nu mai este amortizată de LCR. Encefalul glisând spre baza craniului, duce la declanșarea semnelor focale

le [15, 16]. Deplasarea encefalului pune în tensiune structurile vasculo-fibroase meningiene ale convecției cerebrale, hipotensiunea fiind responsabilă de cefalee, prin implicarea stretch-senzitivă a receptorilor meningieni la nivelul nervului trigemen (cefalee frontală), glosofaringian și vag (cefalee occipitală), și primelor 3 rădăcini cervicale (cefalee cervicală și dureri cervico-scapulare).

2.2. Imagieria hipotensiunii intracraniene

Scannerul cerebral nu este contributiv, cu excepția hematoamelor intracraniene. IRM (secvența T1 cu și fără injectare de gadolinium), în cupe sagitale și vertico-frontale, precizând semiologia imagistică a sindromului hipotensiunii de LCR [17, 18].

Tabloul caracteristic prezintă:

- O priză de contrast difuză parenchimatooasă supra- și infratentorială, realizând un aspect de pahimeningită, uneori până la nivelul măduvei cervicale. Acest semn care este indispensabil diagnosticului, mai puțin important, în particular când IRM este efectuat precoce.

- Deplasarea encefalului și trunchiului cerebral.

- Deplasarea caudală a amigdalelor cerebeloase, care pot evoca diagnosticul de Arnold- Chiari.

- O ștergere a cisternelor preoptinice și chiasmatică în jumătate din cazuri, cu ventriculii laterali de talie mică.

- O dilatare a plexurilor venoase anterioare vertebrale interne (85% dintre cazuri) poate completa semiologia IRM.

- O colecție lichidiană, retro-spinală, la nivelul C1-C2, în 50% de cazuri, fără valori de localizare a scurgerii. Ea este deseori asociată unei dilatări a venelor peridurale cervicale, ducând la dilatarea venelor meningiene intracraniene.

- O colecție lichidiană intracraniană subdurală uni- sau bilaterală, de tipul higromului (de la 2 la 7% cazuri).

- Un higrom cu localizare spinală, a fost determinat în 70% dintre cazuri.

- În mod excepțional, modificarea în diametru a hipofizei (poziție înaltă).

3. Incidența și evoluția breșelor durale

Hipotensiunea LCR secundară unei breșe meningiene este cunoscută din 1898, prima rahianestezie fiind complicată cu prima cefalee diagnosticată. Toate breșele meningiene au o scurgere de LCR, dar nu toate breșele sunt responsabile de un sindrom post-puncție lombară. Incidența sa variază în funcție de mai mulți parametri, vârstă, sex, care nu sunt controlabili. Riscul de a dezvolta o cefalee post- PL este mai important la persoanele tinere, decât la cele mai în vârstă, și mai des la femei, decât la bărbați. Caracteristicile și diametrul acelor sunt factorii majori; cu

cât diametrul este mai important, cu atât vârful acului este mai ascuțit, și incidența de severitate este mai mare (tabelul 1).

Tabelul 1

Relația dintre diametrul și configurația vârfului de ac și, incidența sindromului post-puncție lombară

Intervenție, diametrul și configurația vârfului de ac	Incidența sindromului post-puncție lombară
Rahianestezie (Sprotte 24 G)	<1%
Rahianestezie (Quincke 22 G)	De la 2% la 36%
Breșă după o peridurală chirurgicală	30%
PL cu scop diagnostic (20 G)	37%
Mielografie (18 su 20 G)	70%
Breșă după o peridurală obstreticală (17 sau 18 G)	>50%

După: Zetlaoui PJ. Céphalées par hypotension du liquide cérebrospinal. In: Douleurs: techniques invasives. Brasseur L et M-C Djian édts. Paris: Arnette, 2010: 157-184.

4. Diagnostic diferențial

În fața unui tablou clinic tipic de breșă meningiană, dacă examenul neurologic este normal, diagnosticul este evident și fără orice examen complementar pentru al confirma. Câteva situații foarte rare produc probleme de diagnostic, fiindcă nu toate cefaleele după o breșă meningiană sunt în mod obligatoriu legate de o hipotensiune a LCR [19, 20].

Cefaleele severe la 24^h post-partum

Toate tipurile de cefalee post-partum nu sunt legate de hipotensiunea LCR. Cele 2 diagnostice principale care trebuie excluse sunt: pre-eclampsia și tromboza venoasă cerebrală (TVC), sau sindromul de vasoconstricție reversibilă (SVCR). Rămâne a reține, de asemenea, migrena și cefaleea de tip tensional.

4.1. *Meningitele.* Existența unei hipertermii impune excluderea unei meningite iatrogene. Uneori, este nevoie de a repeta puncția lombară pentru a elimina această ipoteză.

4.2. *Tromboflebitele cerebrale și eclampsia.* La o parturientă, orice cefalee atipică clinic trebuie exclusă prin IRM cerebral, evocând diagnosticul unei tromboze venoase cerebrale [19, 20]. Altă cauză dificilă de diagnosticat este cefaleea în cadrul unei pre-eclampsii.

4.3. *Pneumoencefalia.* Este secundară unei injecții cu aer în cursul unei anestezii peridurale sau unei injecții intratecale [21]. Cefaleea este precoce în următoarele 24 de ore, intensă, non-posturală, asociată unei midriaze unilaterale. Episoade convulsive pot surveni, deseori fiind urmate de o alterare a vederii. Imagieria cerebrală pune în evidență bule de aer, care pot fi subdurale sau intraventriculare. Tratamentul

spontan survine în primele 48 de ore, asociat prin aportul de oxigen pe cale nazală.

4.4. *Hematoamele*. Breșa meningiană se poate complica cu un hematom subdural, subarahnoidian sau intracerebral.

5. Tratamentul preventiv

5.1. *Vârful și tipul acului*. Există o relație importantă între diametrul acului, formele, extremitățile și incidența cefaleelor [22]. Acele cu vârful de tip Quincke, ascuțite, realizează o breșă netă, fără reacție inflamatorie, nici debride ale durei mater, iar cele mai puțin ascuțite produc o veritabilă explozie a durei, generând o reacție inflamatorie intensă, cu fragmente de țesut care duc la obstrucția breșei, accelerând cicatrizarea.

5.2. *Orientarea acului*. Cu acele de tip Quincke, trebuie ca vârful să fie paralel și nu perpendicular axei medulare. Această recomandare rămâne validă pe baza unei ipoteze eronate de organizare histologică a fibrelor durei mater [23]. O altă meta-analiză explică diametrul breșei în funcție de mișcările măduvei [24].

5.3. *Reintegrarea cu mandren*. Mai întâi de a introduce acul, reintegrarea unui mandren permite de a reduce incidența cefaleelor în mod important (16,3% vs. 5,0 %, $p < 0,005$).

6. Tratamentul ineficient

6.1. *Decubitus strict*. Este ineficace în cazul unei hipotensiuni a LCR. Conform unei meta-analize efectuată de un grup cohortă Cochrane, cefaleele moderate, în decubit dorsal pot avea un efect pozitiv de reducere de 5%, și un efect de majorare a cefaleei până la 50%.

6.2. *Hiperhidratarea*. Nu este explicată fiziopatologic, deoarece hidratarea nu duce la creșterea producerii de LCR [25]. Meta-analiza grupului Cochrane nu a găsit nici un avantaj în hiperhidratare, ca metodă de prevenție a cefaleelor.

6.3. *Antalgicele*. Paracetamolul este antalgicul de baza, care diminuează cefaleea, dar nu o tratează. Adjuvantele morfince ajustate paracetamolului (dextropropoxifen sau codeina) sunt mai puțin indicate în urma efectelor lor secundare, majorând riscul de sincope, mascând diagnosticul (grețuri, vome). În plus, toți derivații morfincici sunt vasodilatatori, determinând majorarea cefaleei.

6.4. *Anti-inflamatoarele non-steroidiene (AINS)*. Sunt la fel de eficiente ca și antalgicele. AINS de preferință sunt cele de tipul anti Cox-2, cu o durată scurtă de acțiune și care nu sunt contraindicate la realizarea blood-patchului. AINS de lungă durată și cu acțiune non reversibilă sunt contraindicate.

6.5. *Cafeina*. Acțiunea cafeinei se explică printr-un efect vasoconstrictor asupra circulației cere-

brale [26]. Din punct de vedere clinic, acest remediu nu este chiar atât de eficient. La o durată de 24 de ore după oprirea tratamentului, cefaleea recidivează în 25-50% din cazuri. Un studiu controlat a comparat efectul asocierii a două medicamente, paracetamolul și cafeina cu alt grup de pacienți care a administrat doar paracetamol și nu a relevat nici un beneficiu al cafeinei [27]. Efectele secundare ale acestei asocieri sunt: tulburările de somn, tahicardie, hipertensiune arterială. Pozologia cotidiană este de la 300 la >600 mg/zi. Crize convulsive au fost raportate la o doză de 500 mg/24h. Astfel, cafeina nu este un tratament adaptat cefaleei.

6.6. *Tramadolul și triptanii*. Nu există un justificativ că indicațiile și efectele lor secundare le contraindică administrarea.

7. Tratament cu efect parțial

7.1. *Blood-patch-ul preventiv*. Se realizează imediat după o breșă post-anestezie peridurală, fără a aștepta instalarea cefaleei (50%) [28]. După studiul retrospectiv Pahlaniuk și al. [29], care a evocat ineficiența blood-patch-ului preventiv, două studii controlate au demonstrat eficiența lui în cazul unei breșe accidentale [30, 31].

7.2. *Morfina peridurală*. Patru studii au raportat utilizarea morfinei injectate în spațiul peridural în cazul unei breșe pentru prevenirea sindromului post-PL. Un singur studiu a fost controlat [32], în care parturientelor le-a fost administrat 3 mg de morfină cu 10 ml de ser fiziologic ca analgezie peridurală și, peste 4 ore încă 3 mg de morfină prin cateter, care era păstrat timp de 24 ore, apoi înlăturat.

7.3. *Infiltrarea marelui nerv occipital (nervul Arnold)*. Infiltrarea marelui nerv occipital (nervul Arnold), mixt, fiind ramura posterioară a celui de-al II-lea nerv rahidian. Traiectul acestuia trece prin partea posterioară a craniului, fiind responsabil de inervarea senzitivă. Blocajul acestuia a fost raportat eficient în cazul migrenei cronice [34]. Pe această bază a fost tentat tratamentul cefaleei post-PL, fiind menționat în 3 publicații [35, 36], nefiind raportate rezultate negative. Injectarea bilaterală a 3 ml de fiecare parte a anesteziei de lungă durată duce la ameliorarea cefaleei în câteva minute cu efect prelungit.

7.4. *Gabapentina*. O publicație cu două cazuri clinice ale cefaleei post-analgezie peridurală rebelă au avut un tratament clasic, evidențiind eficiența gabapentinei (400 mg x 3 ori/zi, timp de 2 zile). Cefaleea a fost ameliorată timp de 24 de ore, iar blood-path-ul nefiind necesar [37]. În absența contraindicațiilor (de ex., alăptarea), gabapentina poate constitui un tratament care poate înlocui celelalte antalgice ineficiente.

7.5. *Consyntropine (Synacthene®), corticoizi*.

Mai multe cazuri clinice, necontrolate au raportat eficiența corticoizilor în cazul cefaleelor post-PL. Un studiu controlat în obstetrică a fost efectuat pe 18 parturiente, care nu au remarcat nici un efect notabil al Synacthenei@retard (1mg administrat intramuscular) [38].

8. Blood-patch – tratamentul eficient

Blood-patch-ul, descris pentru prima dată în 1960 de către Gormley [39] pare să fie și actualmente unicul tratament eficient în cazul scurgerii LCR. Vizând două obiective: creșterea presiunii LCR și trombozarea breșei cu un cheag de sânge, blood-pach-ul este indicat în cazul cefaleelor secundare unei breșe traumatice sau spontane. Este eficient și în cazul simptomelor secundare sindromului post-PL [40, 41, 42, 43].

8.1. Contraindicații

O cefalee mai puțin intensă, cu intensitatea 3/10 conform SVA, neinvalidată, nu justifică un blood-pach în primă intenție. Prima contraindicație este absența indicațiilor. Este fundamental de exclus principalele diagnostice diferențiate, incluzând tromboza venelor corticale, meningita, hematumul intracranian și eclampsia. Dacă există dubii, trebuie de efectuat un examen neuroimagistic prin IRM cerebral. Alte contraindicații mai rare sunt: tulburările de hemostază, suspiciul de sepsis sau injectarea sângelui autolog. Infecțarea sistemică este o contraindicație temporară, deoarece există riscul de a injecta sângele autolog infectat, favorizând un abces peridural sau o meningită. Însă există sepsis fără febră și febră fără sepsis.

8.2. Mecanismul de acțiune al blood-patch-ului

8.2.1. Efectele imediate. Blood-patch-ul acționează prin două mecanisme diferite, complementare și decalate în timp. Injectarea sângelui autolog în spațiul peridural duce la o creștere a presiunii peridurale lombare, superioare 80 cm H₂O pentru un volum de 20 ml. Această creștere a presiunii lombare duce la deplasarea cefalică în volumul necesar de LCR intracranian și ventricular. Acest efect este persistent după injectarea sângelui autolog, deoarece 15 minute după blood-patch cu 15 ml, presiunea păstrează 70% din valorile maxime înregistrate în momentul injectării. Și invers, acest efect este inferior de 1 minut după injectarea serului fiziologic. Creșterea presiunii peridurale reduce scurgerile de LCR, ameliorând cefaleea.

8.2.2. Efecte tardive. Coagularea sângelui permite de a forma un tromb, care va obtura breșa meningiană [44]. Blood-patch-ul are un rol de tamponament și de compresie peridurală [45, 46]. Trombul fiind neabsorbit la H8 [45]. O cicatrice incompletă poate explica recidivele precoce sau tardive.

8.3. Durata oprimală de realizare a blood-patch-ului. Este dificil de precizat durata sau momentul în care trebuie de efectuat blood-patch-ul, deoarece cicatrizarea survine în termeni diferiți.

Caz clinic:

Pacienta B., 28 de ani, a fost consultată în Centrul Urgențe Cefalei, Spitalul Lariboisière, Paris, în anul

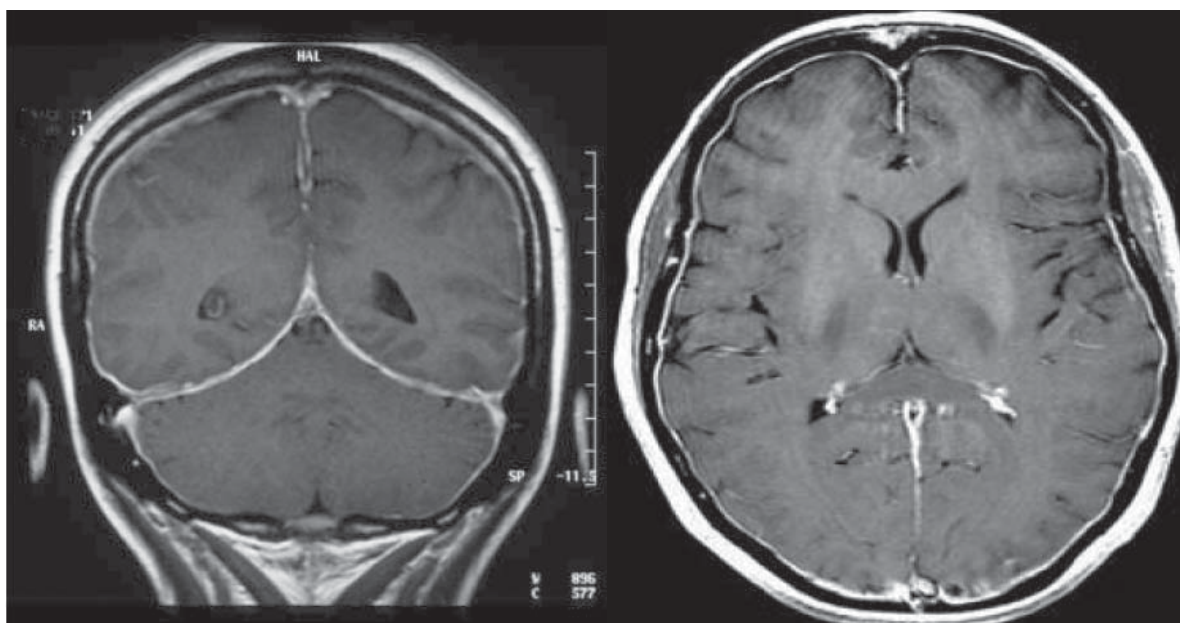


Figura 1-2. Ilustrarea IRM cu injectare de gadolinium T, a unei hipotensiuni a LCR la o pacientă, prezentând o cefalee cronică de câteva săptămâni, după o puncție lombară (efectuată cu un ac de tip Quincke 22 G). Secvențe – frontală și vertico-frontală: 1.2. Îngroșarea meningiană intracraniană este foarte vizibilă, având aspectul unei pahimeningite. Sinusul sagital bine vizualizat, deducând o hipertensiune venoasă. Ventriculii laterali de talie mică

2012, pentru o cefalee persistentă, cu durată de câteva săptămâni, caracter ortostatic. Pacienta este căsătorită, are 2 copii, activează în calitate de economist. Ca antecedente medicale este la evidența medicului endocrinolog pentru o hipotiroidie, pentru care administrează un tratament cu Levothyrox 75 mcg, 1 cp/zi. Cu 3 săptămâni în urmă, pacienta s-a trezit dimineața cu o cefalee acută, asociată cu greață și vomă, vertij, intensitatea 8-9/10 conform SVA în ortostatism, durerile de cap fiind ameliorate în poziție culcată. De evidențiat, că pacienta cu două zile în urmă, a suportat o PL în Urgențe Generale, în contextul unei meningite, care nu s-a adeverit. Peste câteva zile, după PL și persistența simptomelor, pacienta consultă medicul de familie, care cere a efectua un bilanț sanguin, o TC cerebrală cu contrast și un tratament antalgic pentru ameliorarea cefaleei. Rezultatele analizelor de sânge și Scannerul cerebral cu injectare, au fost normale. Fără nici o ameliorare, pacienta se adresează peste o săptămână în Centrul de Urgențe Cefalei, Spitalul Lariboisière, Paris, examenul general al pacientei fiind fără particularități.

Examenul neurologic: Pacienta conștientă, orientată în timp și spațiu, cu un scor Glasgow 15. Cefalee persistentă cu criterii posturale pozitive, în poziție culcată intensitatea cefaleei 0/10 puncte, în ortostatism 8/10 puncte conform SVA, asociată cu acufene și greață. Nervii cranieni - fără particularități, cu excepția unui nistagmus orizontal. Restul examenului neurologic - fără particularități. Pacienta a avut un bilanț sanguin general, cu o hemostază normală și un IRM cerebral (Figura 1-2).

În acest context, pacienta a fost convocată pentru un blood-patch, care a fost realizat în condiții standarde, cu injectarea a 30 ml de sânge autolog, care s-a efectuat fără particularități. După blood-patch pacienta a rămas în poziție culcată timp de 3 ore. După 3 ore, s-a evidențiat absența cefaleei și simptomelor asociate acesteia în ortostatism. În acest caz, tratamentul intervențional a fost considerat eficient. Pacienta a plecat acasă în aceeași zi cu o recomandare de a efectua un examen IRM cerebral de control după 3 luni și o nouă consultație în Centrul de Urgențe Cefalei, Spitalul Lariboisière, Paris, după efectuarea acestuia.

Concluzii

1. Toate manifestările clinice ale sindromului post-PL sunt legate de scăderea presiunii LCR.
2. Cefaleea post-puncțională este semnul clinic cel mai constant, dar și absența acestuia nu exclude diagnosticul.
3. În obstetrică și ginecologie, toate cefaleele survin post-rahianestezie peridurală, nefiind obligatorii unei breșe.

4. Este necesar de a supraveghea toate tipurile de sindroame post-PL, pentru a evita cronicizarea acestora.

5. Blood-patch-ul rămâne unicul tratament eficient în sindromul post-PL.

Bibliografie

1. Schievink W.I. *Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension*. JAMA 2006; 295: 2286-96.
2. Bezov D., Lipton R.B., Ashina S. *Post-dural puncture headache: part I diagnosis, epidemiology, etiology, and pathophysiology*; Headache 201; 50: 1144-52.
3. Vandam L.D., Dripps R.D. *Long-term follow-up of patients who received 10,098 spinal anesthesia. III. Syndrome of decreased intracranial pressure (headache and ocular and auditory difficulties)*. JAMA 1956; 156: 1486-92.
4. Fog J., Wang L.P., Sundberg A., Muchiano C.B. *Hearing loss after spinal anesthesia is related to needle size*. Anesth Analg 1990; 70: 517-22.
5. Zetlaoui P.J. *Céphalées par hypotension du liquide cérébrospinal*. In: *Douleurs: techniques invasives*. Brasseur L et M-C Djian éds. Paris: Arnette, 2010: 157-184.
6. Zetlaoui P.J., Gibert S., Lambotte O. *Post-dural puncture postural vertigo*. Can J Anaesth 2008; 55: 191-2.
7. Nishio I., Williams B.A., Williams J.P. *Diplopia: a complication of dural puncture*. Anesthesiology 2004; 100: 158-64.
8. Ferrante E., Savino A., Brioschi A., Marazzi R., Donato M.F., Riva M. *Transient oculomotor cranial nerves palsy in spontaneous intracranial hypotension*. J Neurosurg Sci 1998; 48: 177-9.
9. Burtis M.T., Ulmer J.L., Miller G.A., Barboli A.C., Koss S.A., Brown W.D. *Intradural spinal vein enlargement in craniocervical hypotension*. Am J Neuroradiol 2005; 26: 34-8.
10. Connelly N.R., Parker R.K., Rahimi A., Gibson C.S. *Sumatriptan in patients with postdural puncture headache*. Headache 2000; 40: 316-9.
11. Dunbar S.A., Katz N.P. *Post-dural puncture thoracic pain without headache: relief with epidural blood-patch*. Can J Anaesth 1995; 42: 221-3.
12. Schabel J.E., Wang E.D., Glass P.S. *Arm pain as an unusual presentation of postdural puncture intracranial hypotension*. Anesth Analg 2000; 91: 910-2.
13. Albayram S., Wasserman B.A., Yousem D.M., Wityk R. *Intracranial hypotension as a cause of radiculopathy from cervical epidural venous engorgement: case report*. Am J neuroradiol 2002; 23: 618-21.
14. Diemunsch P., Balabaud V.P., Petiau C., Marescaux C., Muller A., Valfrey J. et al. *Bilateral subdural hematoma following epidural anesthesia*. Can J Anaesth Reanim 2001; 45: 328-31.
15. Ferari L., De Sevin F., Vigue J.P., Granry J.C., Preckel M.P. *Hématome sous-dural intracranien après brèche dure-mérienne en obstétrique*. Ann Fr Anesth Reanim 2001; 20: 563-6.

15. Boezaart A.P. *Effects of cerebrospinal fluid loss and epidural blood- patch on cerebral blood flow in swine.* Reg Anesth Pain Med 2001; 26: 401-6.
16. Chen C.C., Luo C.L., Wang S.J., Chern C.M., Fuh J.L., Lin S.H. et al. *Colour Doppler imaging for diagnosis for intracranial hypotension.* Lancet 1999; 354: 826-9.
17. Fishman R.A., Dillon W.P. *Dural enhancement and cerebral displacement secondary to intracranial hypotension.* Neurology 1993; 43: 609-11.
18. Schoffer K.L., Benstead T.J., Grant I. *Spontaneous intracranial hypotension in the absence of magnetic resonance imaging abnormalities.* Can J Neurol Sci 2002; 29: 253- 7.
19. Bleeker C.P., Hendriks I.M., Booji L.H. *Postpartum post-dural puncture headache: is your differential diagnosis complete?* Br J Anaesth 2000; 84: 407-10.
20. Stocks G.M., Wooller D.J., Young J.M., Fernando R. *Postpartum headache after epidural blood- patch: investigation and diagnosis.* Br J Anaesth 2000; 84: 407-10.
21. Aida S., taga K., Yamakura T., Endoh H., Shimoji K. *Headache after attempted epidural block: the role of intrathecal air.* Anesthesiology 1998; 88: 76-81.
22. Halpern S., preston R. *Postdural puncture headache and spinal needle design. Metaanalyses.* Anesthesiology 1994; 81: 1376-83.
23. Reina M.A., Dittmann M., Lopez Garcia A., Van Zundert A. *Newperspectives in the microscopic structure of human dura mater in the dorsolumbar region.* Reg Anesth 1997; 22: 161-6.
24. Zetlaoui P.J. *Bevel orientation and postdural puncture headache. A new possible explantation,* acta Anaesthesiol Scand 1999; 43: 967-8.
25. Sudlow C., Warlow C. *Posture and fluids for preventing post- dural puncture headache.* Cochrane database system rev 2010; 2: CD001790.
26. Jarvis A.P., Greenavalt J.W., Fagraeus L. *Intravenous caffeine for postdural puncture headache.* Anesth Analg 1986; 65: 316- 7.
27. Esmoğlu A., Apkinar H., Ugur F. *Oral multidose caffeine-paracetamol combination is not effective for the prophylaxis of postdural puncture headache.* J Clin Anesth 2005; 17: 58-61.
28. Vasdev G.M., Southern P.A. *Postdural puncture headache: the role of prophylactic epidural blood- patch.* Curr Pain Headache Rep 2001; 5: 281-3.
29. Palahniuk R.J., Cumming M. *Prophylactic blood- patch does not prevent postlumbar puncture headache.* Can Anaesth Soc J 1979; 26: 132-3.
30. Trivedi N.S., Eddi D., Shevde K. *Headache prevention following accidental dural puncture in obstretic patients.* J Clin anesth 1993; 5: 42-5.
31. Colonna-romano P., Shapiro B.E. *Unintentional dural puncture and prophylactic epidural blood- patch in obstretics.* Anesth Analg 1989; 69: 522-3.
32. Palahniuk R.J., Cumming M. *Prophylactic blood-patch does not prevent postlumbar puncture headache.* Can Anaesth Soc J 1979; 26: 132-3.
33. Apfel C.C., Saxena A., Cakmakkaya O.S., Gaiser R., George E., Radke O. *Prevention of postdural puncture headache after accidental dural puncture: a quantitative systemic review.* Br J Anaesth. 2010; 105: 255-63.
34. Weibelt S., Andress- Rothrock D., King W., Rothrock J. *Suboccipital nerve blocks for supression of chronic migraine: safety, efficacy, and predictors of outcome.* Headache 2010; 50: 1041-4.
35. Matute E., Bonilla S., Gironés A., Planas A. *Bilateral greater occipital nerve block for post- dural puncture headache.* Anesthesia 2008; 63: 557-8.
36. Takmaz S.A., Kantekin C.U., Kaymak C., Basar H. *Treatment of post- dural puncture headache with bilateral greater occipital nerve block.* Headache 2010; 50: 869-71.
37. Lin Y.T., Sheen M.J., Huang S.T., Horng H.C., Cherng C.H., Wong C.S., Hot S.T. *Gabapentin relieves post- dural puncture headache- a report of two cases.* Acta Anaesthesia Taiwan 2007; 45: 47-51.
38. Rucklidge M.W., Yentis S.M., Paech M.J. *Synacthen Depot for the treatment of postdural puncture headache* 2004; 59: 138-41.
39. Gormley J.B. *Tratment of postspinal hradache.* Anesthesiology 1960; 21: 565-7.
40. Scavone B.M., Wong C.A., Sullivan J.T., Yaghmour E., Sherwani S.S., McCarthy R.J. *Efficacy of a prophylactic epidural blood- patch in preventing post dural puncture headache in parturients after inadvertent dural puncture.* Anesthesiology 2004; 101: 1422-7.
41. Apfel C.C., Saxena A., Cakmakkaya O.S., Gaiser R., George E., Radke O. *Prevention of postdural puncture headache after accidental dural puncture: a quantitative systemic review.* Br J Anaesth. 2010; 105: 255-63.
42. Lybecker H., Andersen T., Helbo-Hansen Hs. *The effect of epidural blood- patch on hearing loss in patients with severe postdural puncture headache.* J Clin Anesth 1995; 7: 457- 64.
43. Rozec B., Guillon B., Desal H., Blanoeil Y. *In-térêt du blood- patch pour le traitement de l'hypotension intracranienne spontanée.* Ann Fr Anesth Reanim 2004; 23: 1144- 8.
44. Ozdil T., Powell W.F. *Post lumbar puncture headache: an effective method of prevention.* Anaesth Analg 1965; 44: 542- 5.
45. Beards S.C., Jackson A., griffiths A.G., Horsman E.L. *Magnetic resonance imaging of extra- dural blood- patches: appearances from 30 min to 18h.* Br J Anesth 1993; 71: 182- 8.
46. Vakharia S.B., Thomas P.S., Rosebaum A.E., Wasenko J.J., Fellows D.G. *Magnetic resonance imaging of cerebrospinal fluid leak and tamponade effect of blood- patch in podtdural puncture headache.* Anaesth Analg 1997; 84: 585- 90.

EFICIENȚA TRATAMENTULUI NON-FARMACOLOGIC AL MIGRENEI CRONICE PRIN STIMULAREA TRANSCRANIANĂ A CREIERULUI LA PACIENȚII CU ASIMETRIE VENTRICULARĂ CEREBRALĂ

Rotaru Lilia¹ – doctor în științe medicale, cercetător științific

Laboratorul Neurologie Funcțională,

Moldovanu Ion^{1,2} – profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale,

Director General INN,

Odobescu Stela¹ – doctor habilitat în științe medicale, șef Laboratorul Neurologie Funcțională,

Rotaru V.³ – doctor în științe medicale, conferențiar universitar,

Grosu Oxana¹ – cercetător științific stagiar Laboratorul Neurologie Funcțională

Lozan Tatiana¹ – doctorand INN,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Neurologie,

³USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Fiziologia Omului

e-mail: liliarotaru@yahoo.com, tel.: 069229543

Rezumat

Stimularea electrică transcraniană (SET) este cunoscută drept o metodă non-farmacologică eficientă în tratamentul abortiv și de prevenție al migrenei cronice (MC). A fost realizat un studiu al eficienței acestui tip de tratament la 54 pacienți cu MC asociată cu asimetria ventriculilor cerebrali laterali (AVL). Aprecierea eficienței metodei terapeutice a fost efectuată în baza scorurilor algice conform scalei vizuale analogice (SVA), precum și a modificării nivelelor serice ale β-endorfinelor pre- și post-tratament.

Cuvinte-cheie: Migrena cronică, stimularea electrică transcraniană, asimetria ventriculară

Summary: Effectiveness of non-pharmacological treatment of chronic migraine by transcranial stimulation of the brain in patients with cerebral ventricular asymmetry

Transcranial electrical stimulation (SET) is known as an effective non-pharmacological method of abortive and preventive treatment of chronic migraine (CM). We conducted a study of the effectiveness of this treatment in 54 patients with MC associated with the asymmetry of the lateral cerebral ventricles (LVA). Evaluation of the effectiveness of the therapy was performed based on pain scores according to visual analog scale (VAS) and on the change of β-endorphin serum levels before and after treatment.

Keywords: Chronic migraine, transcranial electrostimulation, ventricular asymmetry

Резюме: Эффективность нелекарственного метода лечения хронической мигрени посредством транскраниальной стимуляции у больных с асимметрией желудочков мозга

Транскраниальная электростимуляция это эффективный немедикаментозный метод abortивного и профилактического лечения хронической мигрени. Мы провели исследование эффективности данного метода лечения у 54 пациентов с хронической мигренью, с сопутствующей асимметрией боковых желудочков головного мозга. Оценка эффективности терапии проводилась на основе оценки боли по визуальной аналоговой шкале, и по изменению уровня бета-эндорфина в сыворотке крови до и после лечения.

Ключевые слова: Хроническая мигрень, транскраниальная электростимуляция, асимметрия желудочков

Introducere. Migrena este o patologie comună, cu impact personal și social considerabil a cărei mecanisme și factori de cronicizare constituie un domeniu în curs de evaluare [23, 33]. Ea se asociază frecvent cu comorbidități neuroimagistice “benigne” care nu sunt în relație de cauzalitate cu cefaleea [8, 9]. Prezența asimetriei ventriculare constituționale (neatribuită vreunui proces patologic organic cerebral) la pacienții cu migrenă a fost asociată cu absența efectului de diminuare a frecvenței acceselor migrenoase sub influența remediilor abortive administrate [33].

Deci, asimetria ventriculilor cerebrali constituie una din comorbiditățile imagistice “benigne” ale migrenei, ce ar putea fi relaționată cu cronicizarea și farmacorezistența migrenei [31]. Conform unor studii, migrena se asociază frecvent cu defecte de lateralizare precum devierea de la axa mediană a glandei pineale, asimetria ventriculară, foramenul oval persistent etc. [15]. Disfuncția serotoninergică este considerată elementul patofiziologic comun al defectelor de lateralizare și al migrenei [15]. Deoarece nivelul serotoniei influențează eficiența stimulării electrice transcrani-

ene și durata acestui efect în controlul durerii cronice, ne-am propus un studiu al eficienței tratamentului non-invaziv prin stimularea transcraniană a creierului la pacienții cu MC asociată cu asimetrie ventriculară cerebrală.

Material si metode de studiu. Studiul a fost realizat în perioada 2008 – 2011, în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie cu includerea în studiu a pacienților consultați consecutiv în Centrul de Cefalee și/sau spitalizați în Secția Cefalee și Tulburări Vegetative - 124 pacienți cu migrenă cronică: 106 femei (85.5%) și 18 bărbați (14.5%), raportul femei: bărbați constituind 6:1. Vârsta medie a subiecților cercetați a constituit 36.56 ± 1.09 ani, cu limitele de 16 și 60 de ani. În baza criteriilor de includere și excludere (Tabelul 1) au fost selectați pentru SET 54 de pacienți: 26 pacienți cu MC fără AVL (grupul control) și 28 pacienți cu MC și AVL pronunțată (grupul de studiu). Din rândul pacienților grupului control 19 subiecți au fost stimulați în regim curativ, iar 7 pacienți – în regim placebo. În grupul cu AVL pronunțată, în regim curativ au fost stimulați 20 de pacienți, iar în regim placebo – 8 pacienți. Pentru estimarea eficienței tratamentului prin SET au fost evaluate nivelele serice pre-/postSET ale β -endorfinelor, precum și intensitatea pre-/postSET a cefaleei conform Scalei Vizuale Analogice (SVA).

Diagnosticul de migrenă cronică a fost stabilit

în baza criteriilor Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalgice (CITC-IIR, 2006) [1]. Investigația neuroimagică prin IRM cerebrală 1.5T (Siemens Magnetom Avanto cu grosimea secțiunii 5 mm, pasul 0.5 mm, *image matrix 320x320, field of view 230 mm*, poziționare standardizată *head first-supine*, scanare, arhivate și analiză standardizată a secțiunilor *TW 2 Blade transv*) a permis excluderea pacienților cu cefalei secundare, hidrocefalie și alte comorbidități structurale „benigne” decât asimetria ventriculilor laterali, precum și divizarea pacienților în grupuri de studiu conform gradului asimetriei ventriculare stabilit în baza raportului diametrului mai mare (D) către cel mai mic (d) al coarnelor frontale a ventriculilor laterali: **D/d** [Kiroglu 2008].

Astfel, grupul control l-au constituit pacienții cu MC și D/d 1.25 – 1.99, iar grupul de studiu – pacienții cu MC și $D/d \geq 3.0$.

Criteriile de includere și de excludere din studiu sunt prezentate în tab. 1.

Tehnica tratamentului prin stimulare electrică transcraniană în regim curativ și placebo, măsurarea eficienței lui. Tratamentul non-medicamentos prin stimulare electrică transcraniană (SET) a fost realizat prin intermediul stimulatorului “RITM-99”. Catodul a fost plasat în regiunea frontală (1 electrod), anodul - în regiunile retromastoidiene (2 electrozi). Studiul eficienței tratamentului prin SET la pacienții cu MC

Tabelul 1

Criteriile de includere și excludere din studiu

Criterii de includere în studiu		Da	Nu
1	Diagnostic pozitiv de migrenă cronică conform criteriilor CITC-IIR (2006).	✓	
2	Vârsta pacientului ≤ 60 de ani.	✓	
3	Pacient cooperant.	✓	
4	Pentru studiul electrofiziologic: Pacienți în perioada interictală în raport cu investigația prin EEG-tomografie computerizată: >36 ore de la accesul precedent și succesiv de migrenă.	✓	
Criterii de excludere din studiu			
1	Situații clinice implicate în cronicizarea cefaleei (la momentul evaluării sau în antecedente): traumatism craniocerebral major, afecțiuni ale glandei tiroide (valori patologice ale T3, T4, TSH), abuz de cafea (≥ 6 cănuțe/zi), Obezitate (IMC ≥ 29.9 kg/m ²), tulburări de somn exprimate (Indice PSQI ≥ 5) / sforăit nocturn.		✓
2	Situații clinice implicate în apariția asimetriei cerebrale și ventriculare: depresie moderată și severă (scor Beck $\geq 8p$), boli neurodegenerative (examenul clinic, anamneza), degenerare microvasculară (hiperintensități nespecifice IRM), diabet zaharat, alte boli neuroendocrine (incl. Cushing: anamneza/diagnosticate) hipertensiunea arterială \geq gr II (în baza agendei TA), alcoolismul cronic (din spusele pacientului), epilepsie (anamneza/diagnosticată), tratament îndelungat (> 1 lună) cu corticosteroizi, istoric de accidente cerebrovasculare, post-chimioterapie.		✓
3	Pentru studiul electrofiziologic: Situații clinice implicate în modificarea bioelectricității creierului: pacienți cu prezența ritmului delta strict localizat, tratament administrat în ultimele 2 săptămâni de până la evaluarea electrofiziologică cu: antidepresive, anticonvulsive, alte remedii profilactice antimigrenoase, neuroleptice.		✓
4	Alte modificări neuroimagistice decât asimetria ventriculilor cerebrali laterali.		✓
5	Boli somatice acute sau în stadiu de acutizare.		✓
6	Tulburări cognitive.		✓

și diferite grade AVL a fost randomizat, placebo-controlat. Stimularea în regim curativ (RC) a presupus aplicarea unui curent continuu cu intensitatea 1.4 mA (timp de 8 m/sec) asociat cu curent alternativ impulsiform dreptunghiular cu intensitatea 2.8 mA (timp de 4 m/sec) cu frecvența 77.5 Hz și durata totală a ședinței de 40 min. Stimularea în regim placebo (RPI) s-a efectuat prin aplicarea curentului continuu cu intensitatea 1.0 mA (timp de 8 m/sec) asociat cu curent alternativ impulsiform dreptunghiular cu intensitatea 2.2 mA (timp de 4 m/sec) cu frecvența 77.5 Hz timp de 7 min (oferind pacientului senzația de stimulare activă prin prezența paresteziilor în locurile de plasare a electrozilor), după deconectarea dispozitivului de SET, electrozii rămânând plasați pe scalp pentru durata întregii ședințe (în total 40 min). Tratamentul prin SET a cuprins 5 ședințe zilnice consecutive. Eficiența tratamentului prin SET a fost evaluată prin două metode: determinarea și compararea (1) nivelului seric al β-endorfinelor până (E1) și după prima stimulare (E2) și (2) a intensității cefalei apreciate subiectiv de către pacienți conform scalei vizuale analogice, până (SVA1) și după (SVA2) prima stimulare [Gabis 2003]. Pentru determinarea nivelului seric de β-endorfine sângele venos a fost prelevat din v. cubitală.

Rezultatele evaluărilor (clinice, neuroimagistice, electrofiziologice, de laborator) sub formă de cifre absolute au fost supuse analizei statistice prin intermediul programelor EpiInfo, StatsDirect, Statistica for Windows 6.0. Rezultatele parametrilor studiați au fost prezentați sub formă de valoarea medie/media aritmetică ponderată (M) ± deviația standard de la media seriei de valori (σ) și frecvența (n) în %. Pentru determinarea intensității și a sensului legăturii statistice între variabile au fost utilizați coeficienții de corelare (r_{xy}) Pearson (pentru variabilele cu distribuție normală) și (Spearman) pentru variabilele fără distribuție normală. Confruntarea statistică a datelor obținute a fost efectuată prin intermediul testului Student (t) și analizei dispersionale (criteriul F) pentru șirurile parametrice și a testului Mann-Whitney pentru șirurile

le neparametrice. Determinarea distribuției valorilor în șiruri a fost realizată prin testul Shapiro-Wilk (W). Pentru compararea proporțiilor pare și independente a fost utilizat testul exact al lui Fisher (U). Raportul șanselor (odds ratio) a fost calculat cu un interval de încredere de 95%. Pragul ales al semnificației statistice (p) a fost <0.05.

Rezultate. În studiul actual, în rezultatul determinării nivelelor serice ale β-endorfinelor, s-a stabilit că la o parte din pacienți nivelul post-SET al β-endorfinelor a crescut comparativ cu nivelul pre-SET, iar la alții – dimpotrivă, a scăzut (Tabelul 2).

În grupul control, la un număr semnificativ mai mare de pacienți a avut loc creșterea nivelului seric post-SET al β-endorfinelor (16 pacienți (73.1%) vs. 7 pacienți (26.9%) cu descreșterea nivelului β-endorfinelor, $p < 0.01$). Statistic veridic mai mulți pacienți din grupul AVL pronunțată au manifestat o descreștere a β-endorfinelor serice (20 pacienți (71.4%) vs. 8 pacienți (28.6%) cu creșterea nivelului seric al β-endorfinelor, $p < 0.01$).

În funcție de creșterea sau descreșterea nivelului seric al β-endorfinelor în rezultatul aplicării SET, pacienții au fost separați în câte două subgrupuri: **subgrupul I** (creșterea nivelului seric al β-endorfinelor în rezultatul aplicării SET) și **subgrupul II** (descreșterea nivelului seric al β-endorfinelor în rezultatul aplicării SET), iar valorile nivelelor serice ale β-endorfinelor au fost analizate separat pentru subgrupurile respective (Tabelul 3 și 4).

Deși, creșterea nivelului seric al β-endorfinelor a fost determinată atât la o parte din pacienții grupului control, cât și la o parte din cei cu AVL pronunțată, la aplicarea ambelor modalități de stimulare (în RC și RPI), această creștere a fost statistic veridică doar la pacienții grupului control stimulați în regim curativ ($E1=17.99 \pm 24.53$ vs. $E2=39.22 \pm 28.63$, $p < 0.05$).

Analiza valorilor serice ale β-endorfinelor, la pacienții care au manifestat o scădere a lor în urma procedurii de SET (subgrupul II), a constatat că diminuarea nivelului de β-endorfine nu a fost statistic

Tabelul 2

Frecvența creșterii/descreșterii nivelului seric al β-endorfinelor pre-tratament vs. post-tratament prin stimularea electrică transcraniană în regim curativ și placebo la pacienții cu migrenă cronică și asimetrie minimală și pronunțată a ventriculilor cerebrali laterali

Regim SET	Control, N=26		Regim SET	AVL pronunțată, N=28	
	Creșterea β-endorfinelor	Descreșterea β-endorfinelor		Creșterea β-endorfinelor	Descreșterea β-endorfinelor
RC (N)	13	6	RC (N)	7	13
RPI (N)	6	1	RPI (N)	1	7
Total (N, %)	19/73.1%**	7/26.9%	Total (N, %)	8/28.6%	20/71.4%**

Notă: RC – regim curativ, RPI – regim placebo, SET – stimulare electrică transcraniană, * - veridicitatea statistică a diferenței valorilor grupurilor cu creșterea vs. descreșterea nivelului seric de β-endorfine.

Tabelul 3

Evoluția nivelului seric al β-endorfinelor pre-tratament vs. post-tratament prin simulare electrică transcraniană în regim curativ și placebo la pacienții subgrupului I

Regim SET	Control, N=19		Regim SET	AVL pronunțată, N=8	
	E 1, pmol/l	E 2, pmol/l		E 1, pmol/l	E 2, pmol/l
RC, N=13	17.99±24.53	39.22±28.63*	RC, N=7	12.09±9.66	13.44±9.79
RPI, N=6	21.95±25.89	25.46±26.73	RPI, N=1	6.6	19.4

Notă: SET – stimulare electrică transcraniană, RC – regim curativ, RPI – regim placebo, E1 – nivelul seric al β-endorfinelor până la stimularea electrică transcraniană, E2 – nivelul seric al β-endorfinelor după stimularea electrică transcraniană, * - veridicitatea diferenței statistice a valorilor medii E1 vs E2.

Tabelul 4

Evoluția nivelului seric al β-endorfinelor pre-tratament vs. post-tratament prin stimularea electrică transcraniană în regim curativ și placebo la pacienții subgrupului II

Regim SET	Control, N=7		Regim SET	AVL pronunțată, N=20	
	E 1, pmol/l	E 2, pmol/l		E 1, pmol/l	E 2, pmol/l
RC, N=6	35.08±19.08	22.59±19.46	RC, N=13	26.89±12.83	19.63±11.19
RPI, N=1	18.54	4.12	RPI, N=7	33.45±31.83	25.82±34.63

Notă: SET – stimulare electrică transcraniană, RC – regim curativ, RPI – regim placebo, E1 – nivelul seric al β-endorfinelor până la stimularea electrică transcraniană, E2 – nivelul seric al β-endorfinelor după stimularea electrică transcraniană, * - veridicitatea diferenței statistice a valorilor medii E1 vs E2.

semnificativă, indiferent de gradul AVL sau de modalitatea de stimulare (Tabelul 4).

Contrar dinamicii nivelului seric al β-endorfinelor (crescător/descrescător), intensitatea cefaleei a diminuat la toți pacienții evaluați (Tabelul 5).

Totuși, diminuarea intensității cefaleei a fost statistic veridică doar la pacienții grupului control (RC - 4.89±2.71 vs. 2.74±3.05, p<0.01 și RPI - 4.71±1.98 vs. 2.43±1.39, p<0.01). La pacienții cu AVL pronunțată s-a înregistrat doar o tendință de diminuare a intensității cefaleei (RC - 6.55±1.76 vs. 5.40±2.21, p>0.05 și RPI - 7.37±1.69 vs. 5.63±1.99, p>0.05). De menționat, că imediat înaintea procedurii de SET, intensitatea cefaleei a fost statistic veridic mai mare la pacienții cu AVL pronunțată comparativ cu cei din grupul control (RC - 6.55±1.76 vs. 4.89±2.71, p<0.01 și RPI - 7.37±1.69 vs. 4.71±1.98, p<0.05). Intensitatea pre-SET a cefaleei a fost similară atât la modalitatea activă, cât și placebo de stimulare pentru ambele grupuri de studiu: grupul control RC vs. grupul control RPI - p>0.05, AVL pronunțată RC vs. AVL pronunțată RPI - p>0.05.

Discuții. SET este o metodă non-invazivă pentru

modularea selectivă a excitabilității corticale. Recent a fost recunoscut potențialul terapeutic al acestei metode pentru o serie de boli neurologice și psihiatrice. Se postulează că stimularea electrică a creierului produce modificări ale proprietăților electrice membranare ale neuronilor din aria stimulată, inducând hiperpolarizarea sau depolarizarea lor în dependență de direcția curentului [27]. S-a demonstrat că SET poate induce modificări ale funcției motorii [26], somatosensorii [10], vizuale [2], afective și cognitive [6]. Efectul terapeutic al acestei proceduri a fost demonstrat în tinitus, deficiențe motorii post-stroke, fibromialgie, depresie, boala Alzheimer, epilepsie, boala Parkinson, durerea de spate cronică [25]. Studiile clinice demonstrează că tehnica de SET produce o micșorare cu 20-55% a sindromului algic la 50% din pacienții cu durere centrală în urma traumatismului spinal și 100% din pacienții cu fibromialgie [12]. În migrena cronică a fost stabilită o diminuare a cefaleei cu 54.2% la toți pacienții unui studiu [28], efectul clinic bazându-se pe evidențele recente ale modulării nociceptive trigeminale [14]. Acțiunea poststimulare a acestei metode este influențată de către neuromediatorii și substanțe

Tabelul 5

Evoluția intensității cefaleei pre-tratament vs. post-tratament prin stimularea electrică transcraniană în regim curativ și placebo

Regim SET	Control, N=26		Regim SET	AVL pronunțată, N=28	
	SVA 1	SVA 2		SVA 1	SVA 2
RC, N=19	4.89±2.71	2.74±3.05**	RC, N=20	6.55±1.76••	5.40±2.21
RPI, N=7	4.71±1.98	2.43±1.39**	RPI, N=8	7.37±1.69•	5.63±1.99

Notă: RC – regim curativ, RPI – regim placebo, SVA 1 – intensitatea cefaleei conform scalei vizuale analogice până la stimularea electrică transcraniană, SVA 2 – intensitatea cefaleei conform scalei vizuale analogice după stimularea electrică transcraniană, * - veridicitatea diferenței statistice a valorilor medii SVA 1 vs. SVA 2, • - veridicitatea diferenței statistice a valorilor medii SVA 1 din grupul AVL minimală vs. SVA 1 din grupul AVL pronunțată.

biologic active [31]. Rolul β -endorfinelor în stoparea durerii induse de către stimularea transcraniană este indicat de faptul că naloxonul blochează acest efect, autorii considerând că unul din mecanismele prin care stimularea electrică și magnetică induce analgezia este eliberarea β -endorfinelor [29].

Metodele de stimulare a creierului (stimularea epidurală a cortexului motor, stimularea magnetică transcraniană repetitivă și stimularea electrică transcraniană directă) reprezintă alternative reale în managementul sindroamelor algice cronice refractare la tratamentul medicamentos. Cel mai frecvent analgezicele jugulează durerea, dar dacă ea este cronică și rebelă, limitările tratamentului farmacologic țin de organotoxicitate, riscul de abuz sau adicție [17]. Stimularea corticală se bazează pe livrarea curentului electric spre cortexul motor și prefrontal - direct prin electrozi epidurali sau indirect și non-invaziv prin aplicarea transcraniană a câmpurilor magnetice rapid alternante și a curenților electrici slabi. Mecanismul analgezic al stimulării corticale se bazează pe modificarea excitabilității neuronilor implicați în circuitele procesării și percepției durerii. La stimularea cortexului motor are loc modularea discriminării sensorii, iar la stimularea cortexului prefrontal – reducerea disconfortului emoțional asociat durerii [7]. Stimularea epidurală a cortexului motor are o rată de eficiență care variază între 22.6 și 72.6% [22], dar ea este o metodă invazivă. La stimularea magnetică transcraniană repetitivă reducerea cu 25-30% a sindromului algic s-a constatat la circa 36.8% din pacienți [36], dezavantajul metodei fiind costul înalt.

Un raport adecvat preț/eficacitate îl posedă stimularea electrică transcraniană (SET) directă, bazată pe aplicarea pe scalp a unui curent electric de amplitudă mică. Deși, există o șuntare esențială a curentului prin scalp, cantitatea curentului care ajunge la creier este suficientă pentru a modifica potențialul neuronal transmembranar [24] și a influența nivelul excitabilității pentru modularea ratei de emisie a impulsurilor fiecărui neuron. Curentul nu induce potențiale de acțiune, ci modulează activitatea neuronală spontană, într-o manieră dependentă de polaritate. Se crede că SET directă își realizează efectul prin polarizarea țesutului cerebral și, deși stimularea anodică sporește, iar cea catodică reduce excitabilitatea corticală [35], direcția polarizării depinde strict de orientarea axonilor și a dendritelor în aria curentului indus. Efectele funcționale ale SET nu se limitează doar la aria de sub electrozi, ci se extinde și asupra unor rețele distante [31]. Studiile prin imagiere funcțională au constatat că SET acționează nu doar asupra cortexului, dar mai provoacă

modificări răspândite regionale ale activității neuronale [19]. Studiile EEG au demonstrat că stimularea induce modificări sincrone ale activității oscilatorii [3]. Deci, efectele stimulării electrice sunt perpetuate prin creier, prin rețelele de circuite interneuronale [20], ceea ce stârnește întrebarea, dacă efectul analgezic observat este mediat de cortexul motor sau secundar prin activarea sau inhibiția altor structuri corticale/subcorticale [6]. Efectul de lungă durată (până la 27 săptămâni [31]) al stimulării este influențat de neuromediatorii, în special de serotonină [26, 31]. Astfel, efectele secundare (post-stimulare) ale stimulării anodice sunt modulate de către catecholamine, acetilcolină și serotonină, iar ale stimulării catodice – de dopamină, acetilcolină și serotonină. În studiile neurofiziologice, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, au sporit atât magnitudinea, cât și durata efectului post-stimulare pentru stimularea anodică și durata lui pentru stimularea catodică [18].

Studiile clinice ale SET au demonstrat rezultate pozitive în modularea durerii cronice [12]. Stimularea electrică a cortexului motor a dus la micșorarea durerii cu 50% la 55% din pacienții cu leziune traumatică a măduvei spinării și cu 20-30% la 100% pacienți cu fibromialgie [12]. Unul din studiile pacienților cu migrenă cronică a relatat reducerea pronunțată (cu 54.2%) a intensității fenomenului cefalegic la toți pacienții cu migrenă cronică examinați [28]. Eficacitatea metodei la pacienții cu migrenă cronică se explică prin acțiunea stimulării cortexului motor asupra sistemului nociceptiv trigeminal [14]. S-a dovedit că stimularea catodică se asociază cu diminuarea amplitudinii blink-reflexului nociceptiv și a potențialelor evocate relaționate cu durerea (cu 15%), ceea ce sugerează inhibiția procesării algice nu doar extracraniene, ci și trigeminale. Stimularea catodică s-a asociat cu rezultate similare și pentru PE induse prin laser și PESS [10]. Deci, diminuarea procesării algice trigeminale în rezultatul stimulării electrice constituie baza neurofiziologică a eficienței acestei metode în tratamentul cefaleelor [14].

În studiile din domeniul respectiv, scala vizuală analogică (SVA) se utilizează în măsurarea efectului stimulării transcraniane de rând cu potențialele evocate motorii și cele relaționate cu evenimente [20, 29]. De fapt, SVA este cea mai frecvent și pe larg aplicată metodă pentru determinarea evoluției intensității durerii. Deși, este o interpretare subiectivă a pacientului, SVA constituie, totuși, o sursă validă de informație, deoarece scopul suprem al metodei este de a reduce durerea, ca și o senzație subiectivă [29]. Alte metode utilizate de către cercetători în acest scop, sunt compararea pre- și post-stimulare a scorurilor Severității

Bolii (de la "1=normal" până la "7=foarte bolnav") și a Ameliorării Generale (de la "1=ameliorare foarte bună" până la "7=efect foarte prost") – conform interpretării pacientului [12].

β -endorfina este o peptidă opioidă endogenă sintetizată primar de adenohipofiză, ce derivă de la pro-hormonul pro-opiomelanocortina de rând cu hormonul adreno-corticotrop. Unul din studii a determinat o perioadă de înjumătățire a ei de 22.0 ± 1.7 minute – destul de mare pentru o substanță biologic activă [16], ceea ce a înlesnit studierea ei și a condiționat o mulțime de publicații. Actualmente există numeroase evidențe publicate referitoare la disfuncția sistemului opioid endogen în migrenă. Indiferent de "ciclul migrenos" (în timpul accesului, interictal), mai multe studii au determinat la pacienții cu migrenă nivele scăzute ale β -endorfinelor [11, 21, 34]. Unele cercetări au corelat chiar severitatea bolii cu nivelul cerebrospinal al β -endorfinelor [11]. Cele mai joase nivele ale lor au fost determinate în "migrena continuă cu cefalee interparoxistică" (migrenă cronică - conform criteriilor CITC, ed. II-R, 2006) [21].

Cercetătorii care au studiat nivelul β -endorfinelor în monocitele pacienților cu migrenă, nu au determinat diferențe statistic veridice între pacienții cu migrenă, cu și fără aură, dar au relatat nivele semnificativ mai joase la migrenosi vs. pacienții cu cefalee tensională și subiecții control (migrena fără aură - 23.19 ± 2.5 pmol/l, migrena cu aură - 17.7 ± 2.1 pmol/l, cefaleea tensională episodică - 34.27 ± 5.9 pmol/l, subiecții control - 38.86 ± 3.42 pmol/l, ANOVA $p < 0.0001$). Pentru migrena cu aură și cea fără aură au fost determinate nivele similare ale β -endorfinelor în timpul acceselor și interictal. Astfel, la pacienții cu migrenă cu aură aceste nivele au fost de 1.4-4.3 pmol/l în timpul accesului și 1.1-3.65 pmol/l interictal. La pacienții cu migrenă fără aură în timpul accesului migrenos nivelul seric de β -endorfine a fost de 2.5-4.0 pmol/l, iar interictal – 2.4-3.2 pmol/l [4].

Un alt studiu a determinat un nivel scăzut al peptidelor opioide doar în timpul accesului migrenos (5.3 ± 0.5 pmol/l), nu și în perioada interictală (11.2 ± 1.4 pmol/l, $p < 0.001$). Totuși, nivelul β -endorfinelor în perioada dintre accese a fost semnificativ mai diminuat comparativ cu cel al voluntarilor sănătoși (12.6 ± 1.3 pmol/l, $p < 0.01$) [5]. Mai mult, s-au determinat nu doar nivele scăzute de β -endorfine serice la pacienții cu cefalee primare, inclusiv migrena, ci și o reactivitate scăzută a opioidelor circulante față de stimuli non-stresori. Astfel, în urma procedurii de acupunctură chineză, nivelul β -endorfinelor a crescut doar la grupul control, nu și la pacienții cu migrenă comună și cefalee cronică cotidiană [11]. Pentru migrena menstruală, similar sindromului premenstrual,

a fost descrisă diminuarea tonusului opioid chiar înaintea începerii menstruației. Această concluzie a fost făcută în baza absenței răspunsului serotoninergic la administrarea de naloxon în perioada premenstruală – efect dependent de absența inhibiției opioide a neuronilor secretori de factori releasing ai serotoninei de la nivelul hipotalamic [11]. Odată cu cronicizarea migrenei, a fost raportată micșorarea progresivă a nivelului interictal de β -endorfine în LCR. Astfel, Genazzani et al., la pacienții cu "migrenă și cefalee interictală" au determinat nivele LCR de β -endorfine semnificativ mai joase comparativ cu pacienții cu migrenă comună (14.8 ± 9.8 vs. 38.5 ± 3.5 fmol/ml, $P < 0.005$) și vs. control (86.1 ± 37.00 fmol/ml), interpretând progresia migrenei drept consecință a diminuării activității neuronilor responsabili de eliberarea β -endorfinelor [2].

Nivelul β -endorfinelor din monocitele sângelui periferic este modulată de numeroși neurotransmițători, inclusiv serotonina – remediile serotoninergice producând o creștere pronunțată a lor [21]. Diminuarea nivelului mononuclear al β -endorfinelor ar putea reflecta alterații similare ale sistemului opiaceu cerebral. Acțiunea sistemului opioid endogen se realizează în corelație cu alte sisteme neuromodulatoare (serotoninergic, GABA-ergic, catecholaminergic, glicineric). Mecanismele serotoninergice sunt implicate în controlul stimulilor nociceptivi. De mai mulți ani se cunoaște că suplimentele alimentare ce conțin L-triptofan sporesc pragul durerii ischemice induse și toleranța subiectivă la stimularea electrică dureroasă a pulpei dentare. De asemenea, tratamentul cu L-triptofan prevenea accesele cefalgice ale migrenosilor, cu sporirea concomitentă în LCR a metabolitului serotoninei acidul 5-hidroxiindolacetic. Medicamentele cu acțiune serotoninergică stimulează eliberarea din hipofiză a β -lipotropinei și β -endorfinei, nivelul seric al β -endorfinelor crescând cu 70.5 – 80.4% [6]. Efecte similare apar la administrarea agonistului serotoninic L-5-hidroxitriptofan, și a medicamentelor inhibitoare ale recaptării serotoninei. În studiile pe animale, serotonina potențează anestezia indusă de morfină, iar la subiecții umani, administrarea de L-triptofan anulează toleranța față de analgezicele opioide, contribuind la reducerea consumului de opioizi la pacienții cu durere cronică [31].

Studiul nostru a constatat că în grupul control, la un număr semnificativ mai mare de pacienți a avut loc creșterea nivelului seric post-SET al β -endorfinelor. Statistic veridic mai mulți pacienți din grupul AVL pronunțată au manifestat o descreștere a β -endorfinelor serice. Rezultatele obținute indică o compromitere de natură incertă a sistemului opioid la pacienții cu AVL pronunțată (aici: moderată și severă), cu o reac-

ție paradoxală la acești pacienți de diminuare (nu de creștere) a nivelului seric post-SET al β -endorfinelor.

Deci, nivelele scăzute de serotonină, specifice pacienților cu migrenă, ar putea explica nivelul diminuat al β -endorfinelor serice la acești pacienți. Pe de altă parte, la pacienții cu migrenă cronică asociată cu AVL pronunțată poate fi presupus un nivel mult mai redus al serotoninei în comparație cu pacienții cu migrenă cronică neasociată cu AVL, cunoscându-se deja rolul nivelului serotoninei în morfogeneza creierului și apariția tulburărilor de lateralizare, inclusiv AVL. Acest fapt ar putea explica tendința de nivele pre-SET mai joase ale β -endorfinelor în serul pacienților cu AVL pronunțată (moderată și severă) ($E1_{\text{Grupul control, RC, grup crescător}} = 17.99 \pm 24.53$ vs. $E1_{\text{AVL pronunțată, RC, grup crescător}} = 12.09 \pm 9.66$, $p > 0.05$; $E1_{\text{Grupul control, RC, grup descrescător}} = 35.08 \pm 19.08$ vs. $E1_{\text{AVL pronunțată, RC, grup descrescător}} = 26.89 \pm 12.83$, $p > 0.05$), precum și creșterea nepronunțată a nivelului post-SET al β -endorfinelor la acești pacienți ($E1_{\text{AVL pronunțată, RC, grup crescător}} = 12.09 \pm 9.66$ vs. $E2_{\text{AVL pronunțată, RC, grup crescător}} = 13.44 \pm 9.79$, $p > 0.05$). Mecanismul descreșterii nivelului post-SET al β -endorfinelor, nu poate fi atribuit doar unei asimetrie mai exprimate a sistemului ventricular (sau altor factori neclari, asociați ei) și rămâne incert, de vreme ce acest fenomen a fost înregistrat și la pacienții grupului control.

În studiul nostru, contrar dinamicii nivelului seric al β -endorfinelor (crescător/descrescător), intensitatea cefaleei a diminuat la toți pacienții evaluați (Tabelul 5), dar diminuarea intensității cefaleei a fost statistic veridică doar la pacienții grupului control. La pacienții cu AVL pronunțată s-a înregistrat doar o tendință de diminuare a intensității cefaleei. Dar trebuie menționat faptul, că imediat înaintea procedurii de SET, intensitatea cefaleei a fost statistic veridic mai mare la pacienții cu AVL pronunțată comparativ cu cei din grupul control. Diferența grupurilor în conformitate cu intensitatea pre-SET a cefaleei ar fi factorul ce a determinat rezultatul respectiv.

Studiile anterioare prin stimulare magnetică și electrică transcraniană, care au comparat regimul curativ și placebo, de asemeni au determinat o ameliorare mai exprimată a durerii la stimularea activă [12, 13]. S-a propus că efectul analgesic al stimulării electrice poate fi atribuit modificărilor potențialelor membranare de repaos sau modulării neurotransmițătorilor [31]. În plus efectul stimulării electrice nu se limitează doar la aria corticală subiacentă, ci este mai răspândit și de durată [27], provocând modificări indirecte ale excitabilității corticale cu efectul scontat de diminuare a durerii. Se presupune că sporirea excitabilității corticale poate modula percepția durerii influențând indirect arii modulatorie ale durerii din

nuclei talamici, care, la rândul lor, vor declanșa o serie de evenimente în alte structuri implicate în controlul durerii – cortexul cingulat anterior, SCP, măduva spinării. Magnitudinea rezultatelor altor studii în controlul durerii prin metodele non-farmacologice de stimulare ale creierului este destul de mare – diminuarea intensității sindromului algic cu 20 – 58% [12]. Rata de răspuns (efect pozitiv) raportată de către cercetători, variază de la 36 la 100%, fiind influențată de criteriile responsivității. În unele studii a fost fixat un prag de diminuare a durerii cu 40% față de nivelul inițial, pe când în altele, care constituie majoritatea – 50%. Totuși, au fost studii care nu au fixat un prag al eficacității, aceasta fiind determinată de interpretarea subiectivă despre prezența efectului pozitiv al tratamentului și diminuarea, chiar și minimală, a cifrelor absolute ale scorului SVA.

Concluzii:

1. Stimularea transcraniană a creierului constituie o metodă eficientă de tratament non-farmacologic al migrenei cronice asociate cu asimetrie ventriculară.

2. Rezultatele obținute de diminuare (nu de creștere) a nivelului seric al β -endorfinelor post-tratament prin SET indică o compromitere a sistemului opioid la pacienții cu MC asociată cu AVL pronunțată.

3. O creștere statistic veridică a nivelului seric post-SET al β -endorfinelor s-a constatat doar la pacienții grupului control stimulați în regim curativ.

4. Nivelele scăzute de serotonină, specifice pacienților cu migrenă, ar putea explica nivelul diminuat al β -endorfinelor serice la pacienții cu MC asociată cu AVL.

Bibliografie

1. *Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice, ed. II, 2004*. Traducere din engleză. Moldovanu I., Chișinău, 2004. 269 p.
2. Andrea R. et al. *Progressive impairment of CSF β -EP levels in migraine sufferers*. In: Pain, 1984, vol. 18 (2), p. 127-133.
3. Ardolino G. et al. *Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain*. In: J Physiol, 2005, vol. 568(Pt 2), p. 653– 663.
4. Bach F.W. et al. *β -endorphin and ACTH in plasma during attacks of common and classic migraine*. In: Cephalalgia, 1985, vol. 5, p. 177-184.
5. Baldi E. et al. *Intermittant hypoendorphinemia in migraine attack*. In: Cephalalgia, 1982, vol. 2, p. 77–81.
6. Boggio P.S. et al. *Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers*. In: Eur J Neurol, 2008, vol. 15, p. 1124–1130.
7. Borckardt J.J. et al. *Fifteen minutes of left prefrontal*

- repetitive transcranial magnetic stimulation acutely increases thermal pain thresholds in healthy adults. *Pain Res Manag*, 2007, vol. 12(4), p. 287–290.
8. Chapparini L. et al. *Neuroimaging in chronic migraine*. In: *Neurol Sci*, 2010, vol. 31(S1), S19–S22.
9. Curter F.M., Black D.F. *Imaging Findings of Migraine*. In: *Headache*, 2006, vol. 46(7), p. 1095–1107.
10. Dieckhofer A. et al. *Transcranial direct current stimulation applied over the somatosensory cortex- Differential effect on low and high frequency SEPs*. In: *Clin Neurophysiol*, 2006, vol. 117, p. 2221–2227.
11. Facchinetti F. et al. *Evidence of alpha-N-acetyl beta-endorphin in human cerebrospinal fluid*. In: *Brain Res*, 1992, vol. 586, p. 1–5.
12. Fregni F. et al. *A randomized, sham- controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia*. In: *Arthritis Rheum*, 2006, vol. 54(12), p. 3988–3998.
13. Gabis L., Shklar B., Geva D. *Immediate influence of transcranial electrostimulation on pain and β -endorphin blood levels: An active placebo-controlled study*. In: *Am J Phys Med Rehabil*, 2003, vol. 82, p. 81–85.
14. Hansen N. et al. *Modulation of human trigeminal and extracranial nociceptive processing by direct current stimulation of the motor cortex*. In: *Cephalalgia*, 2011, vol. 31, p. 661–668.
15. Kaaro J. et al. *Is Migraine A. Lateralisation Defect?* In: *Neuroreport*, 2008, vol. 19(13), p. 1351–1353.
16. Kampa M. et al. *Receptorphin. A conserved peptide derived from the sequence of the opioid receptor; with opioid displacement activity and potent antiproliferative actions in tumor cells*. In: *BMC Pharmacol*, 2001, vol. 1, p. 9–15.
17. Katz N.P. et al. *Challenges in the development of prescription opioid abuse-deterrent formulations*. In: *Clin J Pain*, 2007, vol. 23(8), p. 648–660.
18. Kuo M.F. et al. *Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex*. In: *J Neurosci*, 2007, vol. 27(52), p. 14442–14447.
19. Kwon Y.H. et al. *Primary motor cortex activation by transcranial direct current stimulation in the human brain*. In: *Neurosci Lett*, 2008, vol. 435(1), p. 56–59.
20. Lefaucheur J.P. *Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation*. In: *Clin Neurophysiol*, 2008, vol. 119(10), p. 2179–2184.
21. Leone M. et al. *Beta-endorphin concentrations in the peripheral blood mononuclear cells of migraine and tension-type headache patients*. In: *Cephalalgia*, 1992, vol. 12, p. 390–391.
22. Lima M.C., Fregni F. *Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature*. In: *Neurology*, 2008, vol. 70(24), p. 2329–2337.
23. Lipton R.B. et al. *Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy*. In: *Neurology*, 2007, vol. 68, p. 343–349.
24. Miranda P.C., Lomarev M., Hallett M. *Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation*. In: *Clin Neurophysiol*, 2006, vol. 117(7), p. 1623–1629.
25. Murphy D.N., Boggio P., Fregni F. *Transcranial direct current stimulation as a therapeutic tool for the treatment of major depression: insights from past and recent clinical studies*. In: *Curr Opin Psychiatry*, 2009, vol. 22, p. 306–311.
26. Nitsche M.A. et al. *Serotonin affects transcranial direct current- induced neuroplasticity in humans*. In: *Biol Psychiatry*, 2009, vol. 66(5), p. 503–508.
27. Nitsche M.A. et al. *Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex*. In: *J Neurophysiol*, 2005, vol. 28, p. 166–185.
28. Odobescu S. et al. *Non-pharmacologic acute treatment of chronic migraine patients by transcranial cerebral electrical stimulation vs. placebo*. 15th Congress of the International Headache Society, Berlin, Germany, June 23–26, 2011, CD-Abstract.
29. Rosen A.C. et al. *Noninvasive Transcranial Brain Stimulation and Pain*. In: *Curr Pain Headache Rep*, 2009, vol. 13(1), p. 12–17.
30. Rotaru L. et al. *Migraine and lateral ventricular asymmetry: a clinical and neuroimaging study*. In: *Book of abstracts of the 2nd European Headache and Migraine Trust EHMTIC-2010*, p. 445.
31. Stagg C.J., Nitsche M.A. *Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation*. In: *Neuroscientist*, 2011, vol. 17, p. 37–53.
32. Stovner L.J. et al. *The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide*. Review. In: *Cephalalgia*, 2007, vol. 27, p. 193–210.
33. Tood J. et al. *Benign Imaging Abnormalities in children and adolescents with headache*. In: *Headache*, 2006, vol. 46, p. 387–398.
34. Vecsei L. et al. *Suboccipital cerebrospinal fluid and plasma concentrations of somatostatin, neuropeptide Y and beta-endorphin in patients with common migraine*. In: *Neuropeptides*, 1992, vol. 22, p. 111–116.
35. Wassermann E.M., Grafman J. *Recharging cognition with DC brain polarization*. In: *Trends Cogn Sci*, 2005, vol. 9(11), p. 503–505.
36. Ziemann U. *Studying the Human Cortex Transcranial Magnetic Stimulation at the Interface with Other Techniques: A Powerful Tool for Studying Human Motor Cortex*. In: *Neuroscientist*, 2011, vol. 17, p. 368–381.

ELABORAREA PRINCIPILOR METODICE PENTRU STRUCTURIZAREA TEHNICILOR DE BIOFEEDBACK LA PERSOANELE DUPĂ ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ÎN BAZA STUDIULUI STABILOGRAFIC

Cojocari Diana – dr., kinetoterapeut INN,
 Agapii Eugeniu – dr. în ped., kinetoterapeut INN,
 Pascal Oleg – dr. hab. în med., conf. univ.
diana.gym@mail.ru, tel. +37369010266

Rezumat

În lucrarea dată au fost prezentate particularitățile specifice de manifestare a echilibrului și coordonării în diferite condiții de executare a sarcinilor motrice la persoanele post-AVC. Studiul a fost efectuat pe un lot de 52 de persoane, dintre care 26 au fost pacienți cu hemipareză post-AVC și 26 de persoane sănătoase. Analizând controlul conștient al echilibrului static la pacienții post-AVC prin testul stabilografic „Ținta”, am remarcat o diferență statistică semnificativă a parametrilor stabilografici, unde $t=6,50$; $P<0,001$. Punctajul mediu obținut de grupul de persoane cu hemipareză este semnificativ mai mic ($56,36\pm 3,86$) în comparație cu persoanele sănătoase ($92,14\pm 3,93$), ceea ce denotă o stabilizare conștientă mai slabă a echilibrului la execuția unei sarcini motrice. Pentru antrenarea acestei calități noi am selectat jocurile stabilografice „Vânătoarea” și „Ținta în mișcare”. În urma analizei datelor cantitative și calitative s-a elaborat principiile metodice pentru structurizarea tehnicilor de biofeedback stabilografic în programa de kinetoterapie.

Cuvinte-cheie: accident vascular cerebral, tehnici de biofeedback, stabilografie computerizată, kinetoterapie

Summary: The elaboration of methodical principles for structuring biofeedback techniques for people after stroke based on stabilographic study

This paperwork presents the specific manifestation of balance and coordination in different conditions of executing the motion tasks for individuals after stroke. The study was conducted on a group of 52 people, of which 26 were patients with hemiparesis after stroke and 26 healthy people. Analyzing the conscious control of static balance on patients after stroke with stabilographic test „Ținta”, has been noticed a significant statistical difference in stabilographic parameters, where $t=6,50$; $P<0,001$. The score obtained by the group of individuals with hemiparesis is significantly lower ($56,36\pm 3,86$) compared with healthy individuals ($92,14\pm 3,93$), which shows a weaker conscious stabilization of the balance when executing a motion task. For training this quality we selected stabilographic games such as „Vânătoarea” and „Ținta în mișcare”. After analyzing the quantitative and qualitative data, methodical principles were developed for structuring stabilographic biofeedback techniques in a physiotherapy program.

Keyword: stroke, biofeedback techniques, computer stabilography, physiotherapy

Резюме: Разрабатывание методических принципов структурирования техник биологической обратной связи у лиц перенесших мозговой инсульт на базе компьютерной стабилографии

В данной работе представлены специфические особенности проявления равновесия и координации при различных условиях выполнения двигательных задач для лиц перенесших мозговой инсульт. В исследование было включена группа из 52 человек, из которых 26 пациентов с гемипарезом после перенесенного инсульта и 26 здоровых лиц. Анализируя сознательный контроль статического равновесия у пациентов после перенесенного инсульта, по средствам стабилографического теста «Цель» было выявлено значительное статическое различие стабилографических параметров, где $t=6,50$; $P<0,001$. Средние количественные показатели в группе пациентов с гемипарезом значительно меньше ($56,36\pm 3,86$), в сравнение с группой здоровых лиц ($92,14\pm 3,93$), что говорит об низком сознательном контроле равновесия при выполнении двигательных задач. Для тренировки этого качества мы выбрали стабилографические игры «Охота» и «Тренажер с движущейся целью». В результате анализа количественных и качественных показателей, были созданы методические принципы структурирования техник биологической обратной связи на базе компьютерной стабилографии в программе кинетотерапии.

Ключевые слова: мозговой инсульт, техники биологической обратной связи, компьютерная стабилография, кинетотерапия

Introducere

Biofeedback-ul clinic și-a câștigat un loc sigur printre suferințele neurologice și psihosomatice, incidența cărora este în continuă creștere. Studii științifice și practice au demonstrat că simptomele și semnele neurologice obiective pot fi modificate, în special,

la pacienții cu afectare de neuron motor central prin AVC, leziuni medulare, leziuni traumatice, scleroză multiplă etc. [1,2,8].

În comparație cu alte tehnici, tehnica de biofeedback ne permite accesul direct la o gamă mărită de procese fiziologice inconștiente și le influențează pe

fiecare în parte. Persoana care experimentează cu biofeedback-ul nu conștientizează și nu controlează, la început, modificarea fiziologică specifică ci doar o stare de ansamblu care presupune uneori implicit starea fiziologică specifică. Dacă scopul pe care îl urmărim este inducerea unei stări generale, diferența între diversele tehnici nu are prea mare importanță. Prin biofeedback, modificând de exemplu viteza de executare a unei acțiuni motrice influențăm și parametrii altor procese fiziologice. Tehnica se focalizează în principal pe ceea ce interesează, influențele pozitive. Prin tehnica de biofeedback subiectul învață să dea o formă personală ideii de reprezentare motrică corectă. Prin repetarea exercițiilor, se formează conexiunea între ideea sarcinii motrice și programul de executare [3,4,5,8].

În ultimii ani se dezvoltă vertiginos tehnicile speciale de biofeedback pe platformă stabilografică pentru reeducarea coordonării și a echilibrului. Complexul stabilografic computerizat, care include o platformă de forță cu feedback-ul biologic (legătură retroactivă de reacție biologică), permite înregistrarea coordonatelor centrului de presiune al individului ce stă pe platformă și prezentarea lor în calitate de semnale ale feedback-ului pe ecranul monitorului. Disponibilitatea informației suplimentare, prezentată vizual pe ecranul monitorului, precizează calitatea efectuării mișcării și contribuie la corecția ei. Astfel, în cadrul biofeedback-ului stabilografic se formează un pattern de control al deplasării centrului de masă, ceea ce va ameliora menținerea echilibrului în cadrul mersului și altor activități cotidiene [6,7,8].

În scopul structurării metodice a tehnicilor de biofeedback stabilografic pentru programa de kinetoterapie a persoanelor post-AVC, noi am desfășurat un experiment constatativ, care a urmărit determinarea particularităților specifice de manifestare a echilibrului și coordonării în diferite condiții de executare a sarcinilor motrice.

Scopul cercetării îl constituie elaborarea principiilor metodice pentru structurizarea tehnicilor de biofeedback în baza studiului stabilografic la persoanele după accident vascular cerebral.

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un lot de 52 de persoane, dintre care 26 au fost pacienți cu hemipareză post-AVC și 26 de persoane sănătoase. Vârsta medie a persoanelor incluse în studiu a constituit 53,7±8,2 ani. Dintre ei, 38 au fost bărbați și 24 – femei.

Parametrii stabilometrici au fost studiați separat în grupul de pacienți cu hemipareză post-AVC și comparați cu valorile obținute la grupul de persoane sănătoase. Studiul efectuat a relevat date suficiente pentru a putea selecta tehnicile de biofeedback stabilografic în dependență de particularitățile clinice specifice și pregătirea psihomotrice a persoanelor cu hemipareză post-AVC (Tabelele 1, 2, 3).

Analizând controlul conștient al echilibrului static la pacienții post-AVC prin testul stabilografic „Ținta”, am remarcat o diferență statistică semnificativă a parametrilor stabilografici, unde t=6,50; P<0,001. Punctajul mediu obținut de grupul de persoane cu hemipareză este semnificativ mai mic (56,36±3,86) în comparație cu persoanele sănătoase (92,14±3,93), ceea ce denotă o stabilizare conștientă mai slabă a echilibrului la execuția unei sarcini motrice. Pentru antrenarea acestei calități noi am selectat jocurile stabilografice „Vânătoarea” și „Ținta în mișcare”, care sunt orientate spre antrenarea echilibrului și coordonării în condiții de conștientizare a stabilizării posturii în timpul executării acțiunii motrice (Tabelul 1).

Rezultatele testului stabilografic de stabilitate au demonstrat coraportul limitei de stabilitate în plan frontal ieșit din limitele normei, fapt cauzat de compensarea eronată de comutare a centrului de presiune spre partea sănătoasă (Tabelul 1) (Figura 1). Totodată, aceste date ne permit să constatăm și gradul riscului de căderi în limitele stabilității evidențiate. Astfel, pentru creșterea limitei de stabilitate și formarea pattern-ului corect de deplasare ergonomică a centrului de presiune la executarea unei sarcini motrice, noi am ales jocurile stabilografice „Trei mingi” și „Figuri”, care au ca obiectiv primar creșterea limitei de stabilitate a posturii în timpul acțiunii motrice.

Una dintre cele mai importante capacități ale controlului posturii în spațiu este stabilizarea și orientarea

Tabelul 1

Prezentarea datelor statistice a testelor stabilografice la persoanele încadrate în studiu (n = 26)

Testul stabilografic	Persoane sănătoase	Persoane post-AVC	t	P
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$		
Testul „Ținta” (puncte)	92,14±3,93	56,36±3,86	6,50	<0,001
Testul de stabilitate, raportul dreapta/stânga	0,54±0,18	1,12±0,11	2,75	<0,01
Testul de stabilitate, raportul înainte/înapoi	1,15±0,16	1,18±0,8	0,03	>0,05

Notă: f – 50; P – 0,05; 0,01; 0,001
t – 2,009 2,678 3,505

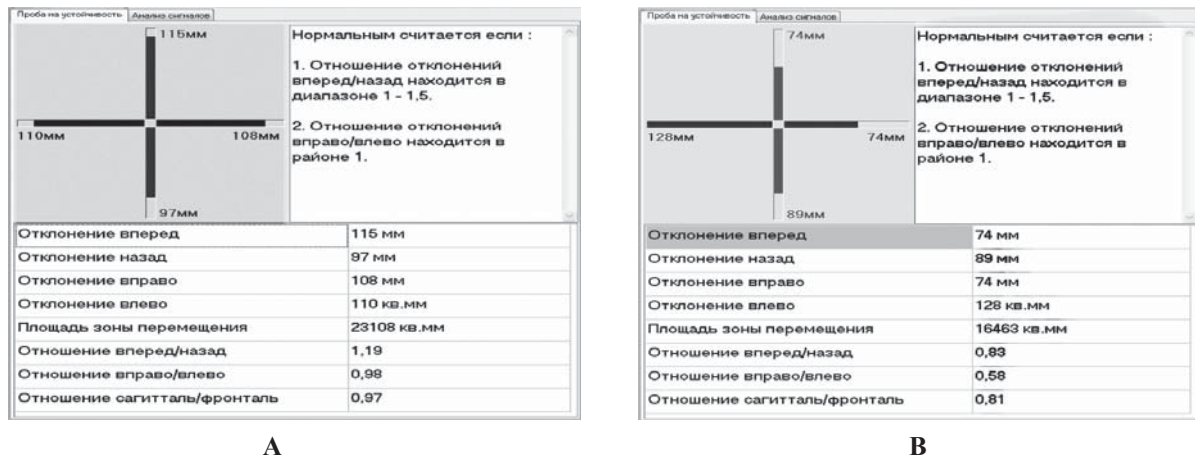


Fig. 1. Statokineziograma testului de stabilitate a unei persoane sănătoase (A) și a unei persoane cu hemipareză post-AVC (B)

posturală în condiții dinamice de executare. Pentru a determina particularitățile specifice ale acestor capacități la persoanele după AVC, noi am aplicat testul stabilografic „Evolventa” (Figura 2). Analiza rezultatelor obținute a scos în evidență anumite lacune în stabilizarea și orientarea dinamică în timpul executării unei mișcări. Erorile de la traiectoria spotului vizualizat pe ecranul monitorului înregistrate la grupul de persoane cu hemipareză post-AVC sunt considerabil mai mari decât în grupul persoanelor sănătoase (Tabelele 2, 3).

În scopul antrenării acestor calități motrice pentru recuperarea mișcării în condiții dinamice, noi am selectat jocurile stabilografice „Figuri în cruce” „Labi-

rint” și „Puzzle”. Tehnicile stabilografice menționate permit nu numai antrenarea acestor calități, dar și încărcarea psihomotrice în condiții variate și complexe.

Elaborarea programei de kinetoterapie bazată pe tehnici de biofeedback pentru recuperarea coordonării și a echilibrului persoanelor cu hemipareză post-AVC a presupus integrarea metodică a jocurilor stabilografice, selectate adecvat sarcinilor propuse. Aceasta a determinat formarea legăturilor de transfer a calităților formate de la o etapă la alta, ca fiecare etapă să fie la rândul său, suportul pentru formarea deprinderilor funcționale.

Pentru formarea legăturilor de transfer al calităților și deprinderilor, noi am utilizat jocul stabilografic „Octoedru”. Acest joc cuprinde toate calitățile nece-

Tabelul 2

Prezentarea datelor statistice a testului stabilografic „Evolventa” la persoanele încadrate în studiu pe plan sagital (n = 26)

Testul stabilografic	Persoane sănătoase	Persoane post-AVC	t	P
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$		
Eroarea medie (mm)	5,34±1,16	9,24±1,12	2,41	<0,05
Eroarea medie pe extreme (mm)	6,19±0,87	8,92±0,76	2,36	<0,05
Eroarea medie la trecere (mm)	6,21±0,58	9,12±0,47	3,89	<0,001

Notă: f – 50; P – 0,05; 0,01; 0,001
t – 2,009 2,678 3,505

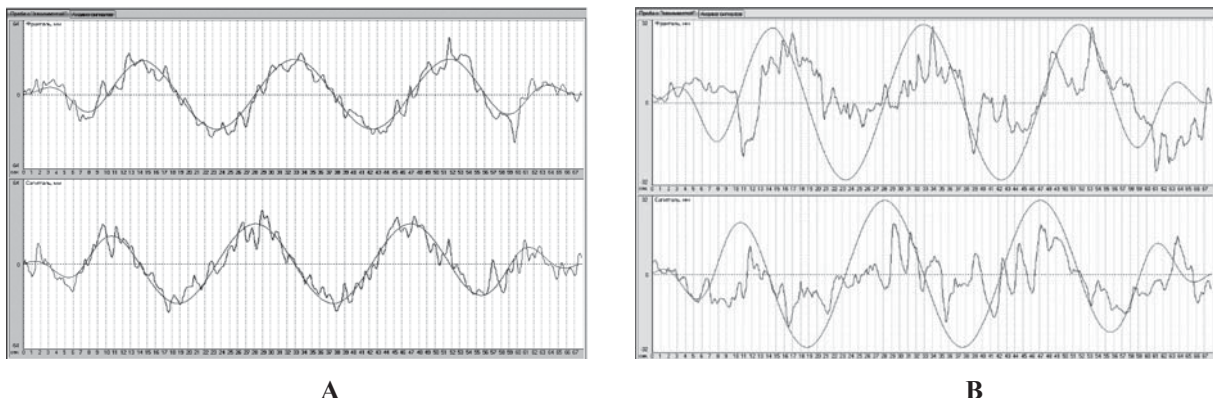


Fig. 2. Statokineziograma testului stabilografic „Evolventa” a unei persoane sănătoase (A) și a unei persoane cu hemipareză post-AVC (B)

Tabelul 3

Prezentarea datelor statistice a testului stabilografic „Evolventa” la persoanele încadrate în studiu pe plan frontal (n = 26)

Testul stabilografic	Persoane sănătoase	Persoane post-AVC	t	P
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$		
Eroarea medie (mm)	6,43±0,98	10,13±0,38	3,52	<0,001
Eroarea medie pe extreme (mm)	6,12±0,92	9,08±0,53	2,78	<0,01
Eroarea medie la trecere (mm)	5,64±0,87	8,28±0,31	2,85	<0,01

Notă: f – 50; P – 0,05; 0,01; 0,001
t – 2,009 2,678 3,505

sare pentru antrenarea integră a echilibrului și coordonării, a prezentat un stimul pentru extragerea din memorie a experienței motrice dobândite din etapa precedentă de antrenare. Afară de aceasta, jocul stabilografic „Octoedru” a fost utilizat și ca mijloc de evaluare sub formă de test pentru obiectivizarea rezultatelor de recuperare în urma aplicării programei elaborate de noi.

Concluzii

Concluzionând cele expuse, putem afirma că selectarea jocurilor stabilografice trebuie efectuată în dependență de obiectivele motrice propuse, de complexitatea sarcinilor psihomotrice și funcționale, de formarea legăturilor de transfer pentru recuperarea echilibrului și coordonării. Ele au fost structurate în trei grupe, care corespund etapelor de formare a deprinderilor motrice, având ca scop principal formarea calităților de orientare și stabilizare în acțiuni și sarcini motrice variate și complexe, cu transferul ulterior al lor în activitățile funcționale.

Analiza și generalizarea rezultatelor cercetărilor teoretice și empirice demonstrează faptul că utilizarea tehnicilor de biofeedback stabilografic în programa de kinetoterapie pentru recuperarea echilibrului și coordonării la persoanele după AVC poate fi soluționată cu condiția respectării următoarelor cerințe:

1. Programa de kinetoterapie trebuie să fie bazată pe relația dintre pregătirea psihomotrice a pacientului, pe accesibilitatea tehnicilor de biofeedback selectate, pe efectele de transfer al stării de antrenare formate pe platforma stabilografică, pe principiile de însușire a deprinderilor funcționale și semnele clinice ce influențează capacitatea motrice.

2. Structura programei de kinetoterapie trebuie să includă mijloace specifice ale kinetoterapiei cu conținut metodologic de pregătire fizică, psihomotrice, utilitară și ideomotrice. Structura metodică, formele de organizare și desfășurare a ședințelor de kinetoterapie trebuie orientate spre antrenarea calităților de echilibru și coordonare, păstrându-se legături de transfer direct, reciproc și intermediar. Aceasta trebuie să corespundă stării funcționale, capacităților motrice ale persoanelor post-AVC.

3. Conținutul metodologic al programei de kinetoterapie bazate pe tehnici de biofeedback la persoanele post-AVC trebuie să fie axat pe formarea stimulilor pentru extragerea din memoria motrice a stării de antrenare a echilibrului și coordonării formate pe platforma stabilografică de la o etapă la alta pentru utilizarea acesteia în procesul însușirii activităților utilitare.

4. Eficiența programei de kinetoterapie elaborate de noi este determinată de respectarea metodologiei de aplicare a acesteia la diverse etape în cadrul ședințelor individuale, ceea ce contribuie la desfășurarea procesului recuperator prin transferul stării de antrenare a coordonării și echilibrului realizate prin tehnici de biofeedback stabilografic în scopul formării deprinderilor motrice utilitare.

5. Metoda de recuperare a echilibrului și coordonării prin tehnici de biofeedback stabilografic la persoanele post-AVC poate fi aplicată în procesul instructiv pentru studenții specializați în domeniul culturii fizice de recuperare la facultatea de kinetoterapie, precum și în procesul de perfecționare a cadrelor din acest domeniu.

Bibliografie

1. Agapii E., Danail S., Pascal O. *Recuperarea controlului postural la persoanele după accident vascular cerebral în baza programei de kinetoterapie cu efecte de transfer funcțional*. Chișinău: USEFS, 2010. 120 p.
2. Berteanu M. *Biofeedbackul electromiografic. Baze neurofiziopatologice și aplicații în recuperarea medicală*. București: Universitară „Carol Davila”, 2006, p. 92- 99.
3. Cordun M. *Kinantropometrie*. București: Press, 2009, p. 185-237.
4. Pascal O. *Tulburări ale controlului postural la bolnavii cu accident vascular cerebral: aspecte neurofiziologice, clinice și de recuperare*. Teză de dr. hab. în medicină. Chișinău, 2008, p. 207.
5. Бернштейн Н. А. *Физиология движений и активность*. Москва: Наука, 1990. 121-160 с.
6. Гальперин П. Я. *Типы ориентировки и типы формирования действий и понятий*. Москва: Физкультура и спорт, 1958. 23 с.
7. Гурфинкель В. С., Коц Я. М., Шик М. Л. *Регуляция позы человека*. Москва: Наука, 1965. 5-13 с.
8. Скворцов Д.В. *Клинический анализ движений. Стабилометрия*. Москва: Антидор, 2000. 9-32 с.

EPIDEMIOLOGIA SCLEROZEI LATERALE AMIOTROFICE (Reviul literaturii)

Găină Diana¹ – cercetător științific,
Lisnic Vitalie² – d.h.ș.m., profesor universitar,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie¹,
Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”²

Rezumat

Scleroza laterală amiotrofică (SLA) este o patologie neurodegenerativă fatală, de etiologie necunoscută, care se caracterizează prin paralizie rapid progresivă ce duce în final la deces în termen de la trei la cinci ani de la debutul simptomelor. Studiile epidemiologice au arătat că incidența SLA este similară în fiecare parte a lumii. Conform diferitor studii, incidența SLA variază între 1 și 2,5/100000. Incidența și prevalența atinge apogeul în grupa de vârstă 70-74 ani, urmată de unde clin rapid. În ultimii 10 ani studiile epidemiologice au evoluat pentru a se concentra pe o metodologie prospectivă bazată pe populație, folosind criteriile El Escorial și mai multe surse de date pentru a asigura constatarea completă a cazului. Scopul acestui studiu a fost de a descrie modelele temporale ale incidenței și caracteristicile demografice ale sclerozei laterale amiotrofice în Europa.

Cuvinte-cheie: SLA, paralizie, incidența, prevalența, demografic

Summary: Epidemiology of lateral amyotrophic sclerosis

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease of unknown aetiology that is characterized by rapidly progressive paralysis leading ultimately to death within three to five years of symptom onset. Epidemiological studies have shown that ALS is present with similar incidence in every part of the world. The incidence of ALS ranges between 1 and 2.5/100,000 in most studies. Incidence and prevalence peaked in the 70-74 year age group followed by a rapid decline in old age. Over the past 10 years, the design of ALS epidemiological studies has evolved to focus on a prospective, population-based methodology, employing the El Escorial criteria and multiple sources of data to ensure complete case ascertainment. The aim of this study was to describe the temporal patterns of incidence and the demographic characteristics of amyotrophic lateral sclerosis in Europe.

Keywords: ALS, palsy, incidence, prevalence, demographic

Резюме: Эпидемиология бокового амиотрофического склероза

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является фатальной нейродегенеративной патологией неизвестной этиологии, которая характеризуется быстро прогрессирующим параличом, который в конечном итоге приводит к смерти в течение трех-пяти лет после появления симптомов. Эпидемиологические исследования показали, что распространенность ALS схожа в любой части мира. По данным различных исследований, заболеваемость БАС варьирует от 1 до 2,5/100000. Заболеваемость и распространенность достигает своего пика в возрастной группе 70-74 лет, с последующим быстрым снижением. В последние 10 лет эпидемиологические исследования эволюционировали, чтобы сосредоточить внимание на перспективной популяционной методологии с использованием критериев El Escorial. Целью данного исследования было описать распространенность и демографические характеристики бокового амиотрофического склероза в Европе.

Ключевые слова: БАС, паралич, распространенность, заболеваемость, демографический

Actualitatea temei

Scleroza laterală amiotrofică sau SLA reprezintă o patologie progresivă, neurodegenerativă, ce afectează în principal neuronii motori inferiori din măduva spinării și trunchiul cerebral și, neuronii motori superiori din cortexul precentral. Patologia dată a fost pentru prima oară descrisă în mijlocul sec. XIX, de către Aron, Charcot și alții [8]. Simptomatologia SLA este de obicei axată pe sistemul motor și trebuie să includă simptomele afectării atât a neuronilor motori superiori, cât și inferiori. Procesul de degenerare a neuronilor motori cauzează slăbiciunea musculară, care în cele din urmă, conduce spre deces, deseori din cauza insuficienței respiratorii. Simptomele și semnele

afectării neuronilor motori inferiori sunt reprezentate de slăbiciune, atrofii, crampe, fasciculații și suprimarea reflectorie, pe când cele ale afectării neuronilor motori superiori sunt reprezentate de slăbiciune, spasticitate, rigiditate și răspuns reflector vii [10].

Criteriile diagnostice pentru SLA nu au fost stabilite până în 1990, când Federația Mondială de Neurologie a întocmit criteriile El Escorial (EEC), să fie folosite în diagnosticul SLA în cadrul de cercetare [4].

Pentru diagnosticarea SLA, criteriile El Escorial/Airlie House necesită prezența a [14]:

1. Evidența degenerării neuronilor motori inferiori la examenul clinic, electrofiziologic sau neuropatologic.

2. Evidența degenerării neuronilor motori superiori la examenul clinic, electrofiziologic sau neuropatologic.

3. Răspândirea progresivă a simptomelor sau semnelor în cadrul unei regiuni sau spre alte regiuni, determinată de istoricul bolii sau la examinare.

Împreună cu absența a:

1. Evidența electrofiziologică și patologică ale altor patologii ce ar putea explica semnele degenerării neuronilor motori inferiori și/sau superiori.

2. Evidențe neuroimagistice ale altor procese patologice ce ar putea explica semnele clinice și electrofiziologice observate.

Categoriile de certitudine de diagnostic bazat doar pe criteriile clinice:

1. SLA definit – semne de afectare a NMS și NMI în 3 regiuni.

2. SLA probabil – semne de afectare a NMS și NMI în 2 regiuni cu cel puțin unele semne ale NMS caudale semnelor NMI.

3. SLA probabil susținut de examenul de laborator – semne de afectare a NMS în 1 sau mai multe regiuni și semne de afectare a NMI definite prin EMG în cel puțin 2 regiuni.

4. SLA posibil – semne de afectare a NMS și NMI într-o regiune concomitent sau afectarea NMS în 2 sau mai multe regiuni sau semne de afectare a NMS și NMI în 2 regiuni fără semne NMS caudale semnelor NMI.

Totuși, folosirea EEC în practică rămâne problematică. Aplicarea rigidă a EEC, la prezentare, exclude cel puțin 40% din pacienții cu SLA de la înrolarea în studiile clinice, și până la 10% din pacienți, la momentul decesului [16]. Acest lucru se datorează faptului că EEC sunt sensibile la „extinderea bolii” mai mult decât la „încălcătura sa” și nu fac discriminare între patologii spinale și cele „bulbare”. Deoarece „debutul bulbar” a bolii este asociat cu o expectație de viață mult mai redusă, pacienții ce prezintă un fenotip bulbar ar putea să nu îndeplinească niciodată EEC pentru „SLA definit”. Criteriile date au fost revizuite în 1998 (cunoscute drept Airlie House Criteria) pentru a include adăugarea EMG ca un instrument de diagnostic, adăugarea unei categorii „susținute prin examen de laborator” și ștergerea categoriei de „SLA suspectate” [5].

Înainte de anii 1990, rata incidenței SLA a fost obținută de la studiile ce duceau lipsa unor criterii de diagnostic și cu un dizain retrospectiv, care prezentau limitări importante în constatarea cazului. Începând cu anii 1990, mai multe registre prospective bazate pe studiul populației, au fost inițiate pentru a depăși aceste limitări de constatare a cazului potențial, folosind multiple surse și diagnosticul bazat pe criteriile El Escorial [15].

Incidența Sclerozei Amiotrofice Laterale Sporadice (SALS) în anii 1990 raportată a fi între 1,5 și 2,7 la 100 000 populație pe an (în mediu 1,89 la 100 000 pe an) în Europa și America de Nord, cu o incidență uniformă în aceste țări. Punctul de prevalență în anii 1990 se află între 2,7 și 7,4 la 100 000 (în mediu 5,2 la 100 000) în țările de Vest [17]. Riscul SALS către vârsta de 70 de ani a fost estimat drept 1 la 1000, dar după o estimare mai exactă ar fi să fie 1 la 400 [6]. O constatare consistentă în studii este faptul că există o prevalență ușoară a afectării bărbaților, cu o rată B:F de 1,5:1, însă datele mai recente sugerează că afectarea pe sexe este aproximativ echivalentă [17]. Explicația acestei prevalențe masculine a fost atribuită unor posibili factori hormonal protectivi în organismul feminin și probabilitatea crescută de expunere a sexului masculin la factorii de risc presupuși [2]. Un reviu publicat în 2001 a prezentat rata de mortalitate a SLA în anii 1990 cuprinsă între 1,54 și 2,55 la 100 000 pe an, și unele studii mai recente au estimat aceste cifre la 1,84 la 100 000 persoane în Statele Unite [17]. Vârsta medie de debut pentru SALS variază între 55 și 65 de ani, cu o vârstă medie de debut de 64 ani [11]. Doar 5% din cazuri, au un debut înainte de vârsta de 30 de ani, totuși cazuri de debut printre minori sunt recunoscute din ce în ce mai des [14]. Debutul bulbar este mai frecvent printre femei și în grupele de vârstă avansată, cu 43% dintre pacienți cu vârsta de peste 70 de ani, cu simptome bulbare, comparativ cu 15% sub vârsta de 30 de ani [14].

Doar studiile prospective bazate pe populație pot determina în mod adecvat datele de supraviețuire a SLA și de a evalua factorii de prognostic. Datele de supraviețuire și de prognostic similare au fost publicate din cadrul a trei studii bazate pe populație, două în Italia și unul în Irlanda. Probabilitatea cumulativă de supraviețuire după stabilirea diagnosticului a fost de 78% la 12 luni, 56% la 24 de luni și 32% la 48 de luni. Termenii de supraviețuire medii bazați pe studiul populației în Europa au fost de 19 luni de la primele simptome (între 16 și 31 luni) și de 30 de luni de la diagnosticare (între 27 și 39 luni). Indicatorii unui prognostic negativ includ plasarea debutului bolii, vârsta înaintată, și rata de progresie a simptomelor respiratori, bulbare și a celor de la nivelul membrelor inferioare [13].

Material și metodele de cercetare

Studiul a constatat în analiza și comparația datelor demografice și epidemiologice în țările Europei. A fost studiată incidența și prevalența sclerozei laterale amiotrofice în populația europeană, în dependență de vârsta debutului și sex, semnele clinice cu care a debutat patologia, certitudinea diagnosticului apreciată după criteriile El Escorial. S-a monitorizat evoluția

indicilor epidemiologici pe parcursul anilor 1988-2009 în majoritatea țărilor europene.

Discuții

Pe baza de 1028 de cazuri noi diagnosticate înregistrate pentru perioada de doi ani, 1998-1999, rata medie de incidență anuală a SLA în Europa a fost de 2,16 la 100 000 populație (95% II=2.0 - 2.3). Rata medie anuală a incidenței pentru populația europeană de vârstă mai mare de 18 ani a fost de 2,7 la 100 000 de persoane (95% II=2.5 - 2.9) [9].

În urma cercetărilor efectuate dintre cazurile patologice s-a depistat o predominare a sexului masculin asupra celui feminin: 554 bărbați comparativ cu 474 femei. Rata incidenței anuale a sexului masculin și feminin în cadrul populației cu vârstă mai mare de 18 ani este de 3,0 (95% II=2.8 - 3.3) și 2,4 la 100 000 de persoane respectiv (95% II=2.2 - 2.6; raportul dintre bărbați: femei = 1.3) [9].

Fig. 1 arată rata de incidență după vârstă și sex bazată pe combinarea datelor a 6 țări europene. Ratele de incidență cresc în general cu înaintarea în vârstă atât la bărbați cât și la femei, cu creșterea rapidă după vârsta de 40 de ani, atingând un maxim la 70-74 ani pentru bărbați și la 75-79 ani pentru femei, cu scăderea ulterioară. Vârsta medie de diagnosticare a SLA a fost de 65,2 ani (cu interval de variație - 56,0-72,2 ani) pentru bărbați și 67,0 ani (cu interval de variație -59,0-74,0 ani) pentru femei [9].

Ratele de incidență specifice vârstei și sexului pentru forma generalizată și bulbară a SLA au fost similare între bărbați și femei, cu doar o incidență ușor majorată în rândul femeilor din categoria cea mai în vârstă. În contrast, incidența debutului spinal a fost semnificativ mai mare pentru bărbați în comparație cu femei, în special în perioada de vârstă cuprinsă între 65 și 84 ani, când incidența SLA atinge apogeul.

Rata de incidență generală ajustată vârstei pentru debutul spinal a SLA a constatat 1,7 la 100 000 populație (95% II, 1,6 - 1,9). Grupându-se în func-

ție de sex, s-a determinat că rata de incidență pentru forma spinală constituie 2,3 (95% II, 2,0 - 2,5) la bărbați și 1,3 la 100 000 populație (95% II, 1,2 - 1,5) la femei.

Rata de incidență generală ajustată vârstei pentru debutul bulbar și generalizat a SLA este de 0,8 la 100 000 populație (95% II, 0,7 - 0,9). Clasificându-se în funcție de sex, a fost observat că rata de incidență pentru forma bulbară și generalizată a SLA nu se diferă substanțial între sexe [9].

Efectuând analiza datelor prezentate de țările europene, s-a determinat, că incidența maximă a patologiei variază între 3,4 (Marea Britanie) și 11,6 (Irlanda) cuprinsă în categoria de vârstă de la 60 până la 85 ani.

În perioada 1990-2005 au fost identificate 830 cazuri noi cu patologia neuronului motor în Marea Britanie. Incidența anuală standardizată după vârstă a fost 2,6 la 100 000 populație la femei (95% interval de încredere (II) 2,3 - 2,8) și 3,9 la bărbați (95% II 3,6 - 4,3). Incidența maximă la ambele sexe a fost caracteristică pentru o perioadă de 75-79 de ani. Rata patologiei neuronului motor a fost de 54% mai mare la bărbați în comparație cu femei (95% II 33%, 77%). Riscul maladiei neuronului motor, ajustat pentru cauze concurente de moarte, a fost 1 la 472 (2,1 la 1000) la bărbați. Pe parcursul perioadei de cercetare nu s-a evidențiat creșterea incidenței SLA [1].

În conformitate cu datele prezentate în Fig. 2 s-a evidențiat că incidența apariției sclerozei laterale amiotrofice în Marea Britanie este mai mare la bărbați în comparație cu femeile. Apogeul patologiei apare între 75 și 79 de ani la ambele sexe, incidența maximă constituind 17,7 la 100 000 la bărbați și 11,3 la 100 000 la femei [1].

Forma spinală, după datele studiilor efectuate în Italia în perioada 1995-2004, se întâlnește mai frecvent la bărbați comparativ cu femei, incidența maximă atingând în categoria 65-69 de ani. Forma bulbară

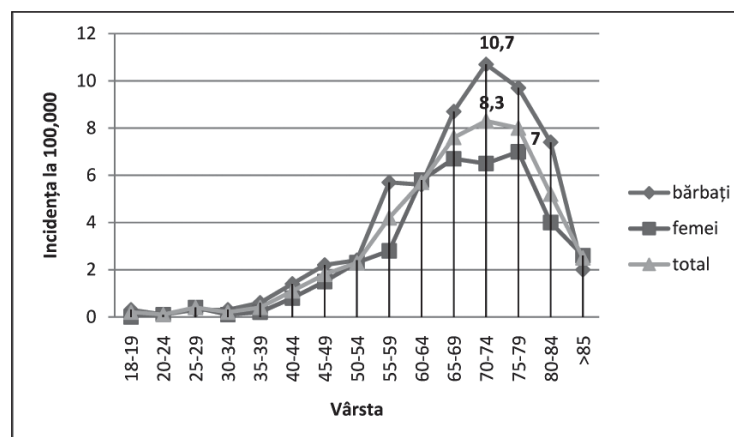


Fig. 1. Incidența a SLA după vârsta și sex la 100 000 populație bazată pe combinarea datelor a 6 țări europene, înregistrate în perioada de doi ani, 1998 - 1999 [9]

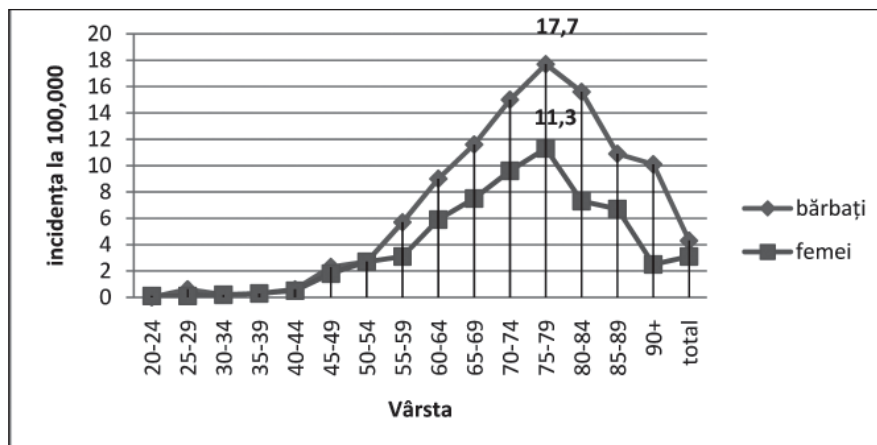


Fig. 2. Incidența după vârstă și sex a SLA în Marea Britanie în perioada de 1990-2005 [1]

este întâlnită cu aproape aceeași frecvență la bărbați și femei, cu o mică prevalență la femei (femei, 260 [45,5%]; bărbați, 213 [31,0%]; $p < 0.00001$) [7].

Caracteristicile demografice și clinice în Italia nu s-au schimbat în perioadele de 1995-1999 și 2000-2004 cu excepția intervalului de timp de la debut până la diagnostic, care a scăzut semnificativ în ultimii 5 ani (1995–1999, 11,0 luni; 2000–2004, 9,6 luni; $p < 0.0001$). Rata standardizată de incidență a fost substanțial identică în două perioade (2,65 comparativ cu 2,64). Anamneza familială a SLA a fost identificată în 16 cazuri (2,6%) în perioada 1995–1999 și în 37 cazuri (5,8%) în perioada 2000–2004. Cu toate acestea, antecedentele familiale de SLA au fost evaluate cu precizie numai din anul 2000. Paralel cu absența modificărilor incidenței SLA în timpul perioadei de examinare, nu a fost stabilită diferența în caracteristicile demografice principale (vârsta de debut, distribuția după sex, locul de debut), cu excepția reducerii semnificative a intervalului de la debut până la diagnostic de la 11,0 până la 9,7 luni. Această reducere este explicată prin creșterea gradului de conștientizare a patologiei între neurologi și alți specialiști în Piemonte după implementarea registrului [7].

În timpul perioadei de cercetare în Lombardia au fost înregistrați 517 pacienți (1998: 98; 1999:96; 2000: 96; 2001: 118; și 2002: 109). În studiu au fost incluși 293 bărbați și 224 femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 92 ani (în mediu 63,6 ani). Vârsta de înregistrare a fost mai mică de 45 de ani în 8,7% cazuri și mai mare de 74 de ani în 17,6%. Procentajul sexului feminin tinde să crească odată cu vârsta, constituind 28,9% dintre pacienții sub 45 ani și 52,2% dintre pacienții peste 75 ani ($p < 0.0001$). 65% din pacienți au debut spinal a SLA și 28,8% au debut bulbar, 6,4% - debut generalizat [3].

Rata anuală de incidență a SLA în Puglia în perioada de 2 ani (1998-1999) a fost 1,6 la 100 000 populație (95% II, 1,3 – 1,9). Rata de incidență a fost mai mare la bărbați (IR=2,1 (1,7 – 2,6)) decât la femei (IR=1,2 (0,9 – 1,6)) în toate grupele de vârstă incluse în cercetare, raportul dintre bărbați și femei fiind 1,6. Acest raport a fost constant în toate grupele de vârstă. Pentru ambele sexe incidența a crescut cu vârsta, dar a scăzut semnificativ după 75 de ani. Incidența SLA în Puglia, Sud-Estul a Italiei, a fost puțin mai mică comparativ cu alte studii efectuate în aceeași perioadă cu aceeași definiție și același design. Rezultatul acestui studiu realizat într-o zonă geografică relativ mică

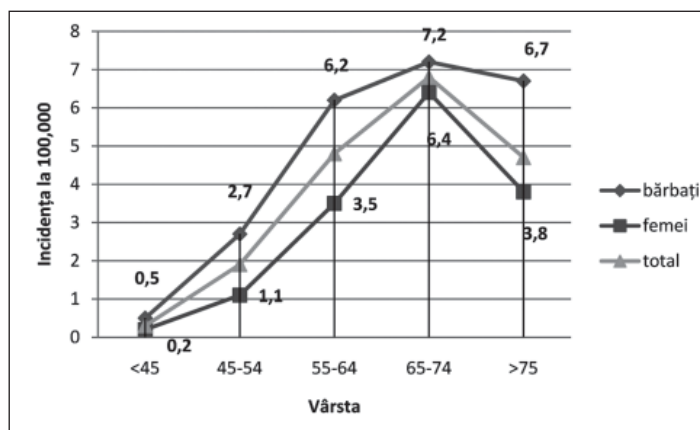


Fig. 3. Rata de incidență după sex a SLA în Italia, Lombardia (1998-2002) [16]

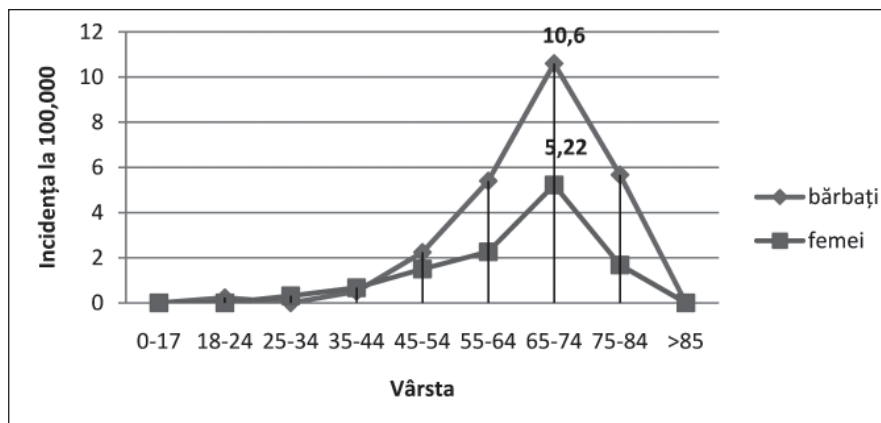


Fig. 4. Rata de incidență a SLA în Puglia, Sud - Est Italia (1998-1999)

confirmă că incidența SLA se află într-un interval îngust în mai multe țări [12].

După cercetarea datelor prezentate de țările europene s-a observat că cea mai mare rată de incidență a formei spinale SLA este în Piemonte (1,7 la 100 000, 95% II=1,5 – 2,0), în timp ce cea mai mică a fost observată în Anglia (0,9 la 100 000, 95% II=0,6 - 1,2). Rata de incidență ajustată a formei bulbare SLA a fost cea mai mare în Irlanda comparativ cu Puglia și Scoția. Vârsta medie de debut a fost cea mai mare în Scoția și Lancashire (68,7 ani și 67,9 ani respectiv). Pentru Lombardia și Irlanda a fost caracteristică cea mai mică vârsta medie după toate registrele (62,8 ani și 64,7 ani respectiv). Cel mai mare număr de cazuri familiale a fost observat în Irlanda comparativ cu Piemonte și Puglia, deși datele de anamneză familială au fost limitate în aceste regiuni. Intervalul între debutul bolii și confirmarea diagnosticului a fost 499,7 zile în Lancashire în comparație cu Irlanda, unde intervalul dat a constat 466,6 zile. Cel mai mic interval între debutul patologiei și diagnostic s-a observat în Lombardia și Piemonte (321,4 și 334,1 zile respectiv). După ajustare, incidența cea mai mică dintre femei s-a determinat în Puglia (1,2 la 100 000, 95% II=0,8-1,5), dintre bărbați cea mai mică incidență a fost observată în Lancashire (1,5 la 100 000, 95% II=0,9-2,1).

Incidența de 2,8 la 100 000 populație pentru bărbați a fost determinată în Irlanda (95% II=2,1 – 3,5) și Scoția (95% II=2,3 – 3,2). Cea mai mare incidență dintre femei s-a observat în Irlanda (2,6, 95% II=2,0 – 3,2). După ajustare raportul dintre incidența sexului masculin și feminin a fost 1,1 în Lancashire și Irlanda. Cel mai mare raport a fost determinat în Puglia (1,8) [9].

Ratele de incidență specifice de vârstă și gen, publicate în registrele europene arată că incidența SLA crește după vârsta de 40 de ani, atingând picul la sfârșitul anilor șaiszeci sau începutul anilor șaptezeci, ur-

mată de un declin rapid. Declinul aparent rapid a SLA după vârstă de 75 ani poate să apară de la problemele constatării patologiei în rândul acestui grup de vârstă din cauza dificultății în diagnosticarea SLA în rândul persoanelor în vârstă, din cauza comorbidităților, accesului dificil la asistența de specialitate sau o boală rapidă și agresivă din care cauză pacienții vârstnici decedază înaintea confirmării certe a diagnosticului de SLA [13].

Conform studiilor publicate înainte de 1990 s-a determinat raportul dintre bărbați și femei 2:1. Mai multe studii recente din populația europeană raportează o modificare a raportului de gen, care se apropie în mod clar de unitate (M: Fraportul 1,3:1 în Piemonte și Irlanda). Există câteva explicații posibile pentru creșterea incidenței SLA în rândul femeilor.

Schimbările socio-economice în secolul trecut duc la aceea că femeile sunt tot mai expuse la aceiași factori de risc profesionali și de mediu ca și bărbații. De exemplu, două studii de caz control au raportat un risc crescut de SLA în rândul fumătorilor, iar prevalența crescută a fumatului în rândul femeilor din ultimele decenii ar putea explica parțial creșterea incidenței SLA în rândul femeilor. Această ipoteză rămâne să fie verificată într-un studiu mai amplu [13].

Concluzii

1. În urma analizei și comparației ultimelor date demografice și epidemiologice în majoritatea țărilor Europei (Marea Britania, Italia – Lombardia, Puglia, Piemonte, Scoția, Irlanda) s-a determinat o incidență omogenă în țările europene cu rata medie anuală a incidenței sclerozei laterale amiotrofice pentru populația europeană în vârstă de peste 18 ani de 2,7 la 100 000 de persoane (95% II=2,5 - 2,9). Rata incidenței anuale a sexului masculin și feminin în cadrul populației cu vârsta peste 18 ani este de 3,0 și 2,4 la 100 000 de persoane respectiv, raportul dintre bărbați:femei fiind 1:3.

2. Ratele de incidență cresc în general cu înain-

țarea în vârstă atât la bărbați cât și femei, cu creștere rapidă după vârsta de 40 de ani, atingând un maxim la 70-74 de ani pentru bărbați și la 75-79 de ani pentru femei, cu scăderea ulterioară. Vârsta medie de diagnosticare a sclerozei laterale amiotrofice este de 65,2 ani pentru bărbați și 67,0 ani pentru femei.

3. Incidența debutului spinal este semnificativ mai mare pentru bărbați în comparație cu femei, în special în perioada de vârstă cuprinsă între 65 și 84 de ani când incidența sclerozei laterale amiotrofice atingea apogeul.

4. Rămâne de elucidat situația epidemiologică a sclerozei laterale amiotrofice în Republica Moldova și de comparat datele cu cele din alte țări europene.

Bibliografie

1. Alvaro Alonso, Giancarlo Logroscino, Susan S. Jick, and Miguel A. Hernan. *Incidence and lifetime risk of motor neuron disease in the United Kingdom: a population-based study*. Eur J Neurol. 2009 June; 16(6): 745–751.
2. Armon C.: *An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis*. Neuroepidemiology 2003, 22:217-228.
3. Beghi, M.D.; A. Millul, M.D.; A. Micheli, M.D.; E. Vitelli, M.D.; and G. Logroscino. *Incidence of ALS in Lombardy, Italy*. NEUROLOGY 2007; 68:141–145.
4. Brooks, B.R. *El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis*. Subcommittee on Motor Neuron Disease/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial “Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis” workshop contributors. J. Neurol. Sci., 124 Suppl, 96-107. 1994.
5. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. *El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis*. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000; 1:293–9.
6. Chancellor A.M., Slattery J.M., Fraser H., Swingler R.J., Holloway S.M., Warlow C.P.: *The prognosis of adult-onset motor neuron disease: a prospective study based on the Scottish Motor Neuron Disease Register*. J Neurol 1993, 240:339-346.
7. Chio, G. Mora, A. Calvo, L. Mazzini, E. Bot-tacchi, R. Mutani. *Epidemiology of ALS in Italy. A 10-year prospective population-based study*. Neurology 72 February 24, 2009.
8. Desai, and Swash, M. *Essentials of diagnosis*. In: Motor Neuron Disease, 1-20, Kuncel, R.W. (ed.), Saunders, Edinburgh, 2002.
9. Giancarlo Logroscino, Bryan J. Traynor, Orla Hardiman, Adriano Chio, Douglas Mitchell, Robert J Swingler, Andrea Millul, Emma Benn, and Ettore Beghi iEURALS. *Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Europe*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010 April ; 81(4): 385–390.
10. Jonsson Andreas P. *Superoxide Dismutase 1 and Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2005.
11. Leigh P.N.: *Amyotrophic lateral sclerosis*. In *Motor Neuron Disorder and related diseases Volume 82*. Edited by: Eisen AA, Sham P.J. Amsterdam: Elsevier; 2007:249-268. [Aminoff M.J., Boller F., Swaab D.F. (Series Editor): Handbook of Clinical Neurology].
12. Logroscino, E. Beghi, S. Zoccollella, R. Palagano, A. Fraddosio, I. L. Simone, P. Lamberti, V. Lepore, L. Serlenga. *Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population based study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1094–1098.
13. Logroscino, B. J. Traynor, O. Hardiman, A. Chio, P. Couratier, J. D. Mitchell, R. J. Swingler, E. Beghi, for EURALS. *Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:6–11.
14. Lokesh C. Wijesekera, P. Nigel Leigh. *Amyotrophic lateral sclerosis*. Orphanet Journal of Rare Diseases 2009, 4:3.
15. Mark H. B. Huisman, Sonja W. de Jong, Perry T. C. van Doormaal, Stephanie S. Weinreich, H. Jurgen Schelhaas, Anneke J. van der Kooij, Marianne de Visser, Jan H. Veldink, Leonard H. van den Berg. *Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using capture-recapture methodology*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82:1165-1170.
16. Traynor B.J., Codd M.B., Corr B. et al. *Clinical-features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study*. Arch Neurology 2000; 57:1171–6.
17. Worms P.M.: *The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies*. J Neurol Sci 2001, 191:3-9.

EPIDEMIOLOGIA SCLEROZEI MULTIPLE

Marcoci Cristina¹ – medic-rezident,
Lisnic Vitalie¹ – dr. hab. în medicină, prof. universitar,
Sangheli Marina¹ – dr. în medicină, conf. universitar,
Pleșca Svetlana² – dr. în medicină,
Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”¹,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie²
e-mail - vlisnic@mednet.md , tel. +37379456641 (mob.)

Rezumat

Scleroza multiplă (SM) este o boală cronică imun-mediată demielinizată a sistemului nervos central, caracterizată prin acutizări și remisii. Epidemiologia SM a fost intens studiată. O serie de studii revizuie epidemiologia geografică a bolii, influența de imigrare, vârsta la imigrare, clustering și epidemii. Datele epidemiologice, combinate cu date patologice și imunologice, pot contribui la dezbateră dacă SM este o boală autoimună, o boala virală latentă sau persistentă, sau o boală neurodegenerativă.

Cuvinte-cheie: scleroza multiplă, epidemiologia, prevalența, incidența

Summary: Epidemiology of multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is a chronic immune-mediated demyelinating disease of the central nervous system characterized by relapses and remissions. The epidemiology of MS has been extensively studied. A number of studies review the geographic epidemiology of the disease, the influence of immigration, age at immigration, clustering and epidemics. The epidemiological data, combined with pathological and immunological data, may contribute to the debate whether MS is an autoimmune disease, a latent or persistent viral disease, or a neurodegenerative disease.

Keywords: multiple sclerosis epidemiology, prevalence, incidence

Резюме: Эпидемиология рассеянного склероза

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое иммуноопосредованное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, характеризующееся протеканием с периодами рецидивов и ремиссий. Эпидемиология РС была тщательно изучена. Ряд исследований указывают на роль в эпидемиологии болезни географических факторов, влияние иммиграции, возраста иммиграции, кластеризации и эпидемии. Эпидемиологические данные, в сочетании с патологическими и иммунологическими данными, поднимают вопрос в том, что является ли РС аутоиммунным заболеванием, скрытым или постоянным вирусным заболеванием, или нейродегенеративным заболеванием.

Ключевые слова: рассеянный склероз, эпидемиология, распространенность, заболеваемость

Introducere

Scleroza multiplă (SM) este o boală cronică demielinizantă a sistemului nervos central (SNC) mediată autoimun. Etiologia acestei patologii este multifactorială și nu poate fi explicată prin delimitarea rolului factorilor genetici față de cei de mediu care sunt implicați nemijlocit în apariția bolii. Procesul de demielinizare și consecințele acestuia duc la întreruperea fluxului normal al impulsurilor nervoase la nivelul sistemului nervos central și astfel cauzează apariția incapacității la pacienții de vârstă tânără [1,7].

Diagnosticul definitiv de SM se stabilește în baza corelației dintre semnele clinice și paraclinice, evaluarea stării pacientului conform criteriilor McDonald (2010), astfel monitorizând diseminarea în timp și în spațiu a focarelor demielinizante [4]. Revizuirea criteriilor McDonald din 2010 permite un diagnostic mai rapid de SM, cu specificitate și sensibilitate echi-

valentă sau mai bună în comparație cu criteriile din trecut și, în multe cazuri, se clarifică și se simplifică procesul de diagnosticare cu mai puține examinări IRM necesare [8].

Distribuția la nivel mondial a SM a fost reevaluată, provocând o opinie tradițională a unui gradient nord-sud în Europa și America de Nord. Boala apare mai frecvent la femei și studiile epidemiologice au raportat creșterea incidenței bolii la femei în cele mai recente decenii [1]. Creșterea raportul dintre pacienții cu SM femei și bărbați a fost descris în ultimii 40 de ani, în mai multe zone geografice și de la diferite latitudini [2]

Prevalența SM

La nivel mondial, prevalența medie estimată de SM este de 30 la 100 000 locuitori. La nivel regional, prevalența medie estimată de SM este cea mai mare din Europa (80 la 100 000), urmată de Mediterana

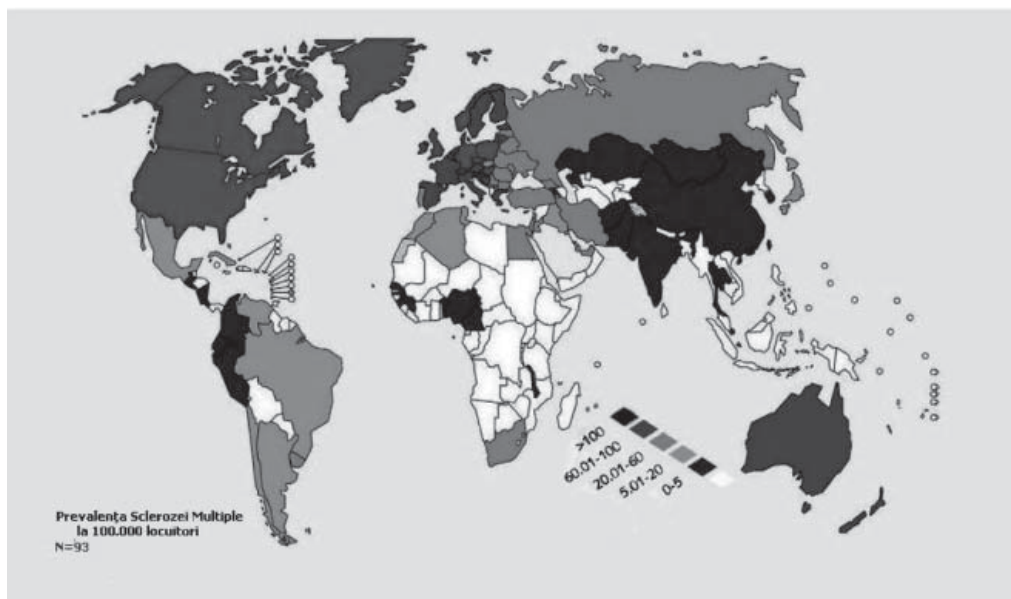


Fig.1. Populația la diferit risc de Scleroză Multiplă [9]

de Est (14.9), Statele Unite ale Americii (8.3), Pacificul de Vest (5), Asia de Sud-Est (2.8) și Africa (0.3). Pe categoriile de venituri, prevalența medie estimată de SM este mai mare în țările cu venituri mari (89 la 100 000), urmate de mijloc de sus (32), de mijloc (10) și țările cu venituri mici (0,5) (Figura 1) [2,7,9].

Țările în care se înregistrează cea mai mare prevalență a SM sunt Ungaria (176 la 100 000), Slovenia (150), Germania (149), Statele Unite ale Americii (135), Canada (132.5), Cehia (130), Norvegia (125), Danemarca (122), Polonia (120) și Cipru (110) [2,9].

Incidența SM

La nivel global, incidența medie a SM este de 2,5 la 100 000 (cu un interval de 1.1-4). La nivel regional, incidența medie a SM este cea mai mare în Europa (3.8 la 100 000), urmată de Marea Mediteraneană de Est (2), Statele Unite ale Americii (1.5), Pacificul de Vest (0.9) și Africa (0.1). Țările din Asia de Sud-Est nu furnizează asemenea date. Numărul total estimat de persoane diagnosticate cu SM, raportate de către țările care au răspuns, este de 1 315 579 (aproximativ 1.3 milioane) din care aproximativ 630 000 sunt în Europa, 520 000 în America, 66 000 în Mediterana de Est, 56 000 în Pacificul de Vest, 31 500 în Asia de Sud-Est și 11 000 în Africa. SM este o boală la nivel mondial și nu o boală exclusiv din țări mai dezvoltate "Nord" și "Vest". Această patologie este mai frecvent întâlnită în rândul persoanelor non-albi decât albi, dar MS a fost detectată în toate țările analizate și comentariile de la un număr de respondenți a țărilor din Africa au sugerat că aceste țări au constat mai multe diagnosticuri de SM pe motivul disponibilității și accesibilității instalațiilor de diagnosticare, în special IRM îmbunătățită [2,9].

Ultimul studiu retrospectiv cohort publicat în Ann

Neurology susține afirmația că persoanele de rasă negroidă au un risc sporit de îmbolnăvire cu SM decât persoanele de culoare albă. O posibilă explicație pentru aceste constatări este faptul că persoanele cu ten mai închis au niveluri scăzute de vitamina D și prin urmare un risc crescut de SM, dar acest lucru nu explică de ce spaniolii și asiaticii au un risc de îmbolnăvire cu SM mai mic decât persoanele albe sau de ce riscul crescut de îmbolnăvire cu SM în rândurile rasei negroide este doar în rândurile femeilor [5].

Anterior a fost raportat faptul că incidența de SM pediatrică și achiziționarea bolilor demielinizante este de 2 ori mai mare la copiii de rasa negroidă decât la copiii de culoare albă sau spaniolii, mărind posibilitatea ca acest lucru poate fi valabil și la adulți [6].

Vârsta medie de declanșare a bolii și raportul bărbați / femei

Vârsta la debutul bolii scade progresiv de la generațiile de vârstă înaintată la generațiile de vârstă tânără. Schimbările de mediu pe scară largă non-genetice pot contribui la scurtarea intervalului preclinic a fazei evidente a bolii [3].

La nivel global, interval de variație pentru vârsta de debut a simptomelor SM este între 25.3 și 31.8 ani, cu o vârstă medie de debut de 29.2 ani. La nivel regional, vârsta medie de debut este cea mai mică în Mediteraneană de Est (26.9 ani), urmat de vârsta medie similară de debut în Europa (29.2), Africa (29.3), Statele Unite ale Americii (29.4) și Asia de Sud-Est (29.5) și, cea mai mare în Pacificul de Vest (33.3 ani). Pe categoriile de venituri, vârsta medie estimată de debut este de 28.9 ani pentru țările cu venituri mici și mai sus de medie și 29.5 - 29.3 ani pentru țările cu venituri mari și mai jos de medie. La nivel global, raportul bărbați / femei este 0.5 sau 2 femei pentru

fiecare om (cu un interval de 0.40 - 0.67). La nivel regional, raportul bărbați / femei este cel mai mic în Europa (0.6), Mediterana de Est (0.55) și Statele Unite ale Americii (0.5) și raportul cel mai mare fiind în Asia de Sud-Est (0.4), Africa (0.33) și Pacificul de Vest (0.31). Pe categorii de venituri, raportul bărbați / femei este același în toate țările (0.50) [2,9].

Epidemiologia SM în Moldova

În septembrie 2012, în Republica Moldova a fost organizat I Curs Internațional de Neuroepidemiologie în Europa de Est, condus de către comitetul științific: Maurizio Leone, Ospedale Maggiore fella Carita, Novara, Italia; Maura Pugliatti, University of Sassari, Italia și Vitalie Lisnic, University of Chisinau, Moldova.

Maura Pugliatti a prezentat datele epidemiologice a Sardiniei (după dimensiune, cea de-a doua insulă din Marea Mediteraneană), cu o populație chiar mai mică decât în țara noastră. Astfel, în această regiune este descris un nivel sporit de cazuri cu SM: prevalența este de 152 la 100.000 și incidența de 6.8 la 100.000 [2].

În Republica Moldova nu sunt date statistice de epidemiologia SM, pe acest motiv s-a propus inițierea unui proiect comun moldo-italian pentru a înregistra și monitoriza cazurile de SM.

Concluzii

Scleroza Multiplă are o distribuție în întreaga lume, cu diferențe în incidență și prevalență. În unele regiuni lipsesc datele epidemiologice ale SM. Incidența acestei patologii pare a fi în creștere la nivel mondial. Femeile apar cu un risc sporit pentru SM.

Fenotipurile clinice tind să fie distribuite în mod diferențiat de grupuri etnice:

- Populațiile mediteraniene, Orientul Mijlociu: "SM de Vest/Convențională" - Negrii sud-africani, afro-americani, afro-carabieni, nativii americani, asiatici: Neuromielita optică / SM Optică Spinală.
- Africanii de Nord: fenotipul intermediar.

Bibliografie

1. Alonso A., Hernan M.A., *Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review*. Neurology 2008; 71: 129–135.
2. Pugliatti M., Cossu P., Sotgiu S., et al *Clustering of multiple sclerosis, age of onset and gender in Sardinia*, J Neurol Sci 2009; 286: 6–13.
3. Cocco E., Sardu C., Lai M., Spinicci G., Contu P., et al, *Anticipation of age at onset in multiple sclerosis*, Neurology 2004;62:1794–1798.
4. Ebers G.C., *Environmental factors and multiple sclerosis*, Lancet Neurol 2008;7:268-277.
5. Langer-Gould A., Brara S.M., Beaver B.E., Zhang J.L., et al, *Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups*, Ann Neurol 2013 May 7; 80(19):1734.
6. Langer-Gould A., Zhang J.L., Chung J., Yeung Y., Waubant E., Yao J., *Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children*, Neurology 2011;77:1143–1148.
7. Milo R., Kahana E., *Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment*, Autoimmun Rev. 2009;9(5):A387-94.
8. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., et al, *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*, Ann Neurol 2011; 69:292-302.
9. World Health Organization, *Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World* 2008.

FENOMENUL DE HIPOALGEZIE ASOCIATĂ HIPERTENSIUNII ARTERIALE LA PACIENȚII CU MIGRENĂ CRONICĂ

Moldovanu Ion¹ – d.h.ș.m., prof. univ., Grosu Oxana²,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

²Cercetător științific Laboratorul Neurologie Funcțională,

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

nicolenco.oxana@gmail.com, tel: 079562814

Rezumat

Fenomenul de hipoalgezie asociat hipertensiunii arteriale este cunoscut de decenii în populația pacienților hipertensivi și a celor cu risc crescut sau anamnestice familial de hipertensiune arterială esențială, ce se manifestă prin praguri de durere crescute, toleranță la durere crescută și respectiv simt mai puțină durere. Spre deosebire de populația pacienților hipertensivi cei cu migrenă prezintă praguri de durere scăzute, toleranță la durere scăzută, deci percep mai multă durere (hiperestezie generalizată) în special la cei cu migrenă cronică. Este importantă evaluarea percepției senzației dureroase la pacienții cu migrenă cronică ce au concomitent și hipertensiune arterială și care ar fi corelația dintre fenomenul de hipoalgezie asociat hipertensiunii arteriale și hiperestezie caracteristic pentru migrenă la acești pacienți.

Cuvinte-cheie: Migrenă cronică, hipertensiunea arterială, algometria, hipoalgezia

Summary: Hypertension associated hypoalgesia phenomenon in chronic migraine patients

Hypertension associated hypoalgesia phenomenon is known in the hypertensive population and subjects prone to hypertension almost two decades and clinically presented with increased pain pressure thresholds, pain tolerance thresholds and respectively feel less pain. On the contrary, in the migraine population there is decreased pressure pain thresholds, pain tolerance thresholds and respectively feels more pain. It is interesting the manifestation of the hypertension associated hypoalgesia phenomenon in the chronic migraine population with associated essential hypertension and the interaction between hypoalgesia phenomenon and hyperalgesia phenomenon in such patients.

Keywords: Chronic migraine, arterial hypertension, algometry, hypoalgesia

Резюме: Проявление гипертензивно-ассоциированной гипалгезии у больных с хронической мигренью

Гипертензивно-ассоциированная гипалгезия исследовано более двух десятилетий у больных с гипертонией или у субъектов склонных к гипертонии и клинически проявляется повышенными болевыми порогами, повышенной толерантностью к боли и соответственно чувствуют меньше боли. Напротив, у больных с мигренью выявлены повышенные болевые пороги, повышена толерантность к боли и соответственно чувствуют больше боли (генерализованная гипералгезия). Интересно проявление гипертензивно - ассоциированной гипалгезии у больных с хронической мигренью и гипертонической болезнью и взаимодействие между гипоалгезией и гипералгезией у таких больных.

Ключевые слова: Хроническая мигрень, артериальная гипертензия, алгометрия, гипоалгезия

Introducere: Ultimele două decenii cercetătorii au demonstrat o relație dintre hipertensiunea arterială esențială (HTA) și percepția scăzută a senzației dureroase denumită fenomenul de hipoalgezie asociată hipertensiunii arteriale (*Hypertension associated hypoalgesia phenomenon*), astfel că pacienții cu HTA percep mai puțină durere decât subiecții normotensivi [1-4]. Acest fenomen este prezent și la persoanele normotensive cu risc genetic crescut de HTA, anamnezic familial de hipertensiune sau cu valori moderate crescute ale tensiunii arteriale, sugerând că hipoalgezia poate fi condiționată de procese fiziologice asociate cu dezvoltarea hipertensiunii arteriale decât cu creșterea valorilor tensiunii arteriale propriu-zise [2, 5-7]. În contrast, pacienții cu hipotensiune arterială cronică prezintă sensibilitatea crescută la durere comparativ cu normotensivii respectiv hiperestezie și hiperalgezie [4, 8]. Unele studii epidemiologice au arătat că valorile crescute de T/A protejează corpul de durere cronică așa ca cefaleea cronică și durerea musculo-scheletală [9], angor pectoral [10] și durerea postoperatorie [3]. Studiu populațional HUNT a demonstrat că tensiunea arterială crescută atât sistolică cât și diastolică sunt asociate cu 10-60% prevalență scăzută de durere cronică musculoscheletală [11]. În populația cu cefalee s-a demonstrat că hipertensiunea arterială inițială este asociat cu scăderea prevalenței cefaleei peste 11 ani [12, 13]. Falcone și col., a demonstrat că pacienții hipertensivi cu patologia vaselor coronariene nu doar simt mai puțină durere la stimularea electrică a pulpei dentale, dar și mai des suportă ischemie cardiacă ” tăcută ” în timpul efortului fizic și mai puțin angor pectoral decât subiecții normotensivi

cu cardiopatie ischemică [14].

Fenomenul de hipoestezie indusă de HTA a fost descris în diferite ipostaze față de hipertensiunea arterială fiind considerat a fi cauză, consecință sau comorbiditate și unii autori au presupus că pragul crescut de durere poate fi un indicator al HTA sau chiar un indice al eficacității unor medicamente antihipertensive [1, 15, 16]. Pe când alte studii sugerează că durerea cronică poate fi asociată cu risc crescut de HTA [2].

Deși relația dintre hipoalgezie și HTA a fost determinată în multe studii, factorii care ar determina această legătură nu sunt cunoscuți [16, 17]. Încă de la primele studii efectuate a fost sugerat că funcția arcului baroreceptor ar putea fi implicat în posibilele interacțiuni dintre sistemele de control al durerii și cel cardiovascular [18]. Baroreflexul este mecanismul primar folosit pentru modificarea tensiunii arteriale pe termen scurt și acționează ca sursă importantă de reglare vegetativă cardiovasculară. Efectul central inhibitor pe care îl provoacă este unul dintre mecanismele principale implicate în fenomenul de reducere a durerii la creșterea tensiunii arteriale [2, 8]. Creșterea presiunii arteriale stimulează baroreceptorii sinusului carotid și arcului aortei care la rândul lor trigerează activitatea sistemului descendent inhibitor al durerii [2]. Posibil substanța cenușie periapeductală, structura a creierului ce coordonează răspunsul analgetic și cardiovascular, poate fi implicată [19]. Alt mecanism ar putea fi alterarea funcției nucleului hipotalamic paraventricular [20]. La oameni este sugerat rolul sistemului endogen opioid [21]. Bazându-se pe studiile ce au utilizat blocada opioidă, McCubbin și col. /1989,

1993/ a emis ipoteza că atât reactivitatea cardiovasculară crescută, cât și activarea axei hipotalamo-hipofizare poate fi observată printre subiecții cu risc de hipertensiune arterială ca rezultat al atenuării reflexului inhibitor către ariile hipotalamice responsabile de activitatea autonomă și hipotalamo – hipofizară [21-23].

Legătura dintre percepția durerii și funcția autonomă este bine studiată ca de exemplu fenomenul de analgezie indusă de stres, de asemenea sensibilitatea scăzută la durere este asociată cu reactivitate cardiovasculară crescută [5]. France și Ditto explicând hiperactivitatea la stres și riscul cardiovascular au sugerat că alterarea activității opioide endogene poate explica legătura dintre sistemul nervos vegetativ și durere. Într-un studiu de sinteză (France și Ditto, 1996) au elaborat câteva ipoteze ce ar explica hipoalgezia la subiecții cu istoric familial de HTA [20]:

1. Riscul pentru HTA poate fi asociat cu răspuns exagerat al sistemului endogen opioid la factorii stresori algici. Această ipoteză a fost confirmată de valori crescute ale enkefalinelor și endorfinelor în sângele subiecților cu risc de HTA [24].

2. Stimulare crescută a arcului baroreflex. Studiile au determinat că activarea căii baroreceptoare poate scădea sensibilitatea la durere [25].

3. Din motivul activării exagerate sau deficitului de inhibiție a sistemului descendent modulator al durerii. Susținută de date indirecte în studiul France și col. (1996) unde s-au determinat că pragul pentru reflexul nociceptiv flexor poate fi crescut dacă se aplică stimularea sistemului descendent al durerii cât și existența numeroaselor interacțiuni între structurile supraspinale implicate în modularea durerii și controlul cardiovascular [17].

Multe studii au documentat prezența fenomenului de hipoestezie asociat hipertensiunii arteriale [26]. La șoarecii cu hipertensiune spontană s-a determinat prag de durere crescut cu ajutorul testului cu formalină, platoului ferbinte, stimul dureros electric [27]. Hipoestezia a fost determinată prin diferite metode și la oameni: inclusiv algometria cu manșetă, algometria de presiune cutanată sau bucală, cât și algometria cu stimulare electrică, stimularea electrică a pulpei dentare, stimulare electrocutanată a antebrațului, presiune aplicată asupra degetului, testul la rece, presiunii ischemice cu mansonul, donarea de sânge/ venopuncție, ischemia antebrațului și testul la rece aplicat pe mână, reflexul nociceptiv trigeminal (blink reflex) [15, 27, 28]. Cel mai frecvent utilizată este metoda cu evaluarea reflexului nociceptiv flexor ce este un reflex spinal polisaptic constituind o reacție de apărare de la stimulii posibili dureroși. Un stimul electric este aplicat asupra nervului sural

iar reacția de protejare este colectată de pe mușchii quadriceps cu ajutorul electroneuromiografiei [5]. Foarte puține studii au evaluat acest fenomen cu ajutorul algometriei de presiune cu utilizarea algometrului electronic. Studiul efectuat de Viggiano și col. a utilizat autoalgometria de presiune unde pacientul era rugat să aplice singur presiune asupra manșonului algometrului [26]. Cu ajutorul algometriei de presiune poate fi obiectiv cuantificată senzația dureroasă. Pot fi determinate pragul de percepere a durerii ce este definit ca nivelul la care presiunea nedureroasă se transformă în senzație dureroasă și pragul de toleranță la durere ce este definită ca nivelul cel mai crescut de durere pe care subiectul poate să-l tolereze. Pragul de durere (PD) este punctul unde totalitatea presiunii aplicate produce o schimbare a senzației de la presiune la durere [29]. Senzația de durere indusă este datorată excitării terminațiilor polimodale activate de presiune transmisă prin țesutul muscular, piele și țesutul adipos [30].

Evaluarea percepției senzației dureroase la pacienții cu cefalee este contradictorie și în special concentrată asupra pacienților cu cefalee tip tensional, puține studii utilizează în acest scop algometria de presiune. Creșterea percepției senzației dureroase a fost determinată la pacienții cu cefalee cronică fiind considerată manifestare a procesului de sensibilizare. Hiperexcitabilitatea căilor de durere a sistemului nervos central, adică sensibilizare centrală este un fenomen crucial în patofiziologia migrenei [31]. Sensibilizarea centrală se manifestă prin creșterea sensibilității musculare la palpație manuală și creșterea sensibilității la presiune. Unele studii au determinat creșterea sensibilității pericraniene la pacienții migrenoși în timpul accesului de cefalee și interictal pe când alte studii nu au determinat acest lucru [32]. Creșterea sensibilității de presiune cu praguri mai joase au fost determinate la pacienții cu cefalee tip tensional, dar nu la migrenă [33]. Studiul efectuat de Fernandes – de – las-Penas și col. a demonstrat hipersensibilitate generalizată la migrenoși, inclusiv praguri de durere joase extracefalic comparativ cu controlul atât la palpație manuală cât și algometrie de presiune [34]. Stimuli nociceptivi repetitivi și persistenti de la țesuturile pericraniene poate sensibiliza SNC și poate fi responsabil de cronicizarea cefaleei [35]. Burstein și col. a presupus că alodinia reflectă sensibilizarea centrală a nucleilor trigeminali (alodinia facială) iar sensibilizarea talamusului – alodinia extra-cefalică [36]. Creșterea încordării musculare la palpație musculară a țesuturilor pericraniene și scăderea pragurilor de durere sunt considerate manifestare a excitabilității periferice, excitabilitatea crescută a sistemului nervos central sau reducerea mecanismelor inhibitorii [35].

Algometria de presiune este doar recent utilizată în populația pacienților migrenosi, inițial la cei cu migrenă strict unilaterală, apoi la cei cu migrenă cronică [34, 37, 38]. Astfel, că într-un studiu recent Grossi și col. a demonstrat hiperalgezie generalizată la pacienții cu migrenă cronică și episodică comparativ cu subiecții sănătoși, dar nu a determinat diferența dintre grupul de migrenă cronică și cel cu migrenă episodică. Autoarea a concluzionat că scăderea pragurilor de durere – adică hiperalgezia cefalică și extracefalică este un marker al migrenei și nu al procesului de cronicizare [39].

Analiza datelor de literatură arată că la pacienții cu hipertensiune arterială esențială de câteva decenii a fost documentat fenomenul de hipoalgezie asociată hipertensiunii arteriale ce se manifestă prin praguri de durere crescute, toleranță la durere crescută și respectiv simt mai puțină durere. Cea mai frecventă metodă în evaluarea percepției senzației dureroase au fost testele sensitive cantitative și reflexul nociceptiv flexor. Spre deosebire de populația pacienților hipertensivi cei cu migrenă prezintă praguri de durere scăzute, toleranță la durere scăzută, deci percep mai multă durere (hiperestezie generalizată) în special la cei cu migrenă cronică. Algometria de presiune este de asemenea puțin utilizată în cercetarea percepției senzației dureroase la pacienții migrenosi. Studii unice au evaluat PD la pacienții cu migrenă strict unilaterală, preponderent mușchii regiunii cefalice. Este intrigantă analiza fenomenului de percepție a senzației dureroase la pacienții cu migrenă cronică ce au concomitent și hipertensiune arterială. Care ar fi corelația dintre fenomenul de hipoalgezie asociat hipertensiunii arteriale și hiperestezie întâlnit la pacienții cu migrenă.

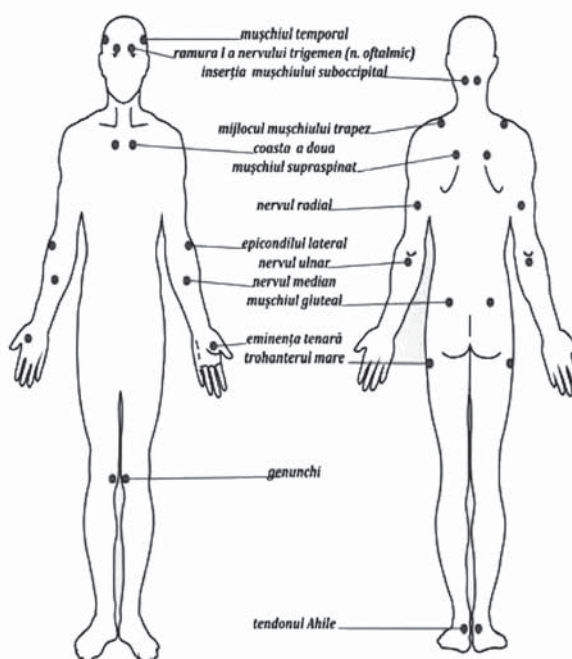
Scopul studiului:

- de a evalua perceperea senzației dureroase cu ajutorul algometriei de presiune la pacienții cu migrenă cronică și hipertensiune arterială esențială.
- de a studia manifestarea fenomenului de hipoalgezie indusă de hipertensiune (hypertension associated hypoalgesia phenomenon) la pacienții cu migrenă cronică cu/fără hipertensiune arterială esențială.
- de a elucida interacțiunea dintre fenomenul de hipoalgezie asociată hipertensiunii și procesul de sensitizare centrală și periferică manifestată prin hiperalgezie generalizată prezentă la pacienții cu migrenă de cronică.

Material și metode. Studiul nostru a cuprins 50 pacienți selectați consecutiv în cadrul Centrului de Cefalee al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie în perioada noiembrie 2011- decembrie 2012. În studiu au fost incluși pacienții cu migrenă cronică conform criteriilor Clasificării Internaționale a Tulbu-

rărilor Cefalalgice, ediția a II-a, revizuită în 2006 cu sau fără Hipertensiune arterială esențială. Hipertensiunea arterială a fost diagnosticată conform criteriilor Asociației Europene de Cardiologie fiind evaluată prin trei măsurări consecutive cu valori >140/90 mmHg sau tratament antihipertensiv [40]. Pacienții au fost examinați neurologic, evaluat nivelul de anxietate reactivă și de personalitate cu ajutorul chestionarului Spilberg, nivelul depresiei cu ajutorul chestionarului Beck. A fost efectuată monitorizarea tensiunii arteriale pentru 24 de ore cu ajutorul aparatului Holter (Kardiotehnika, Sankt Petersburg). De asemenea a fost evaluat pragul de percepere a senzației dureroase utilizând algometria de presiune cu ajutorul algometrului manual Somedic (Suedia). Au fost stabilite 15 puncte de aplicație repartizate uniform pe tot corpul: ramura I a nervului trigemen (n. oftalmic), mușchii temporal, nervul median, nervul radial, nervul ulnar, tendonul Ahile, eminența tenară, inserția mușchiului suboccipital, mijlocul mușchiului trapez, coasta a doua, mușchiul supraspinat, epicondilul lateral, nervul ulnar, nervul median, mușchiul gluteal, trohanterul mare, genunchi. Localizarea punctelor de aplicație este reprezentată în fig. 1.

Puncte de aplicație



Înainte de procedură fiecare pacient a fost instruit referitor la manevră și comportamentul în timpul algometriei. A fost efectuate trei aplicări de instruire pentru ca pacientul să poată diferenția senzația de presiune de cea dureroasă și să poată opri procedura la momentul potrivit. Fiecare pacient a fost instruit: ”va fi aplicată presiune în anumite puncte vă rog să apăsați pe buton atunci când senzația de presiune începe să fie dureroasă”. La început examinatorul

palpa manual pentru a determina locul de aplicație după care plasa algometrul perpendicular pe piele și apăsa gradat. Doar examinatorul putea vedea indicațiile algometrului. În timpul procedurii pacientul se afla relaxat într-o încăpere liniștită cu temperatură confortabilă. Pacienții au fost instruiți să nu facă efort fizic major, să nu administreze analgetice, să nu facă proceduri de terapie manuală, femeile să se prezinte în ziua 10-14-a a ciclului menstrual, toți pacienții examinați interictal (fără cefalee), să nu fumeze, administreze alcool sau cafea ultimele 6 ore.

Aplicația s-a efectuat în aceeași secvență/ consecutivitate/ de la stânga la dreapta pe următoarele puncte de aplicație:

- Supraorbital – în foramen supraorbitalis, locul de urgență a ramurii I a nervului trigemen.
- Temporal – locul cel mai proeminent la imitația mișcării de masticatie a mușchiului temporal.
- Nervul median – pe antebraț la ieșirea nervului din membrana interosee.
- Nervul radial - mijlocul porțiunii posterioare a brațului în canalul nervului radial pe osul humeral.
- Nervul ulnar – canalul nervului ulnar lângă epicondilul medial.
- Tendonul lui Ahile – mijlocul tendonului.
- Eminența tenară – mijlocul eminenței tenare.
- Trapezus – mijlocul bordurii superioare a mușchiului trapez.
- Suboccipital – inserția suboccipitală a mușchiului.
- Supraspinat – suprascapular, la marginea medială a mușchiului supraspinat.
- Coasta II – la II-a joncțiune costocondrală, lateral de ea, pe suprafața superioară.
- Epicondil lateral – 2 cm distal de epicondilul lateral.
- Gluteal – cadranul superior extern al feselor, porțiunea anterioară a mușchiului.
- Marele trohanter – posterior de proeminență a trohanterului.
- Genunchi - țesutul gras medial, proximal de linia de joncțiune.

În fiecare punct a fost aplicată o presiune cu maneta algometrului cu diametrul de 1cm, vârful bond. La perceperea senzației dureroase pacientul apăsa butonul roșu și investigatorul întrerupea presiunea, iar valoarea presiunii care a determinat apariția senzației dureroase - numită pragul de durere este înregistrat în algometru fiind măsurată în kPa/cm². Asupra fiecărui punct de aplicație presiunea se exercita de 3 ori și media lor se analiza statistic. Rezultatele înregistrate bilateral de pe partea dreaptă și stângă a corpului au fost sumate și valoarea medie utilizată pentru calculele ulterioare. Analiza statistică a datelor a fost efectuată

cu ajutorul programului de soft-ware SPSS versiunea pentru Windows utilizând valoarea medie, eroarea standard, testul student pentru diferențele dintre grupe luându-se în considerație valorile $p < 0.05$.

Criteriile de includere în studiu:

- Pacienți cu cefalee tip migrenă cronică (mai mult 15 zile cu cefalee/lună, ultimele 3 luni) cu/fără hipertensiune arterială esențială.

- Vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani.
- Cooperanți.

Criteriile de excludere din studiu:

- Alte tipuri de cefalee primară decât migrena.
- Alte tipuri de cefalee secundară.
- Hipertensiune secundară.
- Alte patologii asociate (DZ tip II, polineuropatie).

Rezultate obținute: Studiul dat a cuprins 50 de pacienți divizați în trei grupe. Grupul I a inclus 18 pacienți cu migrenă cronică și hipertensiune arterială esențială (Mg+HTA). Grupul II – 22 de pacienți cu migrenă cronică fără hipertensiune arterială esențială (Mg-HTA) și grupul III cu 10 subiecți sănătoși. Vârsta medie în grupul I a fost 50,11±7,98 ani, grupul II - 40,77±12,33 ani, grupul III- 35,78±11,92 ani, diferențe statistice semnificative între grupul I comparativ cu grupul III ($p < 0.05$). Valoarea medie a tensiunii arteriale pe 24 de ore obținută conform rezultatelor monitorizării Holter a tensiunii arteriale a determinat TAS = 145±15.5 mmHg pentru grupul I, 115±25.02 mmHg pentru grupul II și 120±10.01 mmHg pentru grupul sănătoși pentru TAD 110±15.00 mmHg – gr.I, 100.5±12.3 mmHg – gr.II și 90.5±5.06 mmHg – gr. III. Dintre grupul pacienților cu migrenă cronică și hipertensiune arterială 45% urmează tratament antihipertensiv regulat, 25% tratament antihipertensiv ocazional și 30% fără tratament.

Analiza parametrilor psiho-afectivi a determinat că anxietatea reactivă a fost 34.06±8.79 p. în grupul migrenă cronică și hipertensiune arterială, 34.59±8.19 p. în grupul migrenă cronică, 26.22±7.92 p. la sănătoși, fiind statistic semnificativ scăzut față de grupele de pacienți. Anxietatea de personalitate a fost 48.06±9.05 p. pentru gr. I, 48.45±9.06 pentru gr. II și 42.11±7.98 pentru gr. III, fiind statistic semnificativ mai mică în grupul III față de grupul I și II. Nivelul de depresie a demonstrat valori de 7.89±4.44 p. în gr. Mg+HTA, 6.59±3.59 p. în gr. Mg-HTA comparativ cu 5.89±3.41 p. în gr. sănătoși, fără diferențe statistice semnificative între grupe.

Analiza rezultatelor evaluării pragurilor de durere a stabilit că valoarea medie totală pe toate punctele de aplicare este în grupul Mg+HTA este 447.37±112.32 kPa, în grupul Mg-HTA este 377.67±77.71kPa, iar în grupul sănătoși 437.00±81.86 kPa. Astfel, grupul mi-

Tabelul 1

Caracteristici generale a grupelor

Parametru	Mg+HTA	Mg-HTA	Sănătoși	p
Vârsta	50,11±7,98	40,77±12,33	35,78±11,92	1-3 0.05
Anx. reactivă	34,06±8,79	34,59±8,19	26,22±7,92	1-3 0.016 2-3 0.007
Anx. personalitate	48,06±9,05	48,45±9,06	42,11±7,98	2-3=0.03
Depresie	7,89±4,44	6,59±3,59	5,89±3,41	NS

grenă cronică cu hipertensiune au prezentat pragurile de durere cele mai ridicate fiind statistic semnificativ față de grupul migrenă cronică fără hipertensiune, dar nu au prezentat diferențe față de grupul de subiecți sănătoși. Grupul migrenă cronică fără hipertensiune au prezentat pragurile de durere cele mai joase, statistic semnificativ comparativ cu grupul migrenă cronică asociată cu hipertensiune și subiecții sănătoși.

Analiza detaliată pe punctele de aplicație a determinat praguri de durere ridicate, statistic semnificative în grupul Mg+HTA în punctele nerv radial 470.75±176.77 kPa comparativ cu 360.08±129.70kPa în grupul Mg-HTA, p<0.05, nerv ulnar 563.52±152.66 kPa grupul I comparativ cu 463.67±111.77 kPa grupul II, tendonul lui Ahile 663.02±228.54 kPa pentru Gr.I comparativ cu 503.2±116.7 kPa Gr.II, eminența tenară cu 550.33±178.12 kPa grupul Mg+HTA comparativ cu 405.19±131.64 kPa grupul Mg-HTA, mușchiul trapez cu 450.44±142.4 kPa migrenă cronică asociată cu HTA comparativ cu 361.96±132.41 kPa migrenă cronică fără HTA, mușchiul supraspinat cu 547.4±231.89 kPa Gr.I comparativ cu 420.49±137.77 kPa Gr.II, gluteal cu 560.58±145.21 Mg+HTA comparativ cu 458.59±155.2 kPa Mg-HTA, marele trohanter cu 576.35±144.22 kPa grupul I comparativ cu 470.41±150.81 kPa grupul II.

Grupul migrenă cronică fără hipertensiune arterială a prezentat praguri de durere scăzute în punctele de aplicație: nervul radial cu 360.06 ±129.7 kPa comparativ cu 455.76±99.19 la subiecții sănătoși, tendonul Ahile cu 503,2±116.7 kPa comparativ cu 645.3±166.92 kPa la sănătoși, eminența tenară cu 405.19±131.64 kPa comparativ cu 510.15±148.37 kPa la Gr. III, epicondilul lateral 349.37±80.08kPa comparativ cu 404.56±76.59 kPa grupul sănătoși, gluteal cu 458.59±155.2kPa comparativ cu 579.35±119.98 kPa subiecții sănătoși, marele trohanter cu 470.41±150.81 kPa comparativ cu 638.43±199.81kPa grupul III, genunchi cu 379.57±97.38 kPa comparativ cu 456.39±148.82kPa la subiecții sănătoși. Aceste rezultate pot fi vizualizate în tabelul 2.

Discuții. Studiul dat este unic prin populația abordată și metodele utilizate. Studii care au evaluat fenomenul de hipoalgezie la pacienții cu hipertensiune arterială sunt multiple [1, 2, 5], chiar și la pacienții cu risc crescut pentru hipertensiune sau istoric familial de HTA [41], dar nu sunt studii care ar evalua prezența acestui fenomen la pacienții cu hipertensiune și alte patologii asociate cunoscute că ar putea influența percepția senzației dureroase cum ar fi migrena cronică. În studiul nostru pentru prima dată a fost abordată subpopulația pacienților cu migrenă

Tabelul 2

Rezultatele algometriei de presiune pe puncte de aplicație

Puncte de aplicație	MC + HTA(18p)	MC - HTA (22p)	Control (10p)	Valoarea p
Nerv oftalmic	170,36±28,99	186,33±41,52	172,24±42,27	ns
Mușchi temporal	264,56±80,40	289,47±62,55	258,28±40,08	ns
Nerv medial	446,10±155,77	398,17±139,06	415,69±85,03	ns
Nerv radial	470,75±176,77	360,08±129,70	455,76±99,19	1-2*, 2-3*
Nerv ulnar	563,52±152,66	463,67±111,77	484,96±73,86	1-2*
Coasta II	340,00±117,29	308,40±98,52	288,50±89,24	ns
Tendonul Ahile	663,02±228,54	503,20±116,70	645,30±166,92	1-2*, 2-3*
Eminența tenară	550,33±178,12	405,19±131,64	510,15±148,37	1-2*, 2-3*
Suboccip. musc.	302,03±70,81	310,20±76,27	339,72±102,99	ns
Mușchi trapez	450,44±142,40	361,96±132,41	418,50±92,78	1-2*
Mușchi supraspinat	547,40±231,89	420,49±137,77	487,11±146,3	1-2*
Epicondil lateral	399,65±159,80	349,37±80,08	404,56±76,59	2-3*
Gluteal	560,58±145,21	458,59±155,20	579,35±119,98	2-3*, 1-2*
Marele trohanter	576,35±144,22	470,41±150,81	638,43±199,81	1-2*2-3*
Genunchi	405,36±146,74	379,57±97,38	456,39±148,82	2-3*
Total	447.37±112.32	377.67±77.71	437.00±81.86	1-2*, 2-3*

cronică și hipertensiune arterială esențială. Ambele patologii prezintă modificări ale percepției senzației dureroase. La pacienții cu migrenă cronică ultimele studii au determinat scăderea pragurilor de durere fenomen numit hiperalgezie generalizată, ce reprezintă manifestare a fenomenului de sensitizare centrală și periferică în cadrul procesului de cronicizare [34, 39]. De asemenea pentru prima dată pentru acești pacienți în scopul evaluării percepției senzației dureroase a fost utilizată algometria de presiune. Deși, fenomenul de hipoalgezie asociat hipertensiunii arteriale a fost studiat mulți ani, studii unice au utilizat algometria de presiune la acești pacienți.

În rezultatul acestui studiu s-a determinat că fenomenul de hipoalgezie asociată hipertensiunii arteriale este prezent la pacienții cu migrenă cronică și hipertensiune arterială, dar are particularități specifice. Astfel, s-au determinat că valoarea medie totală a pragului de durere la pacienții grupului cu migrenă cronică asociată HTA a fost mai mare decât la pacienții cu migrenă cronică dar mai mică decât sănătoșii. Deci, pacienții cu migrenă cronică și hipertensiune arterială au prezentat praguri de durere crescute față de pacienții cu migrenă cronică ceea ce este o manifestare a hipoalgeziei asociate hipertensiunii arteriale, pragul total a fost mai scăzut față de subiecții sănătoși ce este consecința procesului de cronicizare a migrenei cronice.

Pe lângă valoarea totală a pragurilor de durere și analiza detaliată pe punctele de aplicație s-au determinat diferențe statistic semnificative. Astfel, pacienții grupului migrenă cronică asociată cu hipertensiune arterială au prezentat valori crescute semnificativ față de grupul migrenă cronică în următoarele puncte de aplicație: nerv radial, nerv ulnar, tendonul lui Ahile, eminența tenară, mușchiul trapez, mușchiul supraspinat, gluteal, marele trohanter.

Asemănător datelor din literatură și pacienții din studiul nostru cu migrenă cronică fără hipertensiune arterială au prezentat valorile pragurilor de durere mai joase decât subiecții sănătoși [39]. Deși alte studii au confirmat scăderea pragurilor de durere la pacienții cu migrenă cronică nu au confirmat diferența între migrenă cronică și migrenă episodică din care motiv autorii au considerat că scăderea pragurilor de durere este doar marcherul prezenței migrenei și nu al procesului de cronicizare [37].

Conform rezultatelor studiilor efectuate anterior (HUNT-1, 2) la pacienții cu hipertensiune arterială sunt expectate scăderea percepției senzației de durere cu frecvența scăzută a fenomenelor algice cronice inclusiv cefalee cronică, durere musculo-scheletală etc. [9], ceea ce nu se determină în cazul pacienților noștri cu migrenă cronică și hipertensiune arterială la

care fenomenul de hipoalgezie este manifest doar în comparație cu grupul migrenă cronică fără hipertensiune însă nu și față de subiecții sănătoși.

Alt studiu presupune că pacienții cu durere cronică sunt predispuși către hipertensiune arterială [2] ar putea fi aplicat și asupra pacienților cu migrenă cronică la care au fost determinate hiperactivitate în sistemul cardiovascular ce ar putea crește riscul dezvoltării hipertensiunii arteriale. Aceste date urmează să fie studiate detaliat în studii ulterioare.

Concluzii:

- Algometria de presiune este o metodă utilă în evaluarea fenomenului de hipoalgezie asociată hipertensiunii arteriale și poate fi utilizată pentru scrinul pacienților cu hipertensiune.
- Fenomenul de hipoalgezie asociat hipertensiunii arteriale este prezent la pacienții cu migrenă cronică interacționând cu procesul de sensitizare centrală și periferică din cadrul fenomenului de cronicizare manifestându-se prin praguri de durere mai ridicate decât la migrenă cronică, dar mai joase decât la subiecții sănătoși.
- S-a demonstrat că dintre toate punctele de aplicație utilizate cel mai bine au reacționat cele de pe nervul radial, nervul ulnar, tendonul lui Ahile, eminența tenară, mușchiul trapez, mușchiul supraspinat, gluteal, marele trohanter.

Bibliografie

1. Ghione S., Rosa C., Mezzasalma L. et.al. *Hypertension Is Associated with hipoalgezia in humans*. *Hypertension*. 1988;12:491-7.
2. Bruehl S., chung O.Y., Jirjis J. et.al. *Prevalence of Clinical Hypertension in Patients With Chronic Pain Compared to Nonpain General Medical Patients*. *Clin J Pain*. 2005; 21:147-53.
3. Page G.D., France C. *Objective evidence of decreased pain perception in normotensives at risk for hypertension*. *Pain*. 1997; 73:173-80.
4. Duschek S., Dietel A., Schandry R., del Paso G.A. *Increased sensitivity to heat pain in chronic low blood pressure*. *Eur J Pain*. 2009; 13(1):28-34. Epub 2008/04/09.
5. France C., Froese S.A., Stewart J.S. *Altered central nervous system processing of noxious stimuli contributes to decreased nociceptive responding in individuals at risk for hypertension*. *Pain*. 2002; 98:101-8.
6. al'Absi M., Buchanan T.W., Marrero A., et al. *Sex differences in pain perception and cardiovascular responses in persons with parental history for hypertension*. *Pain*. 1999; 83:331-8.
7. D'Antono B., Ditto B, Rios N., et al. *Risk for hypertension and diminished pain sensitivity in women: autonomic and daily correlates*. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 1999;31:175-87.

8. Reyes del Paso G.A., Perales Montilla C.M. *Haemodialysis course is associated to changes in pain threshold and in the relations between arterial pressure and pain.* Nefrologia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia. 2011; 31(6):738-42. Epub 2011/12/02.
9. Hagen K., Zwart J.A., Holmen J., et al. *Does Hypertension protect against chronic musculoskeletal complaints? The Nord - Trondelag health Study.* Arch Intern Med. 2005; 165:916-22.
10. Ditto B., D'Antono B., Dupuis G., Burelle D. *Chest pain is inversely associated with blood pressure during exercise among individuals being assessed for coronary heart disease.* Psychophysiology. 2007; 44(2):183-8. Epub 2007/03/09.
11. Hagen K., Stovner L.J., Vatten L., et al. *Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22685 adults in Norway.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;72:463-6.
12. Wiehe M., Fuchs S.C., Moreira L.B., et al. *Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study.* Journal of Hypertension. 2002;20(7):1303-6.
13. Tzourio C., Gagniere B., El Amrani M., Alperovitch A., Bousser M.G. *Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly.* Cephalalgia. 2003;23(9):914-20. Epub 2003/11/18.
14. Falcone C., Abugadro C., Sconocchia R., Angoli L. *Susceptibility to pain in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease: response to dental pulp stimulation.* Hypertension. 1997; 30(5):1279-83. Epub 1997/11/22.
15. Campbell T.S., Hughes J.W., Girdler S.S., Maixner W., Sherwood A. *Relationship of ethnicity, gender, and ambulatory blood pressure to pain sensitivity: effects of individualized pain rating scales.* The journal of pain: official journal of the American Pain Society. 2004;5(3):183-91. Epub 2004/04/24.
16. Guasti L., Zanotta D., Mainnardi L.T., et al. *Hypertension-related hypoalgesia, autonomic function and spontaneous baroreflex sensitivity.* Autonomic neuroscience: basic and clinical. 2002;99:127-33.
17. Ghione S. *Hypertension-associated hypoalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences.* Hypertension. 1996; 28(3):494-504. Epub 1996/09/01.
18. Dworkin B.R., Filewich R.J., Miller N.E., Craigmyle N., Pickering T.G. *Baroreceptor activation reduces reactivity to noxious stimulation: implications for hypertension.* Science. 1979;205(4412):1299-301. Epub 1979/09/21.
19. Bandler R., Shipley M.T. *Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression?* Trends Neurosci. 1994; 17(9):379-89. Epub 1994/09/01.
20. France C.R., al'absi M., Ring C., France J.L., Brose J., Spaeth D., et al. *Assessment of opiate modulation of pain and nociceptive responding in young adults with a parental history of hypertension.* Biological psychology. 2005; 70(3):168-74. Epub 2005/06/07.
21. Bruehl S., McCubbin J.A., Harden N.R. *Theoretical review: altered pain regulatory systems in chronic pain.* Neuroscience and Biobehavioral reviews. 1999; 23:877-90.
22. Bruehl S., Carlson C.R., McCubbin J.A. *Two brief interventions for acute pain.* Pain. 1993; 54(1):29-36. Epub 1993/07/01.
23. al'Absi M., France C., Harju A., France J., Wittmers L. *Adrenocortical and nociceptive responses to opioid blockade in hypertension-prone men and women.* Psychosomatic medicine. 2006;68(2):292-8. Epub 2006/03/24.
24. Sena A.C., Maixner W., Ballenger M.N., Herbst M.C., Koch G., Sheps D.S. *The relationship between plasma beta-endorphin, opioid receptor activity, and silent myocardial ischemia.* Clin J Pain. 1992; 8(4):307-16. Epub 1992/12/01.
25. Randich A., Maixner W. *The role of sinoaortic and cardiopulmonary baroreceptor reflex arcs in nociception and stress-induced analgesia.* Annals of the New York Academy of Sciences. 1986; 467:385-401. Epub 1986/01/01.
26. Viggiano A., Zagaria N., Passavanti M.B., Pace M.C., Paladini A., Aurilio C., et al. *New and low-cost algometry for screening hypertension-associated hypoalgesia.* Pain practice: the official journal of World Institute of Pain. 2009;9(4):260-5. Epub 2009/06/06.
27. Taylor B.K. *Pathophysiologic mechanisms of neuropathic pain.* Current pain and headache reports. 2001; 5(2):151-61. Epub 2001/03/17.
28. Kosek E., Ekholm J., Nordemar R. *A comparison of pressure pain thresholds in different tissues and body regions. Long-term reliability of pressure algometry in healthy volunteers.* Scandinavian journal of rehabilitation medicine. 1993; 25(3):117-24. Epub 1993/09/01.
29. Greenspan J.D., McGillis S.L. *Stimulus features relevant to the perception of sharpness and mechanically evoked cutaneous pain.* Somatosensory & motor research. 1991;8(2):137-47. Epub 1991/01/01.
30. Graven-Nielsen T., Mense S., Arendt-Nielsen L. *Painful and non-painful pressure sensations from human skeletal muscle.* Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale. 2004; 159(3):273-83. Epub 2004/10/14.
31. Goadsby P., J. *Pathophysiology of migraine.* Neurol Clin. 2009; 27:335-60.
32. Jensen K., Andersen H.O., Olesen J., Lindblom U. *Pressure-pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer.* Pain. 1986; 25(3):313-23. Epub 1986/06/01.
33. Ashina S., Babenko L., Jensen R., et al. *Increased muscular and cutaneous pain sensitivity in cephalic region in patients with chronic tension-type headache.* European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2005;12:543-9.
34. Fernández-de-las-Peñas C., Madeleine P., Cuadrado M.L., Ge H.Y., Arendt-Nielsen L., Pareja J.A. *Pressure pain sensitivity mapping of the temporalis muscle revealed bilateral pressure hyperalgesia in patients with strictly unilateral migraine.* Cephalalgia. 2009; 29(6):670-6.
35. Bendtsen L. *Central sensitization in tension-type*

headache-possible pathophysiological mechanisms. Cephalgia. 2000; 20(5):486-508.

36. Burstein R., Jakubowski M., Rauch S., D. *The science of migraine*. Journal of Vestibular Research. 2011; 21:305-14.

37. Fernandez-de-Las-Penas C., Cuadrado M.L., Arendt-Nielsen L., Pareja J.A. *Side-to-side differences in pressure pain thresholds and pericranial muscle tenderness in strictly unilateral migraine*. European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2008; 15(2):162-8. Epub 2007/12/21.

38. Fernandez-de-las-Penas C., Madeleine P., Caminero A.B., Cuadrado M.L., Arendt-Nielsen L., Pareja J.A. *Generalized neck-shoulder hyperalgesia in chronic tension-type headache and unilateral migraine assessed by pressure pain sensitivity topographical maps of the*

trapezius muscle. Cephalgia. 2010; 30(1):77-86. Epub 2009/06/12.

39. Grossi D.B., Chaves T.C., Goncalves MC, et al. *Pressure pain threshold in the craniocervical muscles of women with episodic and chronic migraine*. Arq Neuropsiquiatr. 2011;69(4):607-12.

40. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., et al. *2007 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)*. European heart journal. 2007; 28(12):1462-536. Epub 2007/06/15.

41. al`Absi M., Petersen K.L., Wittmers L. *Blood pressure but not parental history for hypertension predicts pain perception in women*. Pain. 2000;88:61-8.

NIVELURILE DE AUTOANTICORPI, CITOKINE ŞI CARACTERISTICA LOR LA BOLNAVII CU RADICULOPATII LOMBARE DISCOGENE SUB ACŢIUNEA PREPARATELOR *BIOR* ŞI *AMNIOCEN*

Istrati Nina – asistent universitar,

USMF „Nicolae Testemiţanu”

marta_istrati@yahoo.com. 079539103

Rezumat

Scopul lucrării de a investiga nivelul autoanticorpilor tisulari la pacienţii cu radiculopatii lombare discogene sub acţiunea preparatelor Amniocen şi BioR. În calitate de antigene au servit: discurile intervertebrale (DI), membrana dură rahidiană (DM), rădăcinile şi nodurile spinale (RN) ale nervilor spinali din zona lombară a măduvei spinării. Studiul nominalizat a inclus 18 bolnavi care au fost supuşi terapiei standard+preparatul Amniocen - primul grup (grupul martor), 45 de bolnavi cărora li s-a aplicat terapia standard+preparatul BioR - grupul al doilea şi grupul al treilea care l-au constituit 21 de bolnavi cu radiculopatii lombare discogene, care nu au necesitat intervenţie operatorie (chirurgicală) şi cărora li s-a aplicat terapia standard+preparatul BioR. La pacienţii din toate grupurile de bolnavi investigate se identifică dereglări ale nivelurilor autoanticorpilor tisulari.

Cuvinte-cheie: autoanticorpilor şi citochine, radiculopatii, Amniocen şi BioR, discurile intervertebrale, membrana dură rahidiană, rădăcinile şi nodurile spinale

Summary: Levels of autoantibodies and cytokines in patients with lumbar discogenic radiculopathy under the influence of drugs bior and amniocene

The objective was to study the level of autoantibodies and Cytokines in patients with discogenic lumbar radiculopathy under the influence of drugs BioR and Amniocene. As antigens were the intervertebral discs, the arachnoid membrane, nerve roots and ganglions of spinal nerves sites lumbar region. The study included 18 patients operated on with radiculopathy received Amniocen - the first group (control), 45 patients were operated on with radiculopathy received BioR - the second group (the base), the third group of 21 patients with non operated radiculopathy obtaining BioR. In all groups defined high levels of tissue autoantibodies.

Keywords: autoantibodies and cytokines, radiculopathy, BioR and Amniocene, the intervertebral discs, the arachnoid membrane, nerve roots and ganglions of spinal nerves

Резюме: Уровень аутоантител и цитокинов у пациентов с поясничными дискогенными радикулопатиями под действием препаратов Биор и Амниоцен

Целью работы было исследование уровня аутоантител цитокинов у пациентов с поясничными дискогенными радикулопатиями под действием препаратов БиоР и Амниоцен. В качестве антигенов послужили межпозвоночные диски, паутинная оболочка, нервные корешки и узлы спинальных нервов поясничной области. В исследование вошли 18 пациентов с оперированными радикулопатиями получивших Амниоцен – первая группа (контроль), 45 пациентов с оперированными радикулопатиями получивших БиоР – вторая группа (база), третья

группа 21 пациент с непрооперированными радикулопатиями получившими BioR. Во всех группах определяется высокое содержание тканевых аутоантител.

Ключевые слова: аутоантитела и цитокины, радикулопатии, БиоР и Амниоцен, межпозвоночные диски, паутинная оболочка, нервные корешки и узлы спинальных нервов

Introducere

Infecțiile pot induce reacții autoimune pe câteva căi: a) activarea policlonală direcționată a limfocitelor B de către superantigenele microorganismelor și modificarea funcției celulelor imune (T supresorii, kilerii naturali); b) prin astfel de efecte ale antigenelor microorganismelor ca mimicria moleculară, anticorpii antiidiotipici ș.a.; c) modificarea structurii antigenice a gazdei, cauzată de microorganisme (eliberarea de antigene sechestrare, modificarea antigenelor de suprafață și activarea de antigene noi, conjugarea antigenelor celulare cu virusurile) [A. Schattner et al., 1990].

Scopul lucrării

De a investiga nivelul autoanticorpilor tisulari și citokine la pacienții cu radiculopatii lombare discogene operate sub acțiunea preparatelor Amniocen și BioR.

Material și metode

În calitate de antigene au servit: discurile intervertebrale (DI), membrana dură rahidiană (DM), rădăcinile și nodurile spinale (RN) ale nervilor spinali din zona lombară a măduvei spinării, preluate de la cadavrele donor sănătoase de prima grupă sanguină. Studiul nominalizat a inclus 18 bolnavi care au fost supuși terapiei standard+preparatul Amniocen - primul grup (grupul martor), 45 de bolnavi cărora li s-a aplicat terapia standard+preparatul BioR - grupul al doilea și grupul al treilea care l-au constituit 21 de bolnavi cu radiculopatii lombare discogene, care nu au necesitat intervenție operatorie (chirurgicală) și cărora li s-a aplicat terapia standard+preparatul BioR.

Rezultate și discuții

Titrul autoanticorpilor față de țesuturile discurilor intervertebrale în primul și al doilea grup la internare a fost concludent mai înalt față de indicii dat la persoanele sănătoase (p<0,001 în ambele cazuri). La bolnavii grupului al treilea s-a determinat titrul cel mai scăzut de autoanticorpi împotriva țesuturilor discului intervertebral. În dinamică, nivelurile de autoanticorpi împotriva țesuturilor discurilor intervertebrale au scăzut, dar numai la pacienții care au primit preparatul BioR (al treilea și al doilea grup), acestea au atins valori veridice (p<0,001). Nivelurile de autoanticorpi împotriva țesuturilor dura mater au fost la fel de înalte la pacienții din primul și al doilea grup incluse în studiu, comparativ cu persoanele sănătoase (p<0,001 în ambele cazuri). La bolnavii din al treilea grup investigațional, s-a determinat titrul cel mai mic de autoanticorpi împotriva țesuturilor dura mater. După tratament, titrul de autoanticorpi față de țesuturile dura mater s-a micșorat, dar valorile au atins gradul de veridicitate, ca și în cazul anterior, la pacienții schema de tratament a cărora a inclus preparatul BioR (p<0,01).

Datele obținute la internare și rezultatele la externare confirmă tabloul descris mai sus și pentru autoanticorpii împotriva țesuturilor rădăcinilor și nodurilor spinale (RN) ale nervilor spinali din zona lombară a măduvei spinării.

Astfel, veridic înalt la internare, comparativ cu persoanele sănătoase, în dinamică titrul de autoanticorpi de la nivelul zonei lombare, la fel ca și în cazurile anterioare s-a micșorat, atingând gradul de veridicitate

Tabelul 1

Nivelurile de anticorpi împotriva țesuturilor discului intervertebral (DI), membranei dure rahidiene (DM), rădăcinilor spinale ale nodurilor (RN) nervilor spinali din zona lombară a măduvei spinării la bolnavii în studiu până și după tratament (în unități de densitate optică - u.d.o.) (M±m)

Grupurile	n	DI	DM	RN
Unitățile de măsură		E.o.п.	E.o.п.	E.o.п.
Persoane sănătoase	50	0,88±0,021	0,79±0,028	0,83±0,023
Primul grup – până la tratament	18	1,30±0,095	1,15±0,081	1,19±0,075
Primul grup – după tratament	18	1,12±0,077	0,99±0,065	1,01±0,058
Al doilea grup – până la tratament	45	1,34±0,047	1,17±0,032	1,19±0,030
Al doilea grup – după tratament	39	1,14±0,035*	1,03±0,028*	1,02±0,022*
Al treilea grup – până la tratament	21	0,91±0,044○□	0,81±0,037○□	0,88±0,038○□
Al treilea grup – după tratament	21	0,76±0,047*	0,71±0,041*	0,73±0,042*

Notă: * - veridicitatea dintre indici până și după tratament; ● – veridicitatea dintre indicii 1 și celui de-al 2-lea grup; ○ – veridicitatea dintre indicii 1 și celui de-al 3-lea grup; □ – veridicitatea dintre indicii 2 și celui de-al 3-lea grup.

te doar la pacienții care au administrat concomitent terapiei tradiționale preparatul BioR ($p < 0,001$).

Prin urmare, la pacienții cu radiculopatii lombare discogene operate se identifică autoanticorpi specifici împotriva țesuturilor discurilor intervertebrale (DI), membranei dure rahidiene (DM), rădăcinilor și nodurilor (RN) nervilor spinali din zona lombară a măduvei spinării în titruri înalte. Sub acțiunea preparatelor utilizate în studiul comparate în calitate de principii de imunocorecție, titrul autoanticorpilor specifici se micșorează, dar cu schimbări pozitive veridice doar pentru preparatul BioR. Mecanismul diminuării nivelurilor de autoanticorpi sub acțiunea preparatului BioR poate fi explicat prin capacitatea lui de a elimina complexe „antigenă + anticorp” determinată de proprietatea acestui preparat de a amplifica capacitatea de fagocitare și pinocitare a celulelor.

În ceea ce privește, nivelurile de anticorpi anti-dsDNA, anti-microsomi și anti-mitocondrii, care au fost la internare, respectiv mai înalte comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în toate cazurile), după tratament acestea s-au micșorat, gradul de autenticitate fiind atins doar pentru pacienții care au administrat preparatul BioR ($p < 0,001$).

Determinarea în titruri mici, dar stabile a autoanticorpilor nespecifici față de dsDNA, anti-microsomi

și anti-mitocondrii, permite încă o dată a indica asupra relației strânse între factorii specifici și nespecifici ai imunității, capacitatea lor de reglare reciprocă și un mecanism genetic programat și bine pus la punct de supraveghere a stabilității antigenice și protecție a mediului intern al organismului.

Limfocitele T-helper „naive” sau 0 (Th0) eliberate de timus în procesul răspunsului imun se transformă în subpopulațiile Th1 și Th2. Acestea mediază reacțiile de tip celular (Th1) sau umoral (Th2) și se deosebesc între ele prin setul de mediatori ai răspunsului imun secretați.

Dacă celulele Th1 produc în fond citokinele proinflamatoare (IFN- γ , TNF- α) și, de asemenea IL-2, atunci acțiunea mediatorilor celulelor Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) poartă un caracter antiinflamator [P.И.Сепиашвили, 2003, P.Goupille, D.Mulleman, J-P Valat, 2012].

Conținutul citokinelor proinflamatoare IL-2, IFN- γ , TNF- α la internare a fost la pacienții primelor două grupuri investigate la același nivel, sau chiar mai înalt față de nivelurile acestor indici la persoanele sănătoase, la bolnavii din grupul al treilea înregistrându-se cele mai mici niveluri ale conținutului de citokine proinflamatoare. După tratament, nivelurile IL-2 au prezentat o dinamică neuniformă: la pacienții primu-

Tabelul 2

Titul anticorpilor anti-microsomi, anti-mitocondrii și anti-dsDNA la bolnavii în studiu până și după tratament ($M \pm m$)

Grupurile	n	Anti-microsomi	Anti-mitocondrii	Anti-dsDNA
Unitățile de măsură		IU/ml	Усл. ед	IU/ml
Persoane sănătoase	50	0,61 \pm 0,079	0,51 \pm 0,053	14,1 \pm 0,51
Primul grup – până la tratament	18	1,36 \pm 0,16	1,11 \pm 0,15	18,4 \pm 0,81
Primul grup – după tratament	18	1,04 \pm 0,10	0,81 \pm 0,10	16,3 \pm 0,74
Al doilea grup – până la tratament	45	1,19 \pm 0,10	1,08 \pm 0,11	18,2 \pm 0,51
Al doilea grup – după tratament	39	0,86 \pm 0,07*	0,76 \pm 0,08*	15,5 \pm 0,31*
Al treilea grup – până la tratament	21	0,79 \pm 0,07 \square	0,72 \pm 0,05 \square	14,2 \pm 0,85 \square
Al treilea grup – după tratament	21	0,60 \pm 0,06*	0,57 \pm 0,04*	11,5 \pm 0,82*

Notă: * - veridicitatea dintre indici până și după tratament; ● – veridicitatea dintre indicii 1 și celui de-al 2-lea grup; ○ – veridicitatea dintre indicii 1 și celui de-al 3-lea grup; □ – veridicitatea dintre indicii 2 și celui de-al 3-lea grup.

Tabelul 3

Nivelurile de citokine pro- (IL-2, IFN- γ , TNF- α în pg/ml) și antiinflamatoare (IL-4 în pg/ml) la bolnavii în studiu până și după tratament ($M \pm m$)

Grupurile	n	IL-2	IFN- γ	TNF- α	IL-4
Persoane sănătoase	50	3,9 \pm 0,18	32,9 \pm 1,35	0,8 \pm 0,14	0,8 \pm 0,14
Primul grup – până la tratament	18	3,6 \pm 0,39	40,7 \pm 2,40	2,7 \pm 0,41	2,7 \pm 0,41
Primul grup – după tratament	18	4,5 \pm 0,45●	34,5 \pm 2,35	2,0 \pm 0,26	2,0 \pm 0,26
Al doilea grup – până la tratament	45	4,3 \pm 0,29	42,9 \pm 2,32	2,6 \pm 0,23	2,6 \pm 0,23
Al doilea grup – după tratament	39	3,2 \pm 0,22*	35,6 \pm 1,98*	1,7 \pm 0,17*	1,7 \pm 0,17*
Al treilea grup – până la tratament	21	2,9 \pm 0,23 \square	31,6 \pm 1,50 \square	1,7 \pm 0,23 \square	1,6 \pm 0,14 \square
Al treilea grup – după tratament	21	2,2 \pm 0,23	27,3 \pm 1,34*	1,4 \pm 0,21	1,4 \pm 0,13

Notă: * - veridicitatea dintre indici până și după tratament; ● – veridicitatea dintre indicii 1 și celui de-al 2-lea grup; ○ – veridicitatea dintre indicii 1 și celui de-al 3-lea grup; □ – veridicitatea dintre indicii 2 și celui de-al 3-lea grup.

lui grup nivelul IL-2 a crescut concludent, pe când la pacienții celui de-al doilea și al treilea grup acest indice concludent s-a micșorat, valorile fiind readuse la nivelurile persoanelor sănătoase. Nivelurile citokinelor IFN- γ , TNF- α în dinamică s-au micșorat la pacienții din toate grupurile, însă gradul de concludență a fost atins doar pentru pacienții grupului al doilea. Nivelul citokinei antiinflamatoare IL-4 înalt la pacienții din toate grupurile la internare, după tratament s-a micșorat concludent, însă gradul de autenticitate a fost atins doar pentru valorile conținutului de IL-4 la pacienții grupului al doilea, incluzând preparatul BioR ($p < 0,01$). Astfel, comparativ cu preparatul Amniocen, preparatul BioR normalizează mai eficient nivelurile citokinice prin reglarea conținutului de citokineproinflamatoare (IL-2, IFN- γ și TNF- α) și antiinflamatoare (IL-4).

Concluzii

Analiza expresiei stării de reactivitate autoimună demonstrează că:

- La pacienții din toate grupurile de bolnavi investigate se identifică dereglări ale nivelurilor de interleukine (proinflamatoare -IL-2, IFN- γ , TNF- α și antiinflamatoare - IL-4), iar utilizarea preparatului BioR duce la normalizarea raportului dintre citokinele reglatoare;

- La pacienții din toate grupurile de bolnavi investigate se identifică în titruri înalte autoanticorpi nespecifici: anticorpii anti-dsDNA, anti-microsomi și anti-mitochondrii, precum și specifici împotriva țesuturilor discurii intervertebrale, membranei dure rahidiene, rădăcinilor și nodurilor nervilor spinali din zona lombară, ce permite de a deduce o patogenie autoimună a radiculopatiilor lombare discogene operate,

iar aplicarea preparatelor Amniocen sau BioR duce la descreșterea titrului autoanticorpilor, autentice fiind doar modificările pozitive produse pentru bolnavii care au administrat preparatul BioR;

- Mecanismul scăderii nivelurilor de autoanticorpi sub acțiunea preparatului BioR poate fi explicată prin capacitatea acestui remediu de a elimina complexe „antigenă+anticorp” prin amplificarea capacității de pinocitoză și fagocitoză a celulelor.

Bibliografie

1. Ihle J., Witthuhn B., Quelle F. et al. *Signaling through the hematopoietic cytokine receptors* // Annu. Rev. Immunol. – 1995. – Vol. 13. – P. 369-398.
2. Igarashi T., Kikuchi S., Shubayev V., Myers R. R. *Volvo Award winner in basic sciences studies. Exogenous tumor necrosis factor- α mimics nucleus pulposus-induced neuropathology. Molecular, histologic, and behavioral comparisons in rats* // Spine. – 2000. – Vol. 25. – P. 2975-2980.
3. Karppinen J., Korhonen T., Malmivaara A. et al. *Tumor necrosis factor- α monoclonal antibody, infliximab, used to manage severe sciatica* // Spine. – 2003. – Vol. 28(8). – P. 750-753.
4. Mazing (Sozina) A.V., Lapin S.V., Totolian Areg A. *The clinical significance of antinuclear antibodies testing in patients with rheumatoid arthritis* // International Student Congress of Medical Sciences, Groningen, - 2004. pp. 52-53.
5. Olmarker K., Larsson K. *Tumor necrosis factor α , and nucleus-pulposus* // European Spine Journal. – 1998. – Vol. 23. – P. 2538-2544.
6. Pan Z.G., Wang X.N., Li Y.W. *Detection of herpes simplex virus type 1 in rheumatic valvular tissue*. // Chin. Med. J. (Engl). - 2005. - №5. - P.370-376.
7. Peter B.J. *Autoantibodies*. – Elsevier, 1996. – 584 p.

PARTICULARITĂȚILE ATAXIEI PSIHOGENE ÎN EXPERIENȚA CLINICĂ NEUROLOGICĂ: ELABORAREA UNUI SCREENING DE DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Moldovanu Ion^{1,2} – d.h.ș.m., prof. univ.,

Mirza Inna² – rezidentă,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

ionmoldovanu@hotmail.com, tel. 079314155

Rezumat

Ataxia funcțională (psihogenă) este o patologie complexă și constituie o grupă largă din cadrul tulburărilor neurologice psihogene. Tulburările motorii psihogene se caracterizează prin simptome paroxistice, debut brusc, astazie-abazie, sensibilitate atipică la stimuli. Studiul a constat în examinarea a 40 de persoane (20 - cu tulburări funcționale ale SN, 10 - cu sindrom cerebelos organic și 10 - persoane sănătoase). La pacienții cu dereglări funcționale s-au determinat într-o măsură mai mică tulburări de postură, mers, dereglări ale funcțiilor chinetice, de vorbire și oculomotorii, comparativ cu pacienții cu sindrom cerebelos organic.

Cuvinte-cheie: Ataxia, ataxia psihogenă, diagnosticul diferențial

Summary: Particularities of psychogenic ataxia in neurological clinical experience: elaboration of a screening of differential diagnosis

Functional (psychogenic) ataxia is a complex pathology and constitutes a large group of psychogenic neurological disorders. Psychogenic movement disorders characterises by paroxysmal symptoms, rapid onset, astasia-abazia, atipic sensitivity to stimuli. The study was consisted in examining of 40 persons (20 - with functional disorders of NS, 10 – with organic cerebellar syndrome and 10 - healthy people). Disorders of posture, gait, chinetice functions, speech and oculomotor disorders were characterised for patients with functional diseases of NS a lesser extent than for patients with organic cerebellar syndrome.

Keywords: Ataxia, psychogenic ataxia, differential diagnosis

Резюме: Особенности психогенной атаксии в клинической неврологической практике: разработка скрининга дифференциального диагноза

Функциональная (психогенная) атаксия является сложной патологией и составляет большую группу психогенных неврологических расстройств. Психогенные расстройства движения характеризуются пароксизмальными симптомами, острым началом, астазией-абазией, необычной чувствительностью к раздражителям. Исследование состояло из изучения 40 человек (20 - с функциональными нарушениями нервной системы, 10 - с органическим мозжечковым синдромом и 10 здоровых людей). У больных с функциональными расстройствами были определены в меньшей мере расстройства статики, ходьбы, нарушения кинетических функций, речи и глазодвигательных функций, по сравнению с пациентами с мозжечковым органическим синдромом.

Ключевые слова: Атаксия, психогенная атаксия, дифференциальный диагноз

Actualitatea temei

Tulburările psihogene sunt frecvent întâlnite în practica neurologică, iar tulburările motorii psihogene (TMP) constituie o parte notabilă din componența lor. TMP sunt raportate în 1,5% cazuri în cadrul clinicii neurologice [8]. În rândul dereglărilor neurologice psihogene tulburările de postură și mers sunt printre cele mai frecvente și se întâlnesc de la 12,8% până la 54% [3,6].

TMP reprezintă manifestări ale dereglării controlului motor, ce se caracterizează uneori prin mișcări bizare, care nu sunt imitate [5]. Aceste manifestări se întâlnesc mai frecvent la femei, pot apărea la orice vârstă, dar mai des la adulții tineri [1,5].

Analiza literaturii de specialitate ne permite să relevăm următoarele caracteristici fenomenologice ale tulburărilor motorii psihogene: ataxia exprimată a trunchiului și picioarelor, a cărei esență reprezintă fluctuații semnificative și devieri a corpului de la axa verticală sub un unghi determinat (de la 15 grade până la 90 de grade) în corelație cu membrele inferioare și mișcările rotatorii ale corpului; mișcări brusce în părți – un pattern a mersului caracterizat prin deviere bruscă, fără cauză aparentă într-o direcție, urmată de câțiva pași scurți pentru a evita căderea; mersul cu încrucișarea picioarelor [7,8]. În practica clinică tulburările de postură, de obicei, se manifestă în două moduri: dereglări de postură verticală a corpului (permanentă sau periodică) și căderi.

Pentru determinarea stabilității posturale este utilizată în mod tradițional proba Romberg, unde se stabilesc condiții pentru agravarea stabilității posturale prin reducerea bazei sub centrul de greutate,

eliminarea aferenței vizuale și complicarea posturii din contul mâinilor întinse. La pacienții cu tulburări isterice dereglările posturii verticale se manifestă prin astazie (incapacitatea de a sta fără sprijin în cazul funcționării normale a picioarelor în poziție culcată), amplitudine mare de oscilații a corpului în poziția Romberg, postura cu trunchiul aplicat înainte, postura cu hiperextenzia trunchiului (hiperlordoza) [8].

Un mers isteric este caracterizat prin inconsecvență. Persoana care balansează prea îndelungat pe un picior, primește satisfacție de la exerciții gimnastice, care ar fi imposibile fără o forță și coordonare musculară bună. Un picior „slab” nu prezintă semne de atrofie musculară, iar reflexele de întindere sunt normale. Pacientul care pare să cadă cu fiecare pas, poate încrucișa picioarele, să se culce și să se scoale fără dificultate și, în general să coordoneze destul de bine membrele inferioare pe masa de examinare. Această distonanță în mers și, între mers și rezultatele altor teste neurologice, permite de a preciza dacă mersul este isteric. Termenul „astazie-abazie” se referă la condiția în care pacienții sunt incapabili să stea sau să meargă din cauza tulburărilor isterice de conversie [17].

Este bine cunoscut faptul că dinamica simptomului este una dintre caracteristicile de bază ale pacienților cu tulburări isterice, majoritatea autorilor propun întrebuintarea ei drept criteriu pentru diagnosticul tulburărilor neurologice psihogene. La marea majoritate a pacienților cu dizbazii psihogene, dinamica și fluctuațiile acestora sunt prezentate prin combinații dintre modele diferite de mers la un singur pacient, apariția unor noi patterne la sarcinile funcționale, debut acut a dizbaziilor și remisiunilor spontane, apa-

riția patternelor motorii patologice pe partea intactă, apariția simptomelor la sugestie și dispariția lor la administrare placebo, sau la distragerea atenției, apariția simptomelor emoțional-vegetative, expresive și funcțional- neurologice în timpul mersului [8,18].

Diagnosticul de TMP implică examinarea detaliată, colectarea minuțioasă a anamnezei și tactica medicală corectă, pentru a exclude o posibilă cauză organică ale mișcărilor anormale. Nu există un set standard de teste diagnostice, care sunt absolut valide pentru stabilirea diagnosticului [1]. Pacienții pot prezenta diferite tipuri de mișcări involuntare, printre care cel mai frecvent sunt întâlnite: tremor, distonie, mioclonus, tulburările de mers și postură, parkinsonism și alte fenomene atipice [5]. Simptomele funcționale pot complica procesul patologic organic, ceea ce contribuie la dificultăți în diagnosticarea și delimitarea patologiei [9]. O astfel de situație este cunoscută sub denumirea de „acoperire funcțională” [13]. După datele Karen E. Anderson, la 10-25% de pacienți cu tulburări organice sunt prezente și dereglări psihogene [1].

Scopul studiului

Determinarea particularităților clinice ale ataxiei psihogene la pacienții cu dereglări funcționale ale sistemului nervos comparativ cu pacienții cu sindrom cerebelos organic.

Material și metode de cercetare

Studiul a constat în examinarea a 40 de persoane. Loturile au fost repartizate în felul următor: pacienții cu tulburări funcționale ale SN – TFSN (lotul I - 20 de pacienți), pacienții cu sindrom cerebelos organic – SCO (lotul II - 10 pacienți) și persoane sănătoase – GC (lotul III - 10 persoane). Studiul a fost realizat în baza Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, Secția cefalee și tulburări vegetative, Secția neurorecuperare. Vârsta bolnavilor a fost cuprinsă între 20 și 71 de ani, vârsta medie fiind $43,85 \pm 4,27$ ani. Cercetarea a fost constituită din 2 părți – subiectivă (a inclus anchetarea după chestionarul Symptom check list-90, Scala reacțiilor somatoforme, Profilul

Vegetativ Motor), (vezi articolul „Dereglările psiho-vegetative la pacienții cu tulburări funcționale ale sistemului nervos”) și, obiectivă (a inclus examinarea neurologică standard, după chestionarul Modified International Cooperative Ataxia Rating Scale, efectuarea stabilografiei computerizate), care conține 29 de probe grupate în 5 compartimente: Tulburări de postură, Tulburări de mers, Funcții chinetice, Tulburări de vorbire și Tulburări oculomotorii.

Rezultate obținute

Efectuând analiza datelor obținute în urma examinării pacienților după chestionarul MICARS (fig. 1), s-a determinat că pacienții cu SCO, în comparație cu pacienții cu TFSN prezintă o dereglare mai pronunțată a funcției cerebelos-vestibulare, manifestată prin tulburarea de postură, mers, oculomotorie și executării funcțiilor chinetice și de vorbire. În același timp, a fost constatat că cea mai mare diferență între acești pacienți se stabilește în baza a două criterii: tulburări de postură și dereglări în executarea funcțiilor chinetice.

Testul Romberg completat cu probe suplimentare (fig. 2) a evidențiat multiple diferențe între grupele de pacienți cu TFSN, pacienți cu SCO și persoanele din GC.

În urma cercetării efectuate a fost determinat că balansarea corpului în poziția Romberg cu ochii deschiși este mai evidentă la pacienții cu SCO constituind $3,00 \pm 0,58$ cm, remarcându-se o diferență statistică semnificativă cu grupul de pacienți cu TFSN ($1,60 \pm 0,38$ cm), $p < 0,001$. De asemenea, a fost evidențiată o diferență a grupelor de pacienți după rezultatele probei Romberg cu ochii închiși, conform căreia balansarea corpului în poziția dată a constat $2,50 \pm 0,53$ cm pentru pacienții cu TFSN și, $10,50 \pm 0,96$ cm pentru pacienții cu SCO.

Un criteriu important pentru diferențierea grupelor de studiere, a fost balansarea corpului aflat în poziția de „cocostârc”. Astfel, balansarea cea mai semnificativă a corpului a fost determinată la pacienții cu SCO, fiind $13,90 \pm 0,62$ cm de la nivelul capului. În

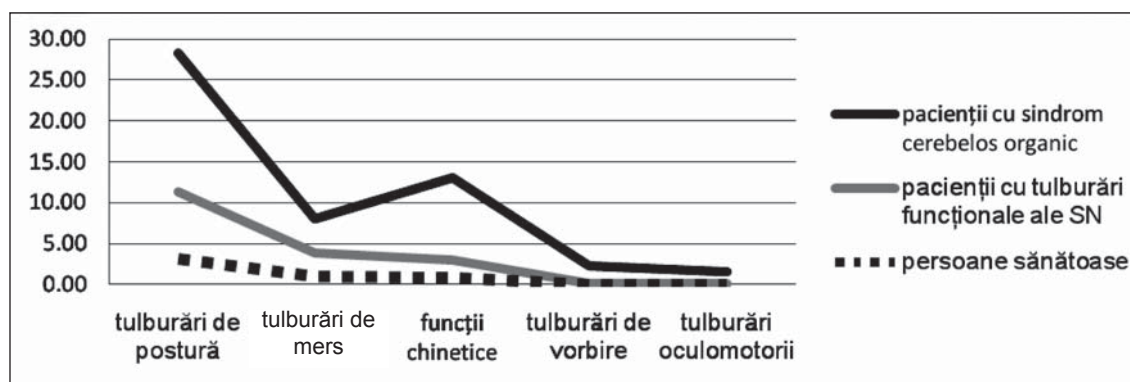


Fig. 1. Diagnosticul comparativ al funcției cerebelos-vestibulare în baza chestionarului MICARS

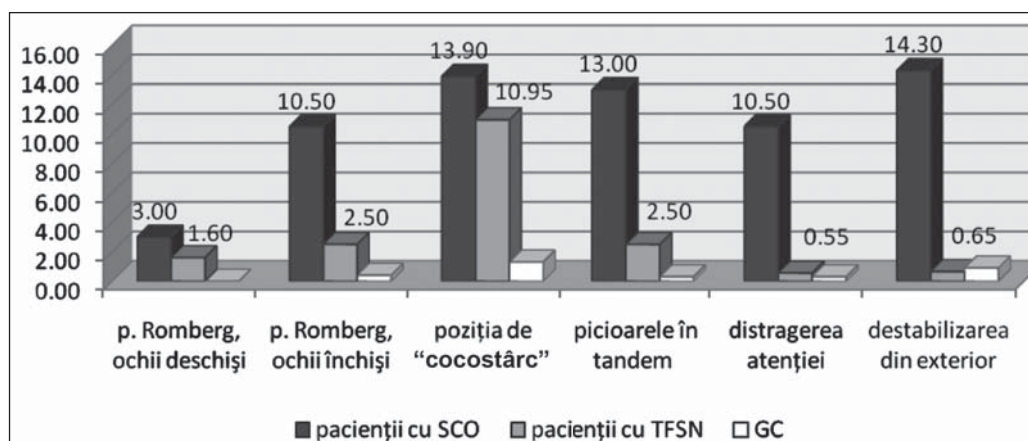


Fig. 2. Diagnosticul comparativ al loturilor după balansarea corpului aflat în poziția Romberg (cm)

același timp, la pacienții cu TFSN a fost semnalată o balansare a corpului majorată ($10,95 \pm 0,83$ cm), în comparație cu grupul de control ($1,30 \pm 0,48$ cm). Criteriul de balansare a corpului aflat în poziția Romberg cu picioare plasate în tandem, a permis semnalarea diferenței evidente la toate grupele de pacienți. Astfel, a fost apreciat că pacienții cu SCO prezintă o balansare majorată ($13,00 \pm 0,67$ cm de la nivelul capului) în comparație cu pacienții din alte grupe.

După efectuarea probei Romberg clasice și obținerea rezultatelor, am încercat să distragem atenția pacienților pentru aprecierea schimbării gradului de balansare a corpului. În urma studiului efectuat s-a constatat că pacienții cu TFSN au prezentat o schimbare evidentă a gradului de balansare a corpului după distragerea atenției. Astfel, pentru acești pacienți, balansarea corpului în poziția Romberg clasică a fost de $2,50 \pm 0,53$ cm de la nivelul capului, după distragerea atenției cifra dată s-a micșorat atîngînd $0,55 \pm 0,23$ cm. Relevant a fost indicele de balansare a corpului după destabilizarea din exterior, diferențiindu-se în toate grupele de cercetare. Astfel, în urma studiului efectuat au fost obținute următoarele date: pacienții cu TFSN au prezentat o capacitate mai mare de a menține echilibrul după destabilizarea din exterior, balansarea lor fiind de $0,65 \pm 0,22$ cm în comparație cu pacienții cu SCO, care au prezentat oscilații severe ale corpului ce pun în pericol poziția verticală ($14,30 \pm 0,58$ cm). În același timp, pacienții cu tulburări funcționale au prezentat dificultăți la începutul mersului, incapacitatea de a merge plasînd picioarele în tandem, cu o viteză de mers ușor redusă.

Discuții

Ataxia funcțională (psihogenă) este o patologie complexă și constituie o grupă largă din cadrul tulburărilor neurologice psihogene. Tulburările motorii psihogene se caracterizează prin simptome paroxistice, debut brusc, astazia-abazia, echilibrarea tremorului la frecvența mișcărilor repetitive, postura fixă distonică, sensibilitatea atipică la stimuli. Printre alte semne

psihogene putem menționa slăbiciune „provocată”, slăbiciune „falsă”, de exemplu semnul lui Hoover pozitiv, modele nonorganice de pierdere a sensibilității, atacuri pseudoepileptice [4].

Pentru efectuarea analizei minuțioase a ataxiei din cadrul tulburărilor funcționale și organice a fost utilizat chestionarul MICARS. Acest chestionar a fost elaborat cu menirea să determine tulburările ataxice caracteristice pentru patologia organică cerebeloasă. Până la modificarea lui a fost pe larg utilizat chestionarul ICARS, introdus în investigațiile clinice din anul 1997 și compus din 19 elemente, grupate în 4 compartimente [12,15]. ICARS s-a dovedit a fi un instrument util pentru evaluarea și monitorizarea funcției motorii cerebeloase, dar a fost criticat pentru că nu este sensibil la aspectele noncerebelare de examinare neurologică în astfel de tulburări, cum ar fi Friedreich ataxia și scleroza multiplă [10,11,14]. În studiul nostru pentru prima dată a fost implementat chestionarul MICARS pentru examinarea pacienților cu ataxia psihogenă cu scopul de a efectua diagnosticul diferențial între ataxia psihogenă și ataxia cauzată de leziuni organice cerebelare. Chestionarul MICARS a scos în evidență următoarele manifestări ale ataxiei la pacienții cu TFSN: tulburări de postură (balansarea moderată a corpului la executarea probei Romberg în diferite variante, cu micșorarea oscilațiilor corporale la distragerea atenției și o capacitate de a menține echilibrul la destabilizare din exterior, cu evitarea căderii), tulburările de mers (dificultăți la începutul mersului, incapacitatea de a merge cu plasarea picioarelor în tandem, cu viteza ușor redusă), tulburările funcțiilor chinetice (prezența oscilațiilor la efectuarea probelor chinetice cu o dismetrie moderată), tulburările de vorbire (dereglarea fluenței vorbirii, cu o neclaritate ușoară), tulburările oculomotorii (prezența nistagmusului tranzitor cu durata medie de 2,33 sec). Tulburarea funcției cerebeloase-vestibulare se poate explica cu ajutorul modelului neurofiziologic, bazat pe studiile neuroimagistice. Conform modelului dat,



Fig. 3. Scala screening pentru diagnosticul ataxiei psihogene posibile

simptomele funcționale sunt produse în mod *neintenționat*, prin activarea unor zone ale creierului și inhibarea simultană ale altora [2]. Pentru pacienții cu TFSN sunt caracteristice următoarele schimbări, observate în timpul efectuării IFRM: scăderea activității prefrontale, care este lateralizată în emisfera dreaptă, și independentă de partea afectată; micșorarea activității zonei parietale, contralateral părții afectate, după unele date și, cu lateralizare pe dreapta, independent de partea afectată, conform altor date; creșterea activității zonei premotorii, contralateral părții afectate, indiferent de faptul, care membrul este mișcat – sănătos sau afectat; hiperactivitatea cortexului cingulat anterior, în timpul executării mișcărilor membrului paralizat [16].

Pentru diagnosticul ataxiei psihogene posibile a fost elaborat **Screening-testul**, care constă din examenul subiectiv și obiectiv al pacientului. Examenul subiectiv include chestionarea pacienților doar după 10 întrebări, care au fost cele mai relevante și clinic informative, selectate din chestionarul Symptom check list-90 (prin căutarea diferenței statistice semnificative între pacienții cu TFSN și pacienții cu SCO, unde $p < 0,001$) și anume: 1. astenie sau inhibare; 2. gânduri suicidale; 3. sentimentul de singurătate; 4. indispoziție; 5. senzație de slăbiciune în diferite părți ale corpului; 6. nervozitate, tremur intern; 7. palpitații; 8. senzație de tensiune și agitație; 9. atacuri de panică; 10. senzație că o să vi se întâmple ceva rău.

Dacă suma punctelor acumulate este între valoarea 4 și 13, atunci pacientul are cu o mare probabilitate un sindrom cerebelos organic, dacă între 24 și 36 – ataxia funcțională (psihogenă) este prezentă cu un mare grad de probabilitate (fig. 3). În cazul, în care pacientul acumulează valori situate între 14 și 23 de puncte, este nevoie de 3 întrebări adăugătoare (selectate din Profil Vegetativ Motor): 1. dereglări de coordonare a mișcărilor sau tulburări de echilibru (în legătură cu stresul); 2. slăbiciuni tranzitorii într-un membru sau în jumătate de corp (în legătură cu stresul); 3. scăderea sau pierderea tranzitorie a vederii (legat cu stresul).

Examenul obiectiv constă în aprecierea gradului balansării corpului aflat în poziția de „cocostârc” și cu picioarele plasate în tandem. În același timp, este nevoie de a stabili prezența sau absența schimbărilor balansării corpului în poziția Romberg după distragerea atenției și destabilizare din exterior.

Concluzii:

1. La pacienții cu tulburări funcționale ale sistemului nervos s-au determinat următoarele manifestări ale ataxiei funcționale: tulburările de postură, de mers, tulburările funcțiilor chinetice, de vorbire, oculomotorii.

2. Comparativ la pacienții cu tulburări funcționale ale sistemului nervos, la pacienții cu sindrom cerebelos organic s-a determinat o tulburare mai gravă a funcției cerebeloase-vestibulare. Datele respective au fost obținute cu ajutorul chestionarului Modified International Cooperative Ataxia Rating Scale, care prezintă un instrument potrivit pentru evaluarea ataxiei cerebeloase și posibil va fi utilizat în practica clinică și pentru aprecierea ataxiei din cadrul tulburărilor funcționale.

3. Testul screening reprezintă un instrument util pentru diagnosticul ataxiei psihogene posibile.

Bibliografie

1. Anderson K.E., „Psychogenic Movement Disorders”. 2003, 5: 169-176.
2. Brown R.J., *Psychological mechanisms of medically unexplained symptoms: An integrative conceptual model.* //Psychol. Bull., 2004, 130(0033-2909; 5): 793–812.
3. Dieterich M., Krafczyk S., Querner V., Brandt Th., *Somatoform Phobic Postural Vertigo and Psychogenic Disorders of stance and Gait. Gait Disorders.* // Advances in Neurology, Ed. Ruzicka E., Hallett M., J.Jankovic. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2001, Vol.87. p. 225- 233.
4. Edwards M., *Psychogenic Movement Disorders.* // Birmingham Movement Disorders Course, 2010.
5. Ellenstein A., Kranick S.M., Hallett M., *An Update on Psychogenic Movement Disorders.* //Curr. Neurol. Neurosci. Rep., 2011, 11:396-403.
6. Hayes MW; Graham S; Heldorf P; de Moore G; Morris JG, *A video review of the diagnosis of psychogenic gait: appendix and commentary.* // Mov. Disord, 1999 Nov, 14:6, 914-21
7. Keane J. R., *Hysterical gait disorders: 60 cases.* // Neurology. 1989. Vol. 39. P. 586-589.
8. Lempert T., Brandt T., Dieterich M., Huppert D., *How to identify psychogenic disorders of stance and gait.* // J Neurol. 1991, V.238, P. 140-146.
9. Reuber M., Mitchell A.J., Howlett S.J., Crimlisk H.L., Grunewald R.A., *Functional symptoms in neurology: questions and answers.* //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2005, 76:307–314.

10. Ribay P., Pousset F., Tanguy M.L., et al., *Neurological, cardiological, and oculomotor progression in 104 patients with Friedreich ataxia during long-term follow-up.* //Arch. Neurol., 2007, 64:558–564.
11. Schmahmann J.D., Gardner R., MacMore J., Vangel M.G., *Development of a Brief Ataxia Rating Scale (BARS) Based on a Modified Form of the ICARS.* //J. Movement Disorders, Vol. 24, Nr. 12, 2009, p. 1820–1828.
12. Schoch B., Regel J.P., Frings M., Gerwig M., Maschke M., Neuha M., Timmann D., *Reliability and Validity of ICARS in Focal Cerebellar Lesions.* //J. Movement Disorders, Vol. 22, Nr. 15, 2007, p. 2162–2169.
13. Timothy R.J. Nicholson, Stone J., Richard A. A. Kanaan., *Conversion disorder: a problematic diagnosis.* //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2011, 82:1267-1273.
14. Tison F., Yekhelef F., Balestre E., et al., *Application of the International Cooperative Ataxia Scale rating in multiple system atrophy.* //J. Mov. Disord., 2002, 17:1248–1254.
15. Trouillas P., Takayanagi T., Hallett M., et al., *International Cooperative Ataxia Rating scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology.* //J. Neurol. Sci., 1997, 145:205–211.
16. Van Beilen M., de Jong B.M., Gieteling E.W., Renken R., Leenders K.L., *Abnormal Parietal Function in Conversion Paresis.* //PLoS ONE, 2011, 6(10).
17. Wiebers David O., Dale Allan J.D., Kokmen Emre, Swanson Jerry W., *Mayo Clinic Examinations in Neurology.* //Seventh Edition. Minnesota. 1998, p. 174.
18. Дюкова Г. М., Столярова А. В., *Психогенные нарушения стояния и ходьбы по данным видеозаписи.* // Журнал Неврологии и Психиатрии им. С. С. Корсакова 2001 N 12 стр. 13-18.

SPONDILODISCITA ŞI MODIFICĂRILE DEGENERATIVE VERTEBRALE DE TIP MODIC I: DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL CLINICO-IMAGISTIC

Cernei Alexandru¹ – rezident,

Sangheli Marina^{1,2} – dr. în medicină, conferențiar universitar,

Pleşca Svetlana² – dr. în medicină,

Lisnic Vitalie^{1,2} – dr. hab. în medicină, profesor universitar,

Chețrari Larisa² – medic-neurolog,

Bodiu Aureliu^{2,1} – dr. în medicină, conferențiar universitar,

USMF „Nicolae Testemițanu”¹,

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie²

e-mail: ritter07@list.ru, tel. +37369919105 (mob.)

Rezumat

Diferențierea spondilodiscitei și modificărilor degenerative vertebrale de tip Modic I în unele cazuri prezintă dificultăți, dată fiind similitudinea tabloului clinic. Diagnosticul diferențial se face, luând în considerație datele clinice (deficit neurologic major, prezența reacției inflamatorii sistemice, care sugerează diagnostic de spondilodiscită) și datele imagistice. Criteriile imagistice ale spondilodiscitei sunt hiperintensitatea discului intervertebral în secvențele T2 ale RMN, contrastarea discului intervertebral în regim T1, zone de edem în corpurile vertebrale adiacente, prezența inflamației paraspinale sau epidurale, eroziunile și destrucțiile laminei terminale vertebrale. Modificările de tip Modic I la examen RMN se prezintă ca semnal hipointens de la corpurile vertebrale în regim RMN T1, semnal hiperintens în regim RMN T2. PET cu 18-F FDG are sensibilitatea 100% pentru diferențierea spondilodiscitei de modificările degenerative de tip Modic I. În cazuri dubioase și atipice se recomandă repetarea examenului RMN după 1-2 săptămâni.

Cuvinte-cheie: diferențierea, spondilodiscita, Modic I, date clinice, imagistice

Summary: Spondylodiscitis and degenerative Modic type I vertebral endplate changes: clinical and radiological differential diagnosis

The differentiation of spondylodiscitis and degenerative Modic type I vertebral endplate changes is difficult in some cases, because of the similarity of clinical and radiological data. Differential diagnosis is based on clinical data (presence of marked neurological deficit, systemic inflammatory reaction syndrome, which suggest diagnosis of spondylodiscitis) and radiological data. MRI changes suggestive for spondylodiscitis are hyperintensity of the disk on T2-weighted MR images, contrast enhancement of the disk on T1, swelling of adjacent vertebral bodies, presence of inflammatory paraspinal or epidural tissue, erosion or destruction of adjacent vertebral endplate. Radiological signs of Modic type I vertebral endplate changes are present as hypointensity on T1-weighted MR imaging, hyperintensity on T2-weighted MR imaging.

18 F-FDG PET has a sensitivity of 100% for the differentiation of degenerative changes and spondylodiscitis. In doubtful and atypical cases is recommended to repeat MRI after 1-2 weeks.

Keywords: differentiation, spondylodiscitis, Modic I, clinical, radiological data

Резюме: Спондилодисцит и дегенеративные изменениями позвоночника по типу Модик I: клинический и радиологический дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз между дегенеративными изменениями позвоночника по типу Модик I и спондилодисцитом представляет в некоторых случаях трудности, по причине схожести клинической картины и радиологических изменений. Дифференцируют эти две патологии, основываясь на клинических данных (наличие грубого неврологического дефицита, синдрома системной воспалительной реакции, что указывает на диагноз спондилодисцита) и данных радиологического обследования. МРТ- признаками, характерными для спондилодисцита, являются гиперинтенсивность межпозвоночного диска в режиме T2 МРТ, контрастирование межпозвоночного диска в режиме T1, отек тел смежных позвонков, наличие воспалительного процесса в параспинальном или эпидуральном пространстве, эрозии и деструкции терминальной позвоночной пластинки. Радиологические признаки дегенеративных изменений по типу Модик I включают гипоинтенсивность тел позвонков в режиме T1, гиперинтенсивность в режиме T2 МРТ. 18-Ф ФДГ ПЭТ имеет чувствительность 100% для дифференциации дегенеративных изменений и спондилодисцита. В сомнительных и атипичных случаях рекомендуется повторить МРТ через 1-2 недели.

Ключевые слова: дифференциальный, спондилодисцит, Модик I, клинические, радиологические данные

Introducere. Diferențierea spondilodiscitei, care reprezintă o patologie inflamatorie a discului intervertebral cu implicarea sau nu a structurilor adiacente și, a modificărilor degenerative vertebrale de tip Modic I este uneori dificilă, dată fiind similarității tabloului clinic și imagistic. Stabilirea precoce a diagnosticului este importantă, având în vedere abordarea terapeutică diferită, evoluția negativă și complicațiile grave ale spondilodiscitei, cum ar fi răspândirea procesului inflamator, deformarea coloanei vertebrale și invalidizarea pacientului [1].

Scopul lucrării constă în descrierea viziunilor contemporane la problema diagnosticului diferențial între spondilodiscită și schimbările degenerative de tip Modic I, implementarea lor în practica medicală prin analiza cazurilor clinice.

Material și metode. Pentru a face o revizuire a datelor din literatură și a studiilor clinice care au abordat problema diagnosticului diferențial între spondilodiscită și schimbările degenerative de tip Modic I, a fost utilizată baza de date PubMed, folosind căutarea după următoarele cuvinte-cheie: spondylodiscitis differentiation, modic changes differential diagnosis, modic changes differentiation, vertebral endplates changes differentiation. Publicațiile incluse în analiză au datat din anii 1980-2013. Bibliografia publicațiilor obținute a fost utilizată pentru selectarea articolelor adiționale. Au fost analizate 2 cazuri clinice ale pacienților, spitalizați în departamentul de vertebroneurologie al INN, Chișinău.

Date generale. Inflamația simultană a unui disc intervertebral și a vertebrelor adiacente poartă denumirea de spondilodiscită. Se disting trei scenarii posibile de dezvoltare a spondilodiscitei: infectarea

primară a discului intervertebral pe cale hematogenă, inocularea directă din exterior a agentului patogen în disc sau răspândirea prin continuitate de la structurile vecine infectate [2, 3]. Propagarea agentului patogen în spondilodiscită hematogenă poate avea loc pe cale arterială și, mai rar, venoasă, dar sursa de infecție, de cele mai dese ori, sunt infecțiile genito-urinare și intestinale. Spondilodiscita hematogenă afectează preferențial coloana vertebrală lombară, urmată de cea toracică și cervicală (58%, 30% și 11%) [3]. Infectarea prin inocularea directă este cel mai frecvent iatrogenă, ca consecință a chirurgiei coloanei vertebrale, puncției lombare ș.a. Răspândirea prin continuitate este rară. Ea poate apărea la orice proces infecțios, adiacent de coloana vertebrală, cel mai des cauza fiind infecții de transplant aortic, ruptură de esofag sau un abces retrofaringian. Spondilodiscita este o patologie rară, cu incidența 4-24 la 1 milion de populație, mai frecvent se întâlnește la persoane sub 20 de ani și peste 50 de ani, vârsta medie a pacienților cu spondilodiscită postoperatorie este mai mică decât cea a pacienților cu spondilodiscită spontană (46-52 de ani versus 60-69) [2,4].

Modificările vertebrale de tip Modic sunt schimbări degenerative a laminei terminale vertebrale, însoțite de leziuni ale măduvei osoase vertebrale [5]. Modic a descris și a clasificat modificările acestea în 3 tipuri, care reflectă stadii consecutive [6,7]. Tip I – prezintă degenerare timpurie; semnal hipointens în regim RMN T1; semnal hiperintens în regim RMN T2; histologic semnifică întreruperea și fisurarea platurilor cartilajinoase, edem și inflamația măduvei osoase; este un stadiu reversibil sau poate evolua spre tipul II. Tip II – hipersemnal în T1 și izo-, sau

hipersemmnal în T2; este datorat involuției medulare, asociat cu conversia măduvei osoase hemopoetice în măduva grasoasă galbenă, ca urmare a ischemiei. Tip III – aspect de hiposemmnal în T1 și T2, reprezintă dispariția măduvei și scleroza subcondrală osoasă [5, 6, 7]. Modificările vertebrale de tip Modic se întâlnesc foarte frecvent, comparativ cu spondilodiscita: în 19-58% la pacienți cu sindrom algic lombar asociat cu afecțiune degenerativă a discului intervertebral și în 9,6% din cazuri la persoane asimptomatice. Cel mai des se întâlnesc modificări de tip Modic I (68%) și cel mai des se asociază cu sindromul algic lombar [5,8]. În ultimii ani se discută rolul factorului infecțios în dezvoltarea acestor modificări, pe când încercările de a izola un agent patogen nu au fost reușite, dar unele studii au scos în evidență efectul benefic asupra simptomaticeii după tratament cu antibiotice [9].

Diagnostic diferențial clinic. Diferențierea între spondilodiscita și modificările degenerative vertebrale de tip Modic I în unele cazuri prezintă dificultăți, dar, totuși, pot fi evidențiate anumite repere clinice și imagistice, care ajută în stabilirea diagnosticului corect. Spondilodiscitele spontane, de obicei, au debut acut, cu instalarea sindromului algic lombar localizat în regiunea afectată a coloanei vertebrale, pot fi asociate cu simptome radiculare (50-93%). Utilitatea diagnostică au caracterul nocturn al durerii, rezistența la antalgice și repaus, asocierea cu redoarea matinală și agravarea la agitarea patului – bed-shaking test [2]. Hipertonusul muscular paravertebral și limitarea mișcărilor în regiunea lombară a coloanei vertebrale sunt semnele caracteristice spondilodiscitei [1]. Instalarea deficitului motor, incontinenței urinare, este sugestiv pentru formarea abcesului epidural, drept complicație a spondilodiscitei [1]. Spre deosebire de acestea, manifestările clinice în modificările degenerative vertebrale de tip Modic I sunt moderat pronunțate, cu debut lent, evoluție în acutizări și remisiuni. Cel mai caracteristic simptom este durerea lombară locală în regiunea afectată, care, de obicei, nu iradiază în membrele inferioare, ceea ce o deosebește de durerea în spondilodiscită. Hipertonusul muscular paravertebral și limitarea mișcărilor în regiunea lombară a coloanei vertebrale sunt mai puțin pronunțate, decât în spondilodiscită [10].

Un alt semn clinic, care facilitează deosebirea dintre aceste două patologii, este reacția inflamatorie sistemică, care se va reflecta prin febră (observată în 50-97% din cazuri), artralgi, mialgi, transpirații profuze s.a., care sunt caracteristice pentru spondilodiscită [2, 11]. Din examenele paraclinice, care reflectă reacția inflamatorie sistemică, cele mai sensibile, dar nespecifice, sunt accelerarea VSH-ului, care s-a dovedit a fi crescută în 98-100% din cazuri, majorarea

proteinei C-reactive și leucocitoza, care este prezentă doar în 35% din cazuri și, de obicei, nu depășește 12000/mm³ [1, 12, 13]. Prezența hemoculturii pozitive, izolarea agentului patogen prin puncția discală confirmă diagnosticul de spondilodiscită. Toți acești markeri paraclinici sunt absenți în caz de modificări degenerative vertebrale de tip Modic I, la fel ca și reacția inflamatorie sistemică [10].

Cel mai des problemele de diagnostic diferențial evocă simptomatologia atipică a spondilodiscitei, când este șters tabloul clinic, absentă reacția inflamatorie sistemică, care poate fi întâlnită la pacienții vârstnici, bolnavi de diabet zaharat. În aceste cazuri diagnosticul corect se stabilește numai pe baza modificărilor imagistice, evidențiate prin examen RMN.

Diagnostic diferențial imagistic. RMN este modalitatea imagistică de alegere în caz de suspexie a spondilodiscitei, datorită capacităților de imaginare multiplanară, excelentă rezoluție anatomică și, capacitatea de a evalua modificări la nivelul măduvei osoase. Spondilografia și tomografia computerizată sunt metode mai puțin sensibile și au dificultăți în detectarea modificărilor măduvei osoase sau implicării spațiului epidural [14]. Semnele caracteristice pentru spondilodiscită, evidențiate prin examen RMN, sunt: hipointensitatea discului intervertebral în regim T1 (sensibilitate joasă), hiperintensitatea discului intervertebral în secvențele T2 ale RMN (sensibilitate 93,2%), contrastarea discului intervertebral în regim T1 (sensibilitate 95,4%), prezența inflamației paraspinale sau epidurale (sensibilitate 97,7%), eroziunile și destrucțiunile cel puțin ale unei lamine terminale vertebrale (sensibilitate 84,1%) [2, 14]. Pe lângă aceste modificări se vizualizează hiposemmnal în T1 și hipersemmnal în T2 de la măduva osoasă subcondrală, care reflectă edem de origine inflamatorie. Probleme de diagnostic diferențial cu modificări vertebrale de tip Modic I se evocă când are loc manifestarea atipică a spondilodiscitei, când modificările RMN clasice sunt absente, dar se vizualizează numai schimbări ale măduvei osoase subcondrale [14, 15]. În faza inițială a spondilodiscitei la examenul RMN se poate vizualiza numai edem peridiscal (hiposemmnal în T1 și hipersemmnal în T2) cu absența modificărilor din partea discului intervertebral, ceea ce poate fi confundat cu modificări de tip Modic I. În aceste cazuri în favoarea modificărilor degenerative pledează prezența fenomenului de vacuum în discul intervertebral, absența implicării țesuturilor moi [16]. Dacă datele imagistice nu permit diferențierea, se recomandă repetarea examenului RMN după 1-2 săptămâni [14]. La moment cea mai sensibilă metodă de diferențiere dintre aceste două stări patologice este PET (tomografie prin emisie cu pozitroni) cu 18-F FDG (18-fluorin fluo-

rodeoxiglucoză), care scoate în evidență intensitatea metabolizării glucozei, ce va fi înaltă în caz de proces inflamator (spondilodiscita). Această metodă are sensibilitatea 100% pentru diferențierea spondilodiscitei de modificări de tip Modic I, dar utilizarea ei este redusă din cauza costului înalt [17].

Caz clinic nr. 1. Pacienta R., 46 de ani, a fost internată în secția de vertebroneurologie INN cu acuze la dureri persistente, moderate în regiunea lombară a coloanei vertebrale, fără iradiere, care apar la ortostațiune îndelungată, aplecarea înainte, efort fizic, dereglări de mers și ortostațiune.

Istoricul afecțiunii actuale: se consideră bolnavă timp de 13 ani, când pentru prima dată a apărut durerea în regiunea lombară a coloanei vertebrale în condiții de suprasolicitare fizică. Evoluția bolii a fost în perioade de acutizări și remisiuni. În ultimii 1,5 ani menționează agravarea sindromului algic.

Examenul neurologic a constatat: reflexele osteotendinoase la mâini normale (D=S), rotuliene și achiliene – normale (D=S). Semne de elongație negative. Hipertonusul paravertebral în regiunea lombară, puncte trigger în mușchii paravertebrali bilateral, limitarea mișcărilor în regiunea lombară a coloanei vertebrale.

Investigațiile suplimentare: examenul general al sângelui și al urinei nu a relevat modificări patologice. Investigarea imagistică prin RMN lombar a scos în evidență modificările degenerative vertebrale de tip Modic I la nivelul L5-S1 (hipointense în regim T1, hiperintense în regim T2), protruzii discale L4-L5 0,43 cm, L5-S1 0,42 cm.

Diagnostic: Lumbalgie bilaterală de origine ver-

tebrală (modificările degenerative de tip Modic I la nivelul L5-S1), discogenă (protruzii discale L4-L5 0,43 cm, L5-S1 0,42 cm) cu sindrom algic persistent, moderat pronunțat, dereglări de ortostațiune și mers. Evoluție trenantă, stadiu de acutizare.

Discuții. Acest caz prezintă interes clinic pentru problema diferențierii modificărilor degenerative și spondilodiscitei. Este foarte important, în primul rând, să excludem diagnosticul de spondilodiscită, pentru că este o stare mai gravă, care poate provoca multe complicații. În cazul dat, tabloul clinic a avut o prezentare nespecifică pentru spondilodiscită: absența reacției inflamatorii sistemice, absența implicării radiculare, deficitului neurologic major. Examenul RMN a relevat zona de edem la nivelul L5-S1 (hipointensă în regim T1, hiperintensă în regim T2), ceea ce este caracteristic pentru modificările degenerative vertebrale de tip Modic I și, poate fi în stadiile inițiale de evoluție, dar și în cazurile atipice a spondilodiscitei, când nu s-a scos în evidență modificări specifice, cum ar fi: hiperintensitatea disculului intervertebral în secvențele T2, prezența inflamației paraspinale sau epidurale, eroziunile și destrucțiile laminei terminale vertebrale [16]. Totuși, bazându-ne numai pe datele imagistice în acest caz este dificil cu siguranță de exclus spondilodiscita, dar datele clinice ne permit cu mare probabilitate să excludem acest diagnostic.

Caz clinic nr. 2. Pacienta G., 52 de ani, a fost internată în secția de vertebroneurologie INN cu acuze la dureri persistente, pronunțate în regiunea lombară a coloanei vertebrale cu iradiere pe partea posterolaterală a ambelor picioare, dureri și amorțeală în ambele picioare în timpul mersului.

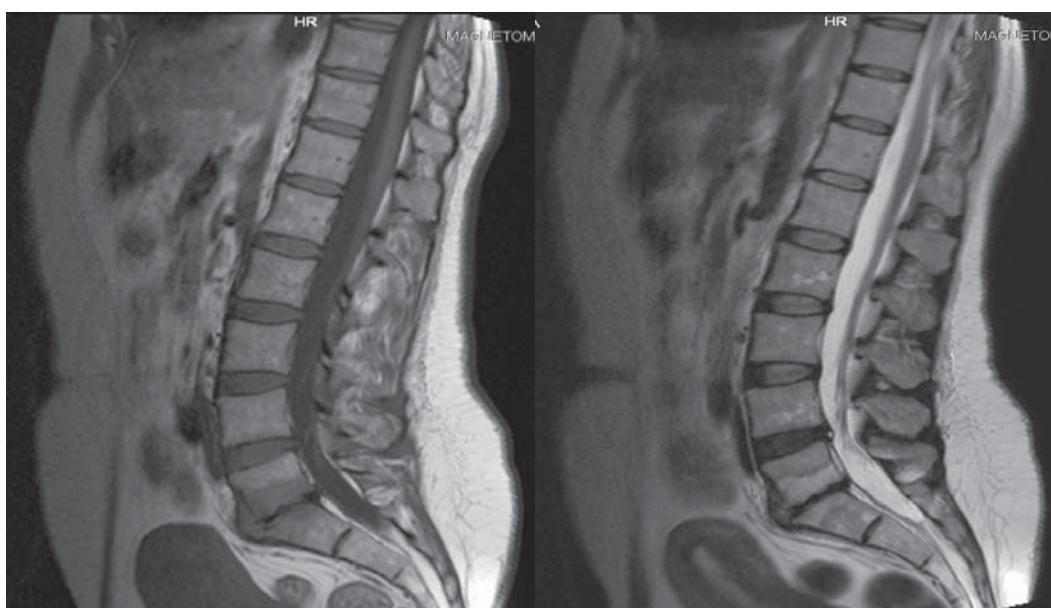


Fig. 1. RMN lombar. A - modificările degenerative vertebrale de tip Modic I la nivelul L5-S1 hipointense în regim T1. B - modificările degenerative vertebrale de tip Modic I hiperintense în regim T2. C - protruzii discale L4-L5 0,43 cm, L5-S1 0,42 cm

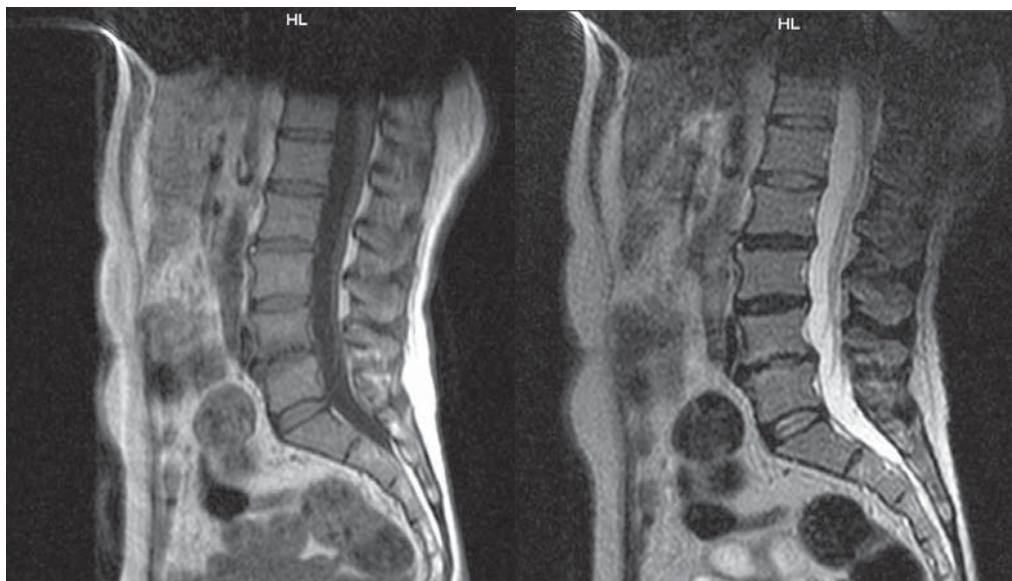


Fig. 2. RMN lombar. A - regim T1, zone de edem hipointense la nivelul L4-L5. B - regim T2, hiperintensitatea discului intervertebral L4-L5, eroziunile laminei terminale vertebrale la nivelul L4-L5, hiperintensitatea vertebrală L4-L5. C - protruzii discale L2-L3-L4-L5

Istoricul afecțiunii actuale: se consideră bolnavă de 8-9 ani, când pentru prima dată a apărut durerea în regiunea lombară în condiții de suprasolicitare fizică. Patologia a evoluat cu perioade de remisii și acutizări. În ultima lună menționează agravarea sindromului algic și apariția durerilor și amorțelii în ambele picioare în timpul mersului.

Examenul neurologic a constatat hipoestezie segmentară L4-L5 din dreapta. Reflexele osteotendinoase la mâini normale (D=S), rotuliene diminuate bilateral (D=S), achiliene – pe dreapta diminuat, pe stânga normal (D<S). Semne de elongație: semnul Lasegue < 70 grade pe dreapta, semnul Wassermann pozitiv bilateral. Hipertonusul paravertebral pronunțat în regiunea lombară, lordoza lombara ștearsă, limitarea mișcărilor în regiunea lombară a coloanei vertebrale.

Investigații suplimentare. Datele de laborator nu au relevat modificări patologice. RMN lombar a pus în evidență modificări, sugestive pentru spondilodiscită la nivelul L4-L5: hiperintensitatea discului intervertebral L4-L5 în secvențele T2 ale RMN, eroziunile laminei terminale vertebrale la nivelul L4-L5, zone de edem la nivelul L4-L5, hipointense în regim T1, hiperintense în regim T2, protruzii discale L2-L3-L4-L5.

Diagnostic: Radiculopatie multietajată L3-L4, L4-L5 bilaterală, preponderent pe dreapta de origine mixtă: vertebrală, discală pe fondal de proces inflamator al discului intervertebral L4-L5 - spondilodiscită de origine neelucidată cu sindrom algic persistent, pronunțat, dereglări severe de ortostațiune și mers (sindrom de claudicație neurogenă intermitentă). Evoluție trenantă. Stadiu de acutizare.

Discuții. În acest caz bazându-ne numai pe manifestări clinice (prezența sindromului radicular, claudicației neurogene intermitente, absența febrei și marcerilor paraclinici de inflamație) este imposibil de stabilit diagnosticul de spondilodiscită. Absența reacției inflamatorii sistemice pune sub semn de întrebare acest diagnostic. În acest caz numai datele examenului RMN au prezentat argumente suficiente pentru a stabili diagnosticul de spondilodiscită: hiperintensitatea discului intervertebral în secvențele T2 ale RMN, eroziunile laminei terminale vertebrale. Zone de edem la nivelul L4-L5 (hipointense în regim T1, hiperintense în regim T2) pot fi și în cazul modificărilor degenerative de tip Modic I, dar prezența hiperintensității discului și eroziunilor platourilor vertebrale practic exclude acest diagnostic. În acest caz, spre deosebire de cazul clinic nr. 1, datele clinice n-au avut o valoare mare în diagnosticul diferențial, dar examenul imagistic a oferit posibilitatea de a stabili cu certitudine diagnosticul de spondilodiscită.

Concluzii. Problema de diagnostic diferențial dintre spondilodiscită și modificări degenerative vertebrale de tip Modic I rămâne actuală, în special pentru formele atipice de spondilodiscită. Diferențierea se face pe baza criteriilor clinice (deficit neurologic major, febra, accelerarea VSH, majorarea proteinei C-reactive, leucocitoza – în favoarea spondilodiscitei) și imagistice (modificări specifice pentru spondilodiscită și modificările de tip Modic I la examen RMN). PET cu 18-F FDG are sensibilitatea 100% pentru diferențierea spondilodiscitei de modificările degenerative de tip Modic I. În cazuri dubioase și atipice se recomandă repetarea examenului RMN după 1-2 săptămâni.

Bibliografie

1. Skafa G.S., Domloja N.T., Fehlingsb M.G., Bouclaousa C.H., Sabbagha A.S., *Pyogenic spondylodiscitis: An overview*. J. of Inf. and Pub. Health, 2010, 3, 5–16.
2. Moraru I., Sangheli M., *Spondilodiscita infecțioasă: diagnostic și tratament*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, șt. medicale, 2011, 1(29), p. 113-117.
3. Gouliouris T., Sani H., *Spondylodiscitis: update on diagnosis and management*. J Antimicrob Chemother 2010; 65 Suppl 3:p.11–24.
4. Kutlay M., et al., *Antibiotic and hyperbaric oxygen therapy in the management of post-operative discitis*. Undersea Hyperb. Med., 2008; 35(6):427-440.
5. Rahme R., Moussa R., *The Modic Vertebral Endplate and Marrow Changes: Pathologic Significance and Relation to Low Back Pain and Segmental Instability of the Lumbar Spine*. AJNR Am J Neuroradiol 29:838–42 May 2008.
6. Modic M., Steinberg P., Ross J., et al., *Degenerative disk disease: assesment of changes in vertebral body marrow with MR imaging*. Rad. 1988;166: 193-199.
7. Modic M., Masaryk T., Ross J., Carter J., *Imaging of degenerative disk disease*. Radiology 1988; 168: 177-186.
8. Weishaupt D., Zanetti M., Hodler J., et al., *Painful lumbar disk derangement: relevance of endplate abnormalities at MR imaging*. Radiology 2001;218:420–27.
9. Albert H., Sorensen J., Christensen B., Manniche C., *Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema: a double-blind randomized clinical controlled trial of efficacy*. Eur Spine J. 2013 Apr;22(4):697-707.
10. Kuisma M., Karppinen J., et al. *Modic Changes in Endplates of Lumbar Vertebral Bodies Prevalence and Association With Low Back and Sciatic Pain Among Middle-Aged Male Workers*. Spine, Vol. 32, Number 10, pp 1116–1122.
11. Dufour V. et al. *Comparative study of postoperative and spontaneous pyogenic spondylodiscitis.*, Seminars in arthritis and rheumatism, 2005; 34(5):766-771.
12. Kutlay M., et al., *Antibiotic and hyperbaric oxygen therapy in the management of post-operative discitis*. Undersea Hyperb. Med., 2008; 35(6):427-440.
13. Faella F.S. et al., *Non post-operative spondylodiscitis. Our experience during the period 1990-2001*. Infez. Med., 2002; 10(3):157-162.
14. Ledermann H., Schweitzer M., Morrison W., Carrino J., *MR Imaging Findings in Spinal Infections: Rules or Myths?* Radiology, 2003; 228:506-514.
15. Smith AS, Blaser SI., *Infectious and inflammatory processes of the spine*. Radiol Clin North Am 1991; 29:809–827.
16. Sung H., Ja-Young C., et al., *MR Imaging Assessment of the Spine: Infection or an Imitation?* RadioGraphics 2009; 29:599–612.
17. Stumpe K., Zanetti M., et al., *FDG positron emission tomography for differentiation of degenerative and infectious endplate abnormalities in the lumbar spine detected on MR imaging*. AJR Am J Roentgenol. 2002 Nov; 179(5):1151-7.

STUDIUL COMPARATIV AL FACTORILOR DE RISC PENTRU DEZVOLTAREA ICTUSULUI ISCHEMIC CEREBRAL LA ADULȚII TINERI ȘI VÂRSTNICI

Gavriliuc Mihai^{1,2} – dr. hab. în medicină, profesor universitar,

Odainic Olesea² – dr. în medicină,

Manole Elena^{1,2} – dr. în medicină, conferențiar universitar,

Costru-Tașnic Elena³ – medic-rezident,

Chiriac Ecaterina³ – medic-rezident,

Catedra Neurologie, USMF Nicolae Testemițanu¹,

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie²,

Specialitatea Neurologie și Neurologie Pediatrică, USMF ”Nicolae Testemițanu”³

e-mail: elenacostru@gmail.com, tel. +37368176676 (mob.)

Rezumat

Republica Moldova se află printre primele țări ale Europei în ceea ce privește mortalitatea prin AVC ischemic, a cărui incidență crește odată cu înaintarea în vârstă. Studiul efectuat a inclus analiza retrospectivă a 225 de pacienți cu IIC, inclusiv, 33 de pacienți cu vârsta ≤50 de ani (14,6%) și 192 (85,3%) – cu vârsta >50 de ani. Ponderele afecțiunilor cardiace, a patologiei carotidiene și HTA a fost mai mare la pacienții vârstnici comparativ cu cei tineri, la care tabagismul și afectarea reumatismală a cordului au fost principalii factori de risc pentru dezvoltarea AVC ischemic.

Cuvinte-cheie: ictusul ischemic cerebral, incidența infarctului cerebral la tineri, factorii de risc la pacienții tineri cu AVC

Summary: Comparative study of risk factors for ischemic stroke in patients with age under 50 years and above 50 years

The mortality from ischemic stroke, in Republic of Moldova, is one of the highest in Europe. The incidence of stroke increases with age. Our study included a retrospective analysis of 225 patients with ischemic stroke, including 33 patients aged ≤ 50 years (14.6%) and 192 (85.3%) aged >50 years. Heart diseases, carotid pathology and hypertension were the main risk factors for stroke in old patients. Smoking and rheumatic heart disease were the most frequent risk factors for ischemic stroke in young patients.

Keywords: ischemic stroke, incidence of stroke in young patients, risk factors for ischemic stroke in young patients

Резюме: Сравнительное исследование факторов риска для развития ишемического инсульта у пациентов в возрасте до и после 50 лет

В Республике Молдова смертность от ишемического инсульта является одним из самых высоких в Европе. Заболеваемость ишемическим инсультом увеличивается с возрастом. В текущем исследовании было ретроспективно проанализировано 225 пациентов с ишемическим инсультом, в том числе 33 пациента в возрасте ≤ 50 лет (14,6%) и 192 (85,3%) в возрасте >50 лет. Заболевания сердца, патология сонных артерий и гипертензия были основными факторами риска зарегистрированы у пожилых больных. Курение и ревматическое поражение сердца были основными факторами риска для развития ишемического инсульта среди молодых пациентов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, заболеваемость ишемическим инсультом среди молодых пациентов, факторы риска для развития ишемического инсульта среди молодых пациентов

Introducere

Accidentele vasculare cerebrale (AVC) reprezintă o importantă problemă de sănătate publică, fiind a doua cauză de mortalitate la nivel mondial și principala cauză de dezabilitate funcțională la adulți, or, în SUA și Europa, 76% din persoane supraviețuiesc după un ictus cerebral. Din totalitatea AVC-urilor, tipul ischemic are o pondere de la 60 până la 80%. Incidența prin AVC ischemic crește în mod exponențial odată cu înaintarea în vârstă, astfel încât, până la $\frac{3}{4}$ din toate ictusurile ischemice cerebrale (IIC) survin după vârsta de 65 de ani, iar riscul pentru AVC se dublează în fiecare decadă după vârsta de 55 de ani. Aproximativ 10% din totalitatea infarctelor cerebrale se manifestă până la vârsta de 50 de ani [1, 6,8-10].

Actualmente, Republica Moldova se află printre primele țări ale Europei în ceea ce privește mortalitatea prin AVC, cele din urmă ocupând locul doi în structura mortalității populației din Republica Moldova cu 194,2 cazuri/an după cardiopatia ischemică, cu 407,5 cazuri/an, fiind urmate de maladiile oncologice, afecțiunile digestive, traume și intoxicații, afecțiuni respiratorii. Incidența AVC în Republica Moldova este de 1,5/1000 populație, crescând odată cu vârsta cronologică [5,8,10].

Pe lângă factorii de risc nemodificabili pentru AVC (înaintarea în vârstă, genul masculin, predispoziția familială), există un șir întreg de factori modificabili, controlul cărora ar putea scădea incidența acestei nozologii, precum: hipertensiunea arterială (HTA), colesterolul, tabagismul, care dublează riscul pentru AVC ischemic; diabetul zaharat (DZ), care, în mod independent de alți factori de risc, mărește de 2

ori riscul pentru infarct cerebral de tip ischemic; consumul de contraceptive orale cu nivel sporit de estrogeni ($> 50\text{mg}$) [4].

Incidența prin AVC ischemic la adulții tineri (18-50 de ani) este relativ joasă (2-12%), dar constituie în mod frecvent o provocare diagnostică, dată fiind diferența etiologică a evenimentelor ischemice cerebrale la acești pacienți față de pacienții vârstnici [2,3]. Conform unui studiu statistic efectuat în Finlanda, incidența prin AVC ischemic crește de la 2,4 cazuri la 100000 populație la vârsta de 20-24 ani, la 4,5 cazuri/100000 populație la 30-34 de ani, până la 32,9 cazuri/100000 la grupul de vârstă de 45-49 de ani. Incidența prin infarct cerebral la tineri este mai înaltă în țările în curs de dezvoltare, dată fiind ponderea mai mare a infecțiilor, bolilor reumatice, cât și a factorilor de risc cardiovasculari neidentificați sau slab controlați [3, 7].

Din punct de vedere etiologic, conform Helsinki Young Stroke Registry, care a inclus 1008 pacienți cu vârsta până la 50 de ani, cardioembolismul (20%) și disecția arterelor cervico-cerebrale (15%) prezintă cele mai frecvente subgrupuri etiologice, iar în 1/3 din cazuri etiologia acestor evenimente cerebrale la tineri rămâne a fi incertă [3,7,9].

În mod general, se consideră că factorii de risc cardiovasculari, joacă un rol mai puțin important în patogenia AVC ischemic la tineri față de vârstnici. În același timp, tabagismul reprezintă un factor de risc important la tineri, frecvența fumătorilor printre adulții tineri cu infarct cerebral fiind una înaltă (37-60%). Conform datelor bibliografice, HTA este depistată la 22-56% din tinerii cu AVC ischemic, hiperlipidemia

– la 17-59%, iar DZ – la 5-17%. Conform unor cercetări, incidența migrenei este destul de mare printre adulții tineri de sex feminin cu infarct cerebral (13-20%) [3,6,7,9].

Scopul actualei lucrări a fost studiul comparativ al ponderii AVC-ului de tip ischemic la pacienții tineri și vârstnici, cât și elucidarea principalilor factori de risc pentru dezvoltarea ictusului ischemic cerebral în cele 2 grupuri de cercetare.

Material și metode

În studiu au fost incluși 225 de pacienți cu AVC tip ischemic, internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Secția Neurourgente, în perioada 1 ianuarie 2010 – 31 decembrie 2011. Diagnosticul de infarct cerebral a fost confirmat prin tomografie computerizată (TC) cerebrală nativă. Pacienții au fost repartizați conform vârstei în 2 grupuri: lotul A - pacienți tineri (≤ 50 ani) și lotul B - pacienți vârstnici (> 50 ani).

Au fost înregistrate antecedentele patologice și eredo-colaterale, tratamentele administrate anterior internării și obișnuințele nocive, fiind evidențiați astfel factorii de risc pentru IIC, inclusiv: HTA, DZ, boala ischemică a cordului, fibrilația atrială (FA), alte ictusuri cerebrale/atacuri ischemice tranzitorii (AIT) cerebrale în antecedente, anamnestical familial de AIT sau AVC ischemic, terapia hormonală de substituție, fumatul și consumul de alcool.

Pentru a elucidă eventualii factori de risc pentru IIC, au fost extrase din fișele de observație ale pacienților cercetați următoarele analize de laborator: nivelul de fibrinogen plasmatic, indicele protrombinic, glicemia, nivelul colesterolului și trigliceridelor serice.

Tulburările de ritm cardiac sau alte modificări sugestive, care ar putea servi drept factori de risc pentru AVC ischemic (cardiopatie ischemică, FA ș.a.) au fost confirmate prin ECG.

Prezența/absența patologiei vaselor extracerebrale a fost stabilită după analiza rezultatelor ultrasonografiei Doppler a vaselor extracraniene. Stenoza carotidiană a fost definită în procente de reducere a lumenului vascular, fiind gradată astfel: ușoară 25-50%, moderată 51-70%, severă > 70 %, critică 99% și ocluzia vasului.

Prelucrarea statistică a datelor obținute a fost realizată în programul Excel 2007 și MedCalc. Au fost calculați indicatorii intensivi și extensivi, valorile medii, date analizate ulterior prin metoda analizei comparative și a celei grafice (sub formă de tabele și diagrame). Veridicitatea datelor statistice a fost stabilită cu ajutorul testului t-Student și χ^2 .

Rezultate

Pacienții incluși în studiu aveau vârsta cuprinsă între 22 și 85 de ani, vârsta medie fiind de $63,01 \pm 0,74$

ani. Dintre cei 225 de pacienți incluși în studiu, 33 (14,6%) aveau vârsta ≤ 50 ani și 192 (85,3%) - > 50 ani. Proporția bărbaților în grupul pacienților tineri a fost mai mare comparativ cu cea din grupul vârstnicilor (66,6% vs 57,2%), iar a femeilor a fost mai mare în grupul vârstnicilor (42,7% vs 33,3%).

Factorii de risc caracteristici pacienților vârstnici incluși în studiu au fost: HTA, patologii cardiace, precum cardiopatiile ischemică și hipertensivă, FA, înregistrându-se o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$) în ceea ce privește ponderea acestora în lotul A și B de cercetare. Factorii de risc caracteristici pacienților tineri incluși în studiu au fost: cardiopatia reumatismală și tabagismul, înregistrându-se o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$) în ceea ce privește ponderea acestora în cele 2 grupuri de cercetare (Fig.1).

Nu a fost observată o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește DZ, obezitatea și dislipidemia în ambele grupuri de pacienți. Viciile cardiace au fost înregistrate la doar 1 pacient din lotul A și 2 pacienți din lotul B. Migrena, ca factor de risc pentru AVC a fost prezentă la doar 1 pacient din grupul cu vârsta > 50 ani. Doar o femeie din grupul pacienților tineri a consumat contraceptive orale (Fig.1).

Toți pacienții incluși în studiu au fost examinați prin ECG și ultrasonografie Doppler a vaselor extracraniene. A fost observată o pondere mai mare a FA și hipertrofiei ventricolului stâng la pacienții vârstnici ($p < 0,05$) (Fig.2).

Studiul datelor examenului Doppler al vaselor extracerebrale a evidențiat incidența sporită a stenozei carotidiene la pacienții lotului B de cercetare (72,8%) vs pacienții lotului A (51,4%). De asemenea, a fost înregistrată o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește frecvența stenozei bilaterale la grupurile de pacienți incluși în studiu, aceasta fiind mai mare la pacienții vârstnici (Tab.1).

Conform rezultatelor analizelor de laborator, nu a fost înregistrată o diferență statistic semnificativă între rezultatele glicemiei, nivelului colesterolului plasmatic și a trigliceridelor serice la pacienții celor 2 grupuri de studiu. Treizeci și doi dintre pacienții vârstnici (lotul B) au prezentat un statut de hipercoagulabilitate, comparativ cu tinerii, la care nu au fost determinate modificări ale parametrilor menționați (Tab. 2). De asemenea, conform rezultatelor TC cerebrale native, nu a fost observată o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește localizarea focarului ischemic la pacienții vârstnici și cei tineri (Fig.3).

Discuții

Ponderea pacienților cu IIC cu vârsta ≤ 50 de ani a constituit 14,6%, fiind ușor mai mare decât incidența acestei maladii stabilită în alte studii [9,10]. În cadrul cercetării efectuate, proporția bărbaților a

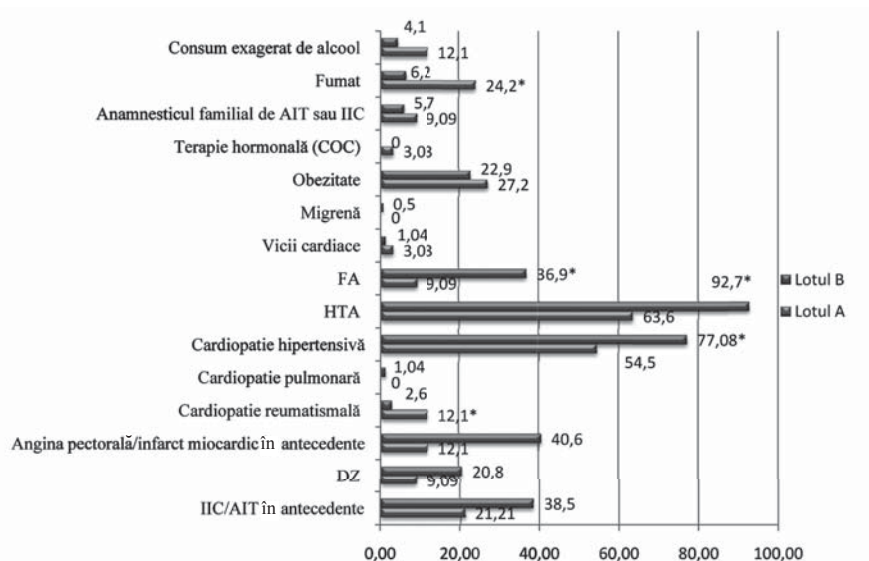


Fig. 1. Incidența factorilor de risc pentru IIC la pacienții tineri (Lotul A) vs pacienții vârstnici (Lotul B) (%). Diferențe concludente statistic privind incidența factorilor de risc în grupurile de pacienți cercetați (* $p < 0,05$)

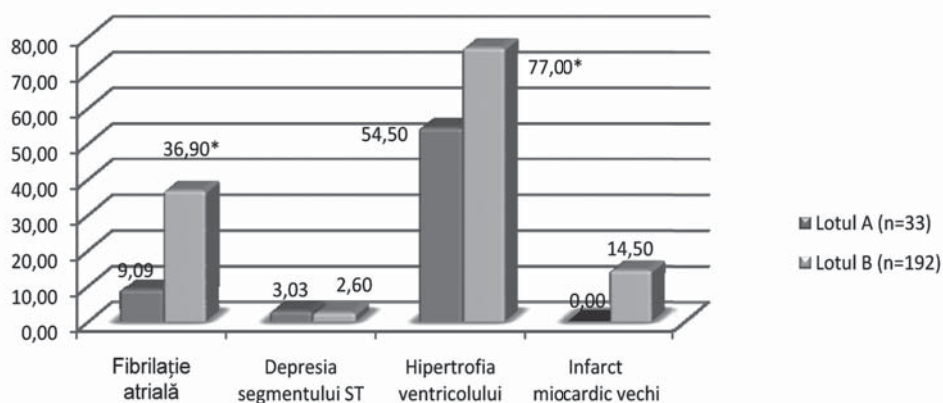


Fig. 2. Analiza comparativă a rezultatelor ECG la grupurile de pacienți studiați (%). Diferențe concludente statistic privind incidența modificărilor ECG la pacienții cercetați (* $p < 0,05$)

Tabelul 1

Analiza comparativă a rezultatelor Doppler a vaselor extracraniene efectuate la grupurile de pacienți studiați

Gradul de afectare a vaselor extracraniene	Lotul A (nr=33) (nr/%)	Lotul B (nr=192) (nr/%)	Veridicitate statistică (p)
Stenoză moderată 51-70 %	9 (27,2)	111 (57,8)	0,0022
Stenoză severă >70 %	4 (12,1)	18 (9,3)	0,8543
Ocluzie carotidiană	4 (12,1)	11 (5,7)	0,3243
Stenoză bilaterală	4 (12,1)	72 (37,5)	0,0080
Deformări patologice	17 (51,5)	118 (61,4)	0,3789
Hipoplasia arterelor vertebrale	23 (69,6)	91 (47,3)	0,0294
Ocluzia arterelor vertebrale	0	1 (0,5)	-

foșt mai mare în rândul pacienților tineri comparativ cu cei vârstnici, fapt observat și în alte studii similare [6,7,9]. Acumularea factorilor de risc la bărbați începe probabil mai precoce, comparativ cu femeile. Totodată, sexul feminin are o expectativă de viață mai

înaltă, ceea ce explică proporția mai mare a femeilor cu ictus în grupul vârstnicilor (42,7 % vs 33,3 %).

Fumatul a fost factorul de risc cel mai frecvent stabilit la pacienții tineri (24,2 %), rezultat înregistrat și în alte studii similare [7,9]. De asemenea, frecvența

Tabelul 2

Analiza comparativă a rezultatelor analizelor de laborator efectuate la grupurile de pacienți studiați

Parametri evaluați	Lotul A (nr=33) (nr/%)	Lotul B (nr=192) (nr/%)	Veridicitate statistică (p)
Glicemia (>5,5mmol/l)	8 (24,2)	56 (29,1)	0,7131
Colesterolul plasmatic (>6mmol/l)	2 (6,06)	10 (5,2)	0,8287
Trigliceride serice (>1,8mmol/l)	13 (39,3)	52 (27,08)	0,2213
Indice protrombinic (>100%)	0	2 (1,04)	-
Fibrinogen (>4g/l)	0	30 (15,6)	-

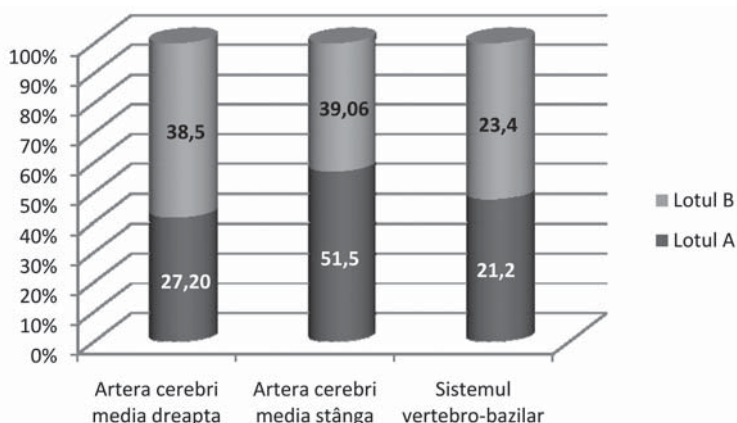


Fig. 3. Repartiția teritorială vasculară a focarelor ischemice cerebrale la pacienții cu AVC ischemic pe TC cerebrală nativă (%)

cardiopatiei reumatismale a fost mai mare la pacienții tineri incluși în studiu. Acest fapt sugerează prezența valvulopatiei mitrale, care reprezintă un factor de risc pentru AVC ischemic tromboembolic cardiac la pacienții tineri. Boala reumatică afectează tinerii, iar complicațiile precoce ale acestei patologii pot reprezenta un factor de risc pentru ictusul ischemic la acești pacienți.

Frecvența cardiopatiei ischemice și hipertensive a fost mai înaltă printre pacienții vârstnici. Studiul Framingham a evidențiat faptul că riscul IIC este de 2 ori mai mare la pacienții cu cardiopatie ischemică și de 3 ori mai mare la pacienții cu semne electrocardiografice de hipertrofie ventriculară stângă [11].

Ponderea HTA și a DZ a fost mai mare la pacienții lotului B, comparativ cu pacienții lotului A (20,8% vs 9,09% și 92,7% vs 63,6% respectiv). Conform datelor bibliografice de specialitate, HTA este depistată la 22-56% dintre tinerii cu AVC ischemic, iar DZ – la 5-17%, date similare celor obținute în studiul nostru [3,6,7,9]. Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat sunt patologii ce se dezvoltă progresiv după vârsta de 35 de ani, complicațiile asociindu-se mai tardiv. Acest fapt ar explica ponderea mai mare a acestora la pacienții vârstnici.

Frecvența stenozei carotidiene a fost mai mică la pacienții tineri comparativ cu cei vârstnici (51,4% vs 72,8%), aceste date corelând cu studiile publicate în literatura de specialitate [3,6,7,9].

Concluzii

Există diferențe statistice semnificative în ceea ce privește factorii de risc pentru ictusul ischemic cerebral la pacienții cu vârsta ≤ 50 ani și > 50 de ani. Astfel, ponderea afecțiunilor cardiace, precum cardiopatia hipertensivă și ischemică, a patologiei carotidiene și HTA a fost mai mare la pacienții vârstnici comparativ cu cei tineri, la care tabagismul și afectarea reumatică a cordului au fost principalii factori de risc. Profilaxia primară și secundară a ictusurilor ischemice cerebrale trebuie să reprezinte o prioritate în practica medicală.

Bibliografie

1. Armitage J., *Cholesterol lowering for the prevention of stroke*, Practical Neurology, 2003, 3, 224–33.
2. Basic Kes V., Zavoreo I., Demarin V., *Etiology and diagnostic work-up in young stroke Patients*, Periodicum Biologorum, 2012, VOL. 114, No 3, 355–9.
3. Chatzikonstantinou A., Wolf M., Hennerici M., *Ischemic stroke in young adults: classification and risk factors*, J Neurol (2012) 259:653–9.
4. Cordonnier C., Leys D., *Stroke*, Practical Neurology, 2008; 8:263–272.
5. Coșciug L. *Particularități clinice, neuroimagistice și neurofiziologice ale hemoragiilor intracerebrale minore. Teză de doctor în medicină*, Chișinău, 2011, 137 p.
6. Ferro J., Massaro A., Mas J.-L., *Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults*, Lancet Neurol 2010; 9: 1085–96.

7. Fromm A., Waje-Andreassen U., Thomassen L., Naess H., *Clinical Study: Comparison between Ischemic Stroke Patients <50 Years and ≥50 Years Admitted to a Single Centre: The Bergen Stroke Study*, Stroke Research and Treatment, 2011, 183256.

8. Gavriluc M., Grumeza A. *Leziunea cerebrală post-ischemică. Efectul condiționării ischemice și postcon condiționării ischemice în identificarea potențialelor strategii pentru tratamentul ictusului cerebral*. Buletinul Academiei

de Științe din Moldova, Științe Medicale, 2009, Vol. 3 (22), p. 19-22.

9. Janssen A., Leeuw F., Janssen M., *Risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in patients under age 50*, J Thromb Thrombolysis (2011) 31:85-91.

10. Protocol Clinic Național. *Accidentul vascular cerebral ischemic*, Chișinău, 2008.

11. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*. Stroke. 1991;22:983-988.

CARACTERISTICA PATTERNULUI RESPIRATOR ÎN DUREREA CRONICĂ NEUROLOGICĂ

Ștepa Valentin¹ – rezident,

Moldovanu Ion^{1 2} – dr. h. în medicină, prof. univ.,

Vovc Victor^{1 2} – dr. h. în medicină, prof. univ.

¹USMF „Nicolae Testemițanu”² Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

Catedra Neurologie

ionmoldovanu@hotmail.com

Rezumat

Durerea cronică produce schimbări în toate sistemele funcționale ale organismului. Respirația fiind una din cele mai sensibile la orice schimbare a homeostaziei. În această lucrare am efectuat un studiu comparativ al caracteristicii patternului respirator la 30 de persoane cu cefalee cronică și 30 de subiecți sănătoși. Pentru evaluarea mișcărilor respiratorii am utilizat metoda manuală validată în cadrul primei etape a acestui studiu pe un lot de 12 subiecți, utilizând pletismografia respiratorie cu inductanță. Rezultatele reflectă o utilizare preferențială a compartimentului toracic în actul respirator la persoanele cu durere cronică.

Cuvinte-cheie: durerea cronică, migrena cronică, cefaleea de tip tensional, patternul respirator, diagnostic manual

Summary: The characteristics of the respiratory pattern in chronic neurological pain

Chronic pain results in changes in all the functions of the body. Respiration being one of the most sensible function when it comes to any changes in homeostasis. A comparative evaluation of the respiratory pattern was performed on 30 patients with chronic headache, and 30 healthy subject. For the evaluation of the respiratory motion, a manual method was validated during the first phase of the study, on a lot of 12 subjects, using the respiratory induction pletysmography. The results suggest a preferential usage of the thoracic compartment in the respiratory act in patients with chronic headache.

Keywords: chronic pain, chronic migraine, tension-type headache, breathing pattern, manual diagnosis

Резюме: Особенность дыхательного паттерна при неврологических хронических болях

Хроническая боль производит изменения во всех системах организма. При этом, дыхательная система является самой чувствительной при любых изменениях гомеостаза. В этом исследовании была проведена работа по изучению дыхательного паттерна у 30 пациенток с хронической головной болью и 30 здоровых женщин. Для оценки дыхательных движений был использован пальпаторный метод, достоверность которого было проверено при помощи плетисмографа на 12 здоровых человек. Результаты обследования доказывают преимущественное привлечение грудного дыхания у пациентов с хронической болью.

Ключевые слова: хроническая боль, хроническая мигрень, головная боль напряжения (ГБН), дыхательный паттерн, мануальный (пальпаторный) диагноз

Introducere

Durerea este un important sistem de alarmă și comunicare, prin care ni se semnalează despre starea și leziunile posibile sau actuale produse în întreg organismul. Este în același timp cea mai frecventă acuză

cu care se prezintă pacienții la medic. [11] Durerea cronică este un sindrom complex ce influențează toate sistemele funcționale ale organismului. Deși, de multe ori absente schimbările organice în durerea cronică, manifestările sferii afective sunt întotdeauna

amplu manifeste la majoritatea pacienților prin anxietate, depresie, somatizare, dizabilitate socială manifestă etc.

Studierea impactului durerii cronice asupra funcțiilor organismului ne va oferi o înțelegere mai amplă a gradului de afectare a pacienților și ne va permite o abordare multidisciplinară și multilaterală a problemei pacienților cu dureri cronice. Patternul respirator este unul din cele mai sensibile funcții ale organismului la schimbările patologice. Odată cu apariția schimbărilor în respirație și, nemijlocit în gradul de oxigenare tisulară, pH etc., dezechilibrul homeostatic al organismului se aprofundează [6]. Multiple studii efectuate cu fMRI au găsit activarea centrelor comune la durere, dispnee și emoții. Amigdala și regiunile insulei corticale sunt doar unele din acestea. Activarea acelorăși centre în diverse condiții face necesară studiarea interconexiunilor clinice ale acestor stări [8].

Scopul și obiectivele

Scopul acestui studiu a fost de a găsi o corelație dintre schimbările patternului respirator și durerea cronică la pacienții cu cefalee cronică de tip tensional și migrena cronică. Pentru aceasta am stabilit următoarele obiective:

1. Validarea unui instrument pentru evaluarea raportului toracoabdominal al mișcării respiratorii (metoda manuală).
2. Evidențierea factorilor ce ar putea modifica patternul respirator la persoanele ce suferă de durere cronică, prin evaluarea fonului psihologic și emoțional al acestora.

Metode și materiale

Studiul a fost constituit din două etape. Prima etapă a avut ca scop validarea metodei manuale de evaluare a mișcărilor respiratorii.

În cadrul primei etape am evaluat 12 subiecți sănătoși.

A doua etapă a inclus 2 grupe de subiecți:

a) Grupul I – 7 pacienți cu cefalee cronică de tip tensional și 23 cu migrenă cronică. Diagnosticul ambelor maladii a fost stabilit conform criteriilor incluse în Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalgice a Societății Internaționale de Cefalee, ediția a II-a, 2004 (International Classification of Headache Disorders of the International Headache Society, 2nd edition, IHS Classification ICD-II). De asemenea s-a luat în considerație și criteriul de cronicizare al cefaleei și migrenei, care este prezența acesteia ≥ 15 zile pe lună, pe o durată de mai mult de 3 luni [7].

b) Grupul II – 30 de subiecți sănătoși. Au fost excluși din lot subiecții ce au acuzat orice tip de durere cu tendința de cronicizare (prezența în 15 zile pe lună, pe parcursul ultimelor 6 luni).

Din ambele loturi au fost excluși subiecții la care s-a depistat: prezența patologiilor pulmonare, cardiace acute și cronice; antecedente patologice și intervenții chirurgicale pe coloana vertebrală; afecțiuni sau intervenții recente pe cutia toracică sau peretele abdominal.

În cadrul studiului efectuat au fost utilizate următoarele metode de cercetare:

Evaluarea mișcărilor respiratorii cu ajutorul metodei manuale (MARM). Înscriserea rezultatelor pe grafic.

MARM-ul este o metodă palpatorie, bazată pe interpretările și estimările examinatorului, a mișcării percepute de mâinile acestuia pe partea posterioară și laterală a porțiunii inferioare a cutiei toracice. Examinatorul poate utiliza MARM-ul și pentru a aprecia alte aspecte ale respirației ca frecvența, ritmicitatea, dar utilitatea de bază a metodei este evaluarea patternului respirator și, distribuția relativă a mișcărilor respiratorii între cutia toracică superioară, inferioară și abdomen [4]. Metoda MARM necesită considerarea mișcărilor respiratorii ca mișcări globale de expansiune (inspir) și contracție (expir) a corpului. În timpul evaluării regiunii inferioare a cutiei toracice, examinatorul își construiește o imagine mentală a mișcărilor respiratorii globale, reprezentate de o linie superioară și una inferioară, ce încep din centrul unui cerc sau a unei elipse, formând imaginea unei arii din pie chart, ceea ce și reprezintă ariile de expansiune. [2]

Cele două linii ale metodei manuale reprezintă o modalitate simplificată de a descrie forma generală în inspirație. Diafragma, abdomenul și mușchii cutiei toracice au o relație tensională optimă. Coordonarea patternului ce constituie respirația eficientă, este cea în care toți mușchii sunt egal implicați. Ceea ce înseamnă că respirația "optimală" este atunci când există o distribuție uniformă a efortului respirator între cele două compartimente funcționale implicate în respirație (porțiunea superioară și inferioară a cutiei toracice și abdomenul). Acest echilibru oferă și cea mai mare flexibilitate sistemului respirator, pentru a răspunde adecvat la schimbările interne sau externe a drive-ului respirator. Respirația eficientă survine, deci, atunci când raportul mișcării cutiei toracice superioare este 50%, iar echilibrul (mișcarea cutiei toracice superioare minus mișcarea porțiunii inferioare) este minim [1, 5].

Reieșind din cele relatate mai sus, mișcarea și patternul respirator a fost evaluat în cadrul studiului cu ajutorul a două valori: procentul de mișcare a cutiei toracice și "echilibrul".

Procedura de evaluare a acestor indici a fost următoarea:

- a) Subiectul stă cu spatele la examinator. Exami-

natorul plasează ambele mâini pe părțile laterale ale porțiunii inferioare a cutiei toracice, așa încât toată suprafața mâinii să stea ferm și confortabil și să nu jeneze mișcările respiratorii ale subiectului. Policele trebuie să fie amplasate paralel cu coloana vertebrală, îndreptate în sus. Mâna trebuie să stea deschisă, cu degetele în evantai, așa încât degetul mic să atingă o poziție aproape orizontală. Degetul patru și cinci trebuie să fie amplasate sub arcul costal, așa încât să simtă cât mai bine expansiunea abdominală.

b) Examinatorul trebuie să evalueze amplitudinea percepută a mișcărilor verticale în raport cu mișcarea laterală. De asemenea, el trebuie să decidă dacă mișcarea este predominant efectuată cu participarea porțiunii superioare a cutiei toracice, sau a celei inferioare, a abdomenului, sau dacă mișcarea este balansată între cele două porțiuni.

c) Utilizarea informației obținute din palpate pentru a determina distanța relativă de la linia orizontală a liniilor superioare și inferioare ale diagramei MARM. Linia superioară se va plasa cu atât mai departe de linia orizontală și, mai aproape de cea verticală, cu cât se percepe mai multă mișcare în sus, a porțiunii superioare a cutiei toracice. Linia inferioară se va afla cu atât mai departe de linia orizontală și, mai aproape de cea verticală, cu cât mișcarea percepută este mai laterală, a porțiunii inferioare a cutiei toracice/abdomen. La final, examinatorul va evalua amplitudinea totală și libertatea de mișcare a cutiei toracice, și va depărta liniile pentru a reprezenta mișcarea generală amplă, sau le va apropia pentru a arăta o mișcare mică [3].

Indicii calculați: Echilibrul = diferența dintre unghiul format de axa orizontală (C) și linia superioară (A) și dintre axa orizontală și linia inferioară (B) (AC-CB). Procentul de mișcare al cutiei toracice = unghiul superior/unghiul total x 100 ($AC/AB \times 100$).

De asemenea la subiecții din lotul cu durere cronică s-a evaluat impactul psihologic al durerii cu ajutorul chestionarului PCS (Pain Catastrophising Scale). La ambele loturi s-a precizat gradul de depresie cu ajutorul Chestionarului Beck, gradul de anxietate cu ajutorul chestionarului Spielberger. S-a efectuat și evaluarea subiecților cu ajutorul scalei de hiperventila Nijmegen.

Primul lot de 12 subiecți a fost supus și examenului cu pletismografie respiratorie cu inductanță. Pentru înregistrare a fost utilizat aparatul "Visuresp". PRI este acceptată pe larg ca o metodă neinvazivă ce permite a efectua măsurări respiratorii calitative și cantitative.

Rezultate

Prima etapă a fost efectuată în cadrul catedrei de Biofizică și Fiziologie umană. Aceasta a presupus evaluarea a 12 subiecți cu ajutorul Pletismografiei Respiratorii cu Inductanță și a metodei manuale de evaluare a mișcărilor respiratorii.

Înregistrarea s-a efectuat timp de 4 minute cu ajutorul aparatului "Visuresp". În timpul înregistrării, subiecții au fost rugați să respire liniștit, să nu vorbească și să evite mișcările suplimentare. Primul minut nu a fost luat în considerație pentru a exclude artefactele obținute de la mișcările de aplicare și acomodare a subiecților la jacheta aparatului. După înregistrare fișierele au fost salvate și analizate cu ajutorul programului "Visuresp 3.2". Din totalitatea ciclurilor respiratorii s-au exclus cele ce conțineau artefacte rezultate din mișcările suplimentare efectuate de subiecți, vorbire, sau inspiruri adânci, oftat. Din valorile ciclurilor rămase s-a calculat media mișcărilor toracice și abdominale și, indicele de mișcare al cutiei toracice după următoarea formulă: mișcările cutiei toracice / (mișcările toracice + abdominale) x 100.

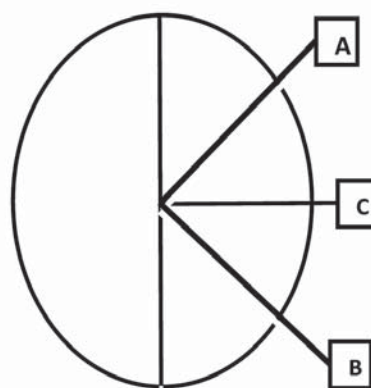


Fig. 1. Evaluarea manuală a mișcărilor respiratorii și graficul de evaluare

Tabelul 1

Rezultatele validării metodei manuale

	<i>Pletismografie respiratorie cu inductanță</i>	<i>Evaluarea manuală a mișcărilor respiratorii</i>	<i>Valoarea p</i>	<i>Coeficientul Pearson</i>
Indice mediu	48,52% ± 3,13	46,07% ± 2,93	>0,05	0,83

Din rezultatele obținute s-a calculat valoarea medie pentru toți subiecții. Rezultatul a fost de 48,52% ± 3,13. După această înregistrare, mișcarea respiratorie a fost evaluată cu ajutorul metodei manuale. Indicele calculat a fost %CT (AC/ABx100). Valoarea medie obținută a fost de 46,07% ± 2,93.

Indicele de corelație Pearson calculat pentru cele două evaluări a fost de 0,83. Ceea ce indică prezența unei corelații puternice. Valoarea p a fost > 0,05.

În cadrul studiului am mai examinat 30 de subiecți cu durere cronică și 30 de subiecți sănătoși, cu ajutorul metodei manuale de evaluare a mișcărilor respiratorii.

Tabelul 2

Evaluarea comparativă a mișcărilor respiratorii (*p<0,01)

<i>Indice mediu</i>	<i>Lot cu durere cronică</i>	<i>Lot sănătoși</i>
Unghiul (AC)*	26,61 ± 3,55	23,04 ± 2,65
Unghiul (CB)	31,04 ± 2,80	32,14 ± 2,89
Volumul (AB)*	57,65 ± 3,43	55,18 ± 3,06
Echilibrul (AC-CB)*	- 4,43 ± 5,40	- 9,11 ± 4,62
% CT (AC/ABx100)*	46,06 ± 4,79	41,76 ± 4,19

Rezultatele obținute denotă o predominare a mișcărilor cutiei toracice la pacienții cu durere cronică, comparativ cu lotul de subiecți sănătoși.

Tabelul 3

Caracteristica comparativă a pacienților cu durere cronică după scorul PCS (*p<0,01, **p<0,05)

<i>Indice</i>	<i>Scor < 26 (n=11)</i>	<i>Scor ≥ 26 (n=19)</i>
Chestionarul Beck**	9,14 ± 4,61	15,63 ± 7,59
Anxietatea reactivă	35,60 ± 3,26	40,09 ± 10,48
Anxietatea de personalitate	49,40 ± 3,38	55,45 ± 9,85
Scorul Nijmegen*	19,14 ± 5,84	31,44 ± 11,81
Mișcarea toracică**	24,43 ± 3,33	27,56 ± 3,11
Mișcarea abdominală	31,29 ± 2,55	30,94 ± 2,82
Volumul total	55,71 ± 4,83	58,50 ± 2,03
Echilibrul	- 6,86 ± 3,44	- 3,38 ± 5,57
Mișcarea %CT**	43,73 ± 3,43	47,08 ± 4,79

Valoarea medie a amplitudinii mișcării compartimentului inferior/abdominal în respirație nu este cu

mult mai mare la subiecții sănătoși. Creșterea totală a volumului total al mișcărilor la pacientele cu durere cronică, ne permite să concluzionăm că la lotul II creșterea amplitudinii mișcărilor respiratorii se datorează în mare parte creșterii aportului compartimentului toracic, cu tendință spre hiperventilație. Echilibrul între cele două compartimente a avut în medie o deviere mai mare spre utilizarea mișcărilor componente abdominale la subiecții sănătoși.

Subiecții din lotul cu durere cronică au completat și chestionarul Pain Catastrophizing Scale. Acesta are menirea de a evalua gradul de afectare psihologică și dizabilitare a pacientului de către durere. Acesta evaluează și atitudinea pesimistă a pacientului, îngrijorarea și frica în ceea ce privește durerea. În ghidul elaborat de autor, scorurile sunt divizate în < 26, și ≥ 26. După divizarea pacienților în dependență de scorul obținut pe scala PCS, am evidențiat câteva diferențe semnificative la unii indici. Pacienții ce au obținut un scor mai mic de 26 de puncte, au obținut și scoruri mai mici pe scala depresiei și a anxietății reactive și de personalitate. Scorul de hiperventilație, calculat cu ajutorul testului Nijmegen, a avut o valoare medie mai mare la pacienții afectați mai puternic de durere. La analiza amplitudinii mișcărilor respiratorii observăm o creștere statistic veridică a utilizării compartimentului toracic în actul de respirație la subiecții cu DC ce au avut un scor PCS mai mare de 26.

Mișcarea compartimentului abdominal denotă o ușoară scădere, practic nesemnificativă.

Discuții

În cadrul primei etape a studiului am studiat corelația dintre metoda manuală de evaluare a mișcărilor respiratorii și Pletismografia Respiratorie cu Inductanță. Aceasta a avut ca scop validarea metodei manuale ca instrument veridic în aprecierea raportului dintre mișcările compartimentului superior al cutiei toracice și a celui abdominal.

Valorile medii ale rapoartelor obținute au fost de 48,52% ± 3,13 participarea porțiunii superioare a cutiei toracice în actul respirator, cu ajutorul Pletismografiei, și de 46,07% ± 2,93 la evaluarea cu ajutorul metodei manuale. Valoarea p a fost > 0,05, iar indicele de corelație Pearson a fost de 0,83, ceea ce indică prezența unei corelații puternice și veridice. Aceste rezultate ne-au permis să considerăm metoda manuală ca una adecvată pentru folosire în studiul caracteristicii patternului respirator la pacienții cu durere cronică.

Rezultatele obținute la comparația mișcărilor respiratorii dintre cele două loturi au arătat diferențe semnificative și veridic statistice. Acestea indică o participare toracică mai amplă în actul respirator, la pacienții cu DC, comparativ cu subiecții sănătoși. Acest fapt poate fi legat de o tendință de hiperventilație la aceștia. Această concluzie fiind susținută și de rezultatele scalei de hiperventilație Nijmegen (18 subiecți din lotul cu DC obținând un scor echivalent prezenței sindromului de hiperventilație, față de doar 5 din lotul persoanelor sănătoase). La concluzii similare au ajuns și cercetătorii Frank H. Wilhelm, Richard Gevirtz și Walton T. Roth (2001) într-un studiu amplu al factorilor determinanți ai patternului respirator [9].

În urma evaluării lotului de pacienți cu DC în dependență de scorul obținut pe scala PCS (dizabilitate provocată de durere), am obținut diferențe statistice semnificative și la fel de importante la comparația raportului de participare al compartimentului toracic în actul de respirație ($43,73 \pm 3,43$ la pacienții cu un scor mai mic de 26 și de $47,08 \pm 4,79$ la cei cu un scor ≥ 26 , valoare p fiind $< 0,05$).

Studiul comparativ al acestor grupe de pacienți, în dependență de gradul de afectare al acestora de către durere ne permit a concluziona că odată cu agravarea impactului durerii asupra pacientului, se agravează și dereglările produse de aceasta în funcția respiratorie. Există o interdependență între dizabilitate, frică și pesimismul pacientului față de durere, și afectarea funcției respiratorii a pacientului.

Concluzii

Metoda manuală de evaluare a mișcărilor respiratorii a fost validată cu ajutorul aparatului "Visuresp" și a arătat un grad de corelație înalt. Acest lucru ne-a permis să o considerăm o metodă obiectivă de evaluare a patternului respirator

Pacienții cu durere cronică au avut o valoare medie mai mare a raportului de utilizare a compartimentului toracic superior în actul respirator. Această valoare a fost de asemenea mai mare la pacienții ce au avut un grad de dizabilitate mai mare din cauza durerii.

Subiecții din lotul cu durere cronică au manifestat un grad de depresie și anxietate reactivă și de personalitate mai înalt decât subiecții din lotul de control.

Rezultatele obținute prezintă o caracteristică multilaterală a dereglărilor respiratorii și psihoemoționale ale pacienților cu durere cronică, iar concluziile ar trebui luate în calcul interacțiunii clinice cu aceștia.

Bibliografie

1. Courtney R. *Dysfunctional breathing: its parameters, measurement and relevance*. A thesis submitted in fulfilment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy, 2011, p. 300.
2. Courtney R., Dixhoorn J. v., Cohen M. *Evaluation of breathing pattern: Comparison of a manual assessment of respiratory motion (MARM) and respiratory induction plethysmography*. // Applied Psychophysiology and Biofeedback, 2008, Vol. 33, p. 91-100.
3. Courtney R., Reece J. *Comparison of the Manual Assessment of Respiratory Motion (MARM) and the Hi Lo Breathing Assessment in determining a simulated breathing pattern*. // International Journal of Osteopathic Medicine, 2009, Vol. 12, p. 86-91.
4. Dixhoorn J. V. *A method for assessment of one dimension of dysfunctional breathing: distribution of breathing movement*. // Biological Psychology, 2004, Vol. 67, p. 415-416.
5. Dixhoorn J.V. *Hyperventilation and Dysfunctional Breathing*. // Biol. Psychol, 1997, Vol. 46, p. 90-91.
6. Guz A. *Brain, breathing and breathlessness*. // Respir Physiology, 1997, Vol. 109, p. 197-204.
7. *Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition*. // Cephalgia, 2004, Vol. 24, Supl. 1, p. 9-160.
8. Leupoldt A.V., Sommer T., Kegat S., Baumann H. J., Klose H., Dahme B., Büchel C. *Dyspnea and pain share emotion-related brain*. // Neuroimage, 2009, Vol. 48, p. 200-206.
9. Wilhelm F. H., Gevirtz R., Roth W. T. *Respiratory Dysregulation in Anxiety, Functional Cardiac, and Pain Disorders. Assessment, Phenomenology and Treatment*. // Behavior Modification, 2001, Vol. 25, № 4, p. 513-545.

STAREA MODIFICATĂ A CONȘTIINȚEI INDUSĂ DE HIPERVENTILAȚIA VOLUNTARĂ. STUDIU PILOT

Cojocaru Nina¹ – rezident,

Moldovanu Ion^{1,2} – dr. hab. în medicină, prof. univ.,

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

²Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

ionmoldovanu@hotmail.com

Rezumat

S-a studiat starea modificată de conștiință indusă de hiperventilația voluntară la 15 persoane sănătoase. A fost adaptată și validată o metodă clinică (chestionarul lui R.J. Pekala), utilizată la nivel internațional pentru cercetarea structurilor fenomenologiei conștiinței. Prin intermediul psigramei a fost reprezentată varianța în comun a celor 12 dimensiuni ale fenomenologiei conștiinței în timpul hiperventilației și s-a evaluat sensul și mărimea acestei asocieri. Metoda menționată poate fi un instrument eficient de analiză a structurilor fenomenologice ale conștiinței atât pentru cercetări științifice cât și pentru scopuri clinice.

Cuvinte-cheie: conștiința, starea modificată de conștiință, hiperventilația, psigrama

Summary: Altered state of consciousness induced by voluntary hyperventilation. Pilot study

He studied altered states of consciousness induced by voluntary hyperventilation in 15 healthy individuals. It was adapted and validated a clinical method (questionnaire by R.J. Pekala) used internationally for research of the phenomenology structures of consciousness. Using the method of psygrams it was presented the common variance of the 12 dimensions of phenomenological consciousness during hyperventilation and evaluates the meaning and extent of this association. Mentioned method can be an effective tool for analysis of phenomenological structures of consciousness for both scientific research and clinical purposes.

Summary: consciousness, altered state of consciousness, hyperventilation, psygrama

Резюме: Измененные состояния сознания вызванные произвольной гипервентиляцией у здоровых добровольцев. Пилотное исследование

Было исследовано измененное состояние сознания, вызванное произвольной гипервентиляцией у 15 здоровых добровольцев. Было адаптировано и валидизированы клинические методы (вопросник R.J. Pekala), который применяется для исследования структуры феноменологии сознания. Путем «псиграммы» была просчитана общая дисперсия 12 переменных, составляющие феноменологическую структуру сознания при гипервентиляции оценена значение и силу полученных корреляций. Упомянутый метод может быть эффективным инструментом для анализа феноменологической структуры сознания как для научных исследований так и для клинических целей.

Ключевые слова: сознание, изменённое состояние сознания, гипервентиляция, псиграмма

Introducere

Stările modificate ale conștiinței (SMC), ca parte a repertoriului experiențial general și comportamental au o istorie îndelungată și au fost pe larg acceptate odată cu explorarea „expansiunii” conștiinței, meditației și practicilor mistice [2,3]. Cercetările numeroase în psihologia cognitivă, în cadrul problematicii „inteligența emoțională”, precum și în alte modele de conștiință modificată se bazează pe chestionare și au fost eficiente în delimitarea subiectivă a diferitelor SMC [8,10]. Important este faptul că SMC pot reorienta profund identitatea unui individ, atitudinea emoțională, simțul bunăstării și scopului în viață [9]. Problema SMC a suscitat în ultimii ani un interes tot mai profund al cercetătorilor din domeniul neuroștiințelor [3,10], mai ales, în compartimentul neurologi-

ei funcționale [5,6]. În acest context respirația joacă un rol central. Conform lui S.Groff [4] respirația „a fost manipulată prin tehnici care duc la hipocapnie, cum ar fi dansurile rituale, șamanismul, respirația holotropă”, ceea ce duce la apariția SMC [5]. Hiperventilația involuntară de multe ori însoțește munca fizică grea, tensiunea emoțională de lungă durată (stresul cronic) și efortul mental prelungit [10], iar la o parte din populație apare așa-numitul „sindrom de hiperventilație” (sau „sindrom disfuncțional respirator”), care prezintă o problemă clinică importantă în manifestările neuro-vegetative [11].

În perioada experiențelor religioase profunde (meditației, rugăciunii) activitatea creierului suferă schimbări specifice - unele zone ale creierului își micșorează activitatea, iar altele, din contra, rapid se

activează [6]. În rezultatul cercetării creierului subiecților cu ajutorul SPECT, care în decurs de o oră meditau intens, s-a descoperit o activitate înaltă a creierului în zona ce reglează atenția (lobul frontal), care, în mod natural, impunea o anumită concentrație în timpul meditației. Cu toate acestea, în această stare, partea supero-posterioară a lobului parietal a creierului a fost mult mai puțin activă, decât atunci când subiecții pur și simplu stăteau și se odihneau [7]. Autorul a concluzionat că anume această regiune a creierului constituie „frontiera” mentală dintre creier și lumea fizică.

Proba cu hiperventilație voluntară este bine cunoscută și se folosește pe larg în investigații cu scop diagnostic (EEG, ECG ș.a.). Ea este în același timp cea mai accesibilă modalitate de a provoca modificarea conștiinței și poate fi utilizată pentru cercetări științifice dar și pentru diverse tratamente psihoterapice.

Scopul studiului

Scopul acestei lucrări constă în utilizarea și adaptarea unei metode clinice pentru evaluarea structurii fenomenologice a stării modificate de conștiință, în dusă de testul cu hiperventilație voluntară.

Material și metode de cercetare

Studiul a fost efectuat pe 15 voluntari (7 – de gen feminin și 8 - masculin) cu vârsta cuprinsă între 22 și 25 de ani.

Voluntarii au fost selectați ținând cont de următoarele contraindicații: boli cronice decompensate, în primul rând cardiovasculare, stări psihotice, epilepsie, glaucom, sarcină, osteoporoză, intervenții chirurgicale și traumatisme recente, boli infecțioase acute, tabagismul. Subiecții supuși cercetării erau preveniți să nu consume alcool, medicamente psihotrope, substanțe psiho-stimulante, cafeină, beta-blocante, eventual droguri, inclusiv medicamente ce conțineau codeină - cu cel puțin o săptămână înainte de experiment.

După 5 minute de relaxare cu ochii închiși în decubit dorsal ei au completat chestionarul PCI (*Phenomenology Consciousness Inventory* – Inventarul Fenomenologiei Conștiinței) elaborat de R. J. Pekala [8]. Apoi, aceeași subiecți au efectuat proba de hiperventilație timp de 4 minute, în decubit dorsal, cu ochii închiși în absența oricărui alt stimul (în liniște). După această probă ei au completat din nou chestionarul PCI.

Chestionarul PCI este alcătuit din 53 de întrebări, care la rândul lor sunt structurate în 12 dimensiuni și 14 subdimensiuni. Pentru evaluarea puterii de asociere și direcția legăturii liniare dintre cele 12 dimensiuni (structuri, variabile) ale conștiinței și anume *afectul pozitiv, afectul negativ, experiențele modificate (ale imaginii corporale, a scurgerii timpului etc.), imagini (vizuale), modificarea atenției, conștiința de*

sine, perceperea stării de conștiință modificată, dialogul intern, raționalitatea, control volițional, memoria și starea de excitare - a fost calculat coeficientul de corelație Pearson. Corelația Pearson (r) cuantifică puterea și direcția legăturii liniare dintre două variabile, dar nu și mărimea asocierii. De aceea s-a evaluat mărimea acestei asocieri cu ajutorul coeficientului de determinare (r^2). Pentru construcția psigramei (vezi fig.) s-au exprimat valorile lui r^2 în %, astfel încât fiecare 5% reprezintă o linie. Numărul de linii ce asociază două dimensiuni reprezintă varianța în comun a acestora. Astfel, această psigramă demonstrează reprezentarea grafică cea mai evidentă a legăturilor dintre dimensiunile fenomenologiei conștiinței [8].

Rezultatele aprecierii calitative ale parametrilor studiați au fost supuse analizei statistice după scala Likert - scală de tip ordinal ce duce la informații de natură neparametrică [8].

Rezultate obținute

Pentru generalizarea rezultatelor și reprezentarea grafică s-a efectuat, în primul rând, analiza dimensiunilor. Așadar, în timpul hiperventilației în plan mental se observă: o răceală afectivă, scăderea până la abolire a experiențelor modificate, a imaginației, a conștiinței de sine, a dialogului intern și a memoriei ceea ce demonstrează diminuarea funcției creativ-proiective a conștiinței; mărirea nivelului de atenție și excitație; variații semnificative ale stărilor modificate de conștiință și ale rațiunii.

Astfel, în timpul probei de hiperventilație se evidențiază diverse tipuri de legături:

- o legătură puternică, directă între următoarele dimensiuni ale fenomenologiei conștiinței: conștiința de sine și memorie, rațiune și control volițional, rațiune și memorie, control volițional și memorie;
- o legătură puternică, dar indirectă între următoarele dimensiuni ale fenomenologiei conștiinței: imagini vizuale și rațiune, imagini vizuale și control volițional, imagini vizuale și memorie;
- o asociere medie, directă între dimensiunile: stare pozitivă și stare alterată, stare negativă și stare alterată, stare negativă și conștiința de sine, stare negativă și stările modificate ale conștiinței, stare negativă și activitate, atenție și rațiune, atenție și control volițional, atenție și memorie, atenție și activitate, conștiința de sine și stările modificate ale conștiinței, conștiința de sine și rațiune, conștiința de sine și control volițional, conștiința de sine și activitate, stare modificată de conștiință și rațiune, stare modificată de conștiință și control volițional, stare modificată de conștiință și memorie;
- o asociere medie, dar indirectă între dimensiunile: stare pozitivă și atenție, stare alterată și atenție, imagini vizuale și atenție, imagini vizuale și conști-

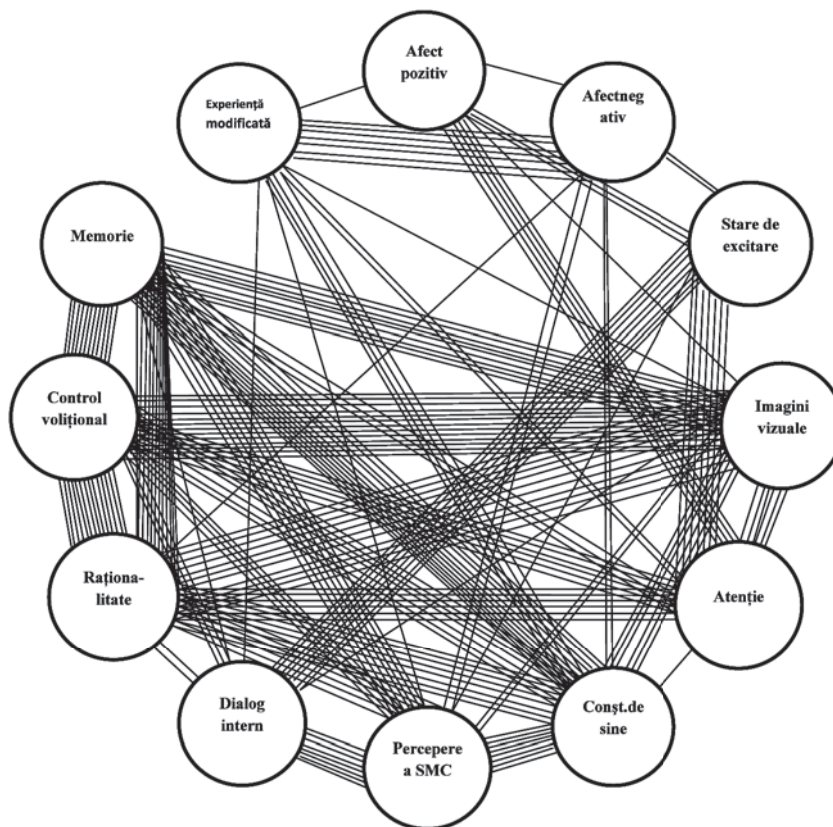


Fig. Psigrama fenomenologiei conștiinței în hiperventilație voluntară

ința de sine, imagini vizuale și stările modificate ale conștiinței, stare modificată de conștiință și dialog intern, dialog intern și rațiune, dialog intern și control volițional.

Discuții

Problema SMC este una de mare perspectivă în cercetările moderne [3]. Anumite abordări conceptuale cu aplicabilitate clinică prezintă o provocare în domeniul neurologiei [5,6]. Acest studiu-pilot consacrat inducerii „măsurării” structurii fenomenologice a SMC este efectuat pentru prima dată și se vrea dezvoltat în continuare atât în aspect teoretic, cât și clinic.

Se poate lua în considerare SMC în cercetările psihosomatice și psihofiziologice este, după părerea noastră [5], un imperativ necesar pentru cercetările moderne. Nu poate fi ignorată SMC și efectuată analiza doar a variabilelor psihice (afective și/sau cognitive) fără ca o dimensiune atât de esențială, a SMC, să fie omisă. Subiectul uman trăiește anumite transe „minore” pe care prost le conștientizează, iar la unele persoane aceste SMC se întâlnesc destul de des, după cum au arătat și cercetările efectuate la voluntarii sănătoși [1]. Faptul că reacțiile psihofiziologice la stres sau în cadrul altor stări afective (anxietate, depresie etc.) pot decurge altfel, atunci când este prezentă o SMC [5] cer a fi luate în calcul.

E necesar de menționat, că SMC prezintă o problemă insuficient studiată, mai ales cele induse de hiperventilația voluntară. Rezultatele studiului nostru ne-au permis scoaterea în evidență a celor 12 structuri ale conștiinței și locul lor în rețeaua corelațiilor dintre respectivele structuri fenomenologice ale SMC, astfel, făcând posibilă o evaluare calitativă a acestora. E necesar de subliniat faptul că după 4 minute de hiperventilație voluntară se aflau de fapt la „frontieră” dintre starea obișnuită de conștiință și SMC. De aceea în următoarele cercetări se va utiliza testul cu hiperventilație de durată mai mare (10-20 de minute). Totuși, rezultatele obținute demonstrează cert, că utilizarea metodei cu durată destul de scurtă (4 min) poate fi un eventual test diagnostic cu aplicabilitate practică în clinică pentru aprecierea psihofiziologică a unor parametri a funcției cerebrale în diferite maladii.

Concluzii

1) Hiperventilația induce schimbări perceptibile în structura conștiinței subiecților sănătoși, manifestate prin prezența asocierilor puternice directe sau indirecte între dimensiunile (structurile) conștiinței.

2) Testul utilizat este fiabil pentru cercetarea efectuată cu utilizarea hiperventilației ca metodă de inducere a stărilor modificate de conștiință.

3) Cercetarea efectuată sugerează necesitate utilizării probii de hiperventilație de durată mai mare.

Bibliografie

1. Bratan A. *Transa minoră (stări modificate de conştiinţă insuficient conştientizate) în populaţia studenţească*. Teză de licenţă, 2013, 63 p.
2. Cojocaru N. *Stări ale conştiinţei (transa) în aspect neurologic şi neuroimagic. Studiu teoretic cu exemple clinice. Rolul hiperventilaţiei*. Teză de licenţă, 2013, 58 p.
3. Cvetkovic D., Cosic I. (Editors). *States of Consciousness. Experimental Insights into Meditation, Waking, Sleep and Dreams*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011.
4. Groff S. *Holotropic Breathwork: A New Approach to Self-Exploration and Therapy*. Farmington Hills, MI: Gale Group, 2010.
5. Moldovanu I., Vovc V. „Resetarea” psihofiziologică supranormală – fenomen indus de starea modificată de conştiinţă: o nouă ipoteză a neurologiei funcţionale. // *Materialele Congresului VII al fiziologilor din Republica Moldova*. 2013. p. 115-128.
6. Moldovanu I., Vovc V. (2013). *O nouă dimensiune conceptuală a neurologiei funcţionale: stările modificate de conştiinţă*. (Vezi acest articol în numărul prezent al revistei).
7. Newberg A.B. *Religious and mystical States: A Neuropsychological Substrate*.// *Zygon*. 1993. №28, p.177-200.
8. Pekala R.J. *Quantifying Consciousness: An Empirical Approach*.// Plenum Press. New York. 1991.
9. Shalit R., Rapoport E. *Efficiency of Psychotherapy involving Altered States of Consciousness*. 2011.- <http://www.eabp.org/docs/Shalit Consciousness.pdf>
10. Vaitl D., Gruzelier J., Jamieson G. A. et al. *Psychobiology of Altered States of Consciousness*.// *Psychological Bulletin*. 2005. № 131(1). P. 98-127.
11. Молдовну И.В. *Гипервентиляционный синдром и другие нарушения дыхательной системы*. В кн: «Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Руководство для врачей». 4-е издание. Под ред. В.Л.Голубева. Москва, 2010, с.166 – 190.

ACTUALITĂŢI ÎN DIAGNOSTICUL ŞI TERAPIA INTENSIVĂ A COMELOR DIABETICE

Cojocaru Victor¹ – dr. hab. în medicină, profesor universitar,
Cojocaru Doriana¹ – dr. în medicină, conferenţiar universitar,
Vaculin Nicolae² – medic ATI,
USMF „Nicolae Testemiţanu”¹,
Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie²

e-mail: cojocaruv@mail.ru

Rezumat

Diabetul este amintit în papirusurile antice ca o boală misterioasă, nu este deloc frecventă la om, dar oribilă şi înfricoşătoare. Complicaţiile diabetului zaharat afectează anual 4 mln. de persoane, iar numărul de decese din cauza diabetului zaharat se estimează la aproximativ 800.000. La fiecare 10 secunde o persoană moare din cauze legate de diabetul zaharat, iar doi oameni se îmbolnăvesc de diabetul zaharat. Durata de supravieţuire a pacienţilor diabetici continuă să fie de 10 ori mai mică decât a persoanelor nediatectice. Sumele alocate îngrijirii bolnavilor de diabet reprezintă între 2,5% şi 15% din bugetele anuale de sănătate ale multor ţări. Pacienţii cu DZ şi cu alterarea stării de conştiinţă impun internarea lor în unităţile de terapie intensivă unde trebuie monitorizaţi cardiovascular (inclusiv invaziv) şi respirator, necesitând investigaţii paraclinice complexe. Comele hiperglicemice prezintă un polimorfism patofiziologic; în declanşarea lor, factorii determinanţi majori sunt acidoza, hipocapnia, vasospasmul şi hipoxia cerebrală.

Cuvinte-cheie: diabet, complicaţii, investigaţii complexe, terapie intensivă

Summary: News in diagnosis and intensive therapy in diabetic coma

Diabetes is mentioned in ancient papyri as a mysterious disease, which is not uncommon in humans, but horrible and frightening. The complications of diabetes affect annually 4 million people; however the number of deaths due to diabetes is estimated at around 800,000. Every 10 seconds a person dies from causes related to diabetes, and two people fall ill with diabetes. Term Survival of diabetic patients continues to be 10 times lower than non-diabetic individuals. The amounts allocated to take care of diabetes patients are between 2.5% and 15% of annual health budgets of many countries. Patients with diabetes and alterations in their consciousness are requiring the inpatient to intensive care units where should be monitored cardiovascular (including invasive) and respiratory, also are requiring complex laboratory investigations. Hyperglycaemic comas represent a pathophysiological polymorphism, in the onset, major determinants factors are acidosis, hypocapnia, vasospasm and cerebral hypoxia.

Keywords: diabetes, complications, complex investigations, intensive care

Rezюме: Новости в диагностике и интенсивной терапии диабетической комы

Диабет упоминается в древних папирусах, как загадочная болезнь, что редкость у людей, но ужасный и пугающий. От осложнений диабета страдают ежегодно 4 миллиона человек, однако число смертей в связи с диабетом, оценивается примерно в 800 000. Каждые 10 секунд умирает человек от причин, связанных с диабетом, и два человека заболевают диабетом. Период выживания больных сахарным диабетом продолжает быть в 10 раз ниже, чем, не страдающих диабетом лиц. Суммы, выделяемые, чтобы заботиться о больных сахарным диабетом составляет от 2,5% до 15% годового бюджета здравоохранения многих стран. Пациенты с сахарным диабетом и нарушением сознания требуют их госпитализации в отделение интенсивной терапии с мониторингом сердечно-сосудистой (включая инвазивные) и дыхательной системой, требующих сложных лабораторных исследований. Гипергликемическая кома её патофизиологический полиморфизм, в их начале, является основными детерминантами ацидоза, гипокпапнии, вазоспазмом и гипоксии сосудов головного мозга.

Ключевые слова: диабет, осложнения, комплексные исследования, интенсивная терапия

Introducere. Diabetul este amintit ca boală în papyrusul Elbers, găsit în delta Nilului, în urmă cu aproximativ 3500 de ani, în care se vorbește de remedii vegetale utilizate împotriva excesului de urină. Primul care folosește termenul de „diabet” ($\delta\tau\alpha\beta\alpha\tau\nu\omega$ = a trece, a traversa), este Araeteus din Capadochia (81-138 d.Chr.): „Diabetul este o boală misterioasă, nu este deloc frecventă la om, dar oribilă și înfiorătoare, de la care înțepenește trupul și sufletul, transformându-se în urină. Bolnavul încontinuu urinează și acest torent este ca dintr-o țeavă deschisă. Viața lor este scurtă, fără bucurii și plină de suferință, cu sete chinuitoare, dorință de a bea apă fără limite, iar cantitatea de urină eliminată nu corespunde apei băute, depășind-o. Acestor oameni nu le poți impune să bea și să urineze mai puțin. Dacă un timp scurt se rețin de a bea apă, la ei se usucă în gură iar corpul se deshidratează, organele interne ard, apar vărsăturile, spaima senzației de sete chinuitoare, stare urmată de comă și moarte [1]”.

Federația mondială a Diabetului afirmă că complicațiile diabetului zaharat afectează anual 4 mln. de persoane, iar numărul de decese din cauza diabetului zaharat se estimează la aproximativ 800.000. La fiecare 10 secunde o persoană moare din cauza diabetului zaharat, iar doi oameni se îmbolnăvesc de diabet zaharat. Durata de supraviețuire a pacienților diabetici continuă să fie de 10 ori mai mică decât a persoanelor nediabetice. Sumele alocate îngrijirii bolnavilor de diabet reprezintă între 2,5% și 15% din bugetele anuale de sănătate ale multor țări [1,2].

Coma diabetică este cea mai frecventă printre complicațiile acute ale diabetului zaharat. Această stare este caracterizată de o mortalitate înaltă, care în centrele nespecializate ajunge până la 10-15% [3].

Este cunoscut că, coma este o stare patologică însoțită nu numai de abolirea acută a conștienței și deficit neurologic, dar și asociată cu alterări ale funcțiilor vegetative și tulburări în homeostază. Starea de comă se declanșează prin leziunea substanței reticulare ascendente activatoare a trunchiului cerebral sau

prin leziune difuză și bilaterală a scoarței cerebrale. În comele metabolice sunt prezente leziuni globale ale creierului: atât leziuni tronculare (SRAA), cât și corticale. Coma de origine metabolică este cauzată prin întreruperea sau diminuarea severă a fluxului componentelor substratului energetic (hipoxie, hipoglicemie) sau prin alterarea activităților neurofiziologice ale structurilor neuronale (intoxicație cu medicamente sau droguri, endotoxine, anestezie sau epilepsie) [2,4].

Creierul este dependent de fluxul sanguin cerebral continuu, de oxigen și de glucoză. Fluxul sanguin cerebral este de aproximativ 75 ml per 100 g/min în substanța cenușie și 30 ml per 100 g/min în substanța albă (media = 55 ml per 100 g/min); consumul de oxigen este de 5 mg/per 100 g/min. Rezervele de glucoză ale creierului asigură energie pentru aproximativ 2 min., după ce fluxul sanguin este întrerupt, iar conștiența se pierde în decurs de 8-10 sec. Când se instalează hipoxia simultan cu ischemia, glucoza din rezerve se consumă mult mai repede. Când media fluxului sanguin cerebral este sub 25 ml/per 100 g/min, electroencefalografia este difuz încetinită (tipic pentru encefalopatiile metabolice) și la 15 ml/per 100 g/min activitatea electrică a creierului încetează. Dacă toate celelalte condiții, cum ar fi temperatura și oxigenarea arterială, rămân normale, fluxul sanguin cerebral mai mic de 10 ml/per 100 g/min duce la afectarea ireversibilă a creierului. Rapiditatea extinderii și durata ischemiei sunt, de asemenea, determinanți majori ai afectării ireversibile [5,6].

Complicațiile acute diabetice cu afectarea stării de conștiență pot fi caracterizate prin hiperglicemie (deficit de insulină sau modul în care organismul utilizează insulina este deficitar) sau prin hipoglicemie (surplus de insulină). Comele hiperglicemice în dependență de mecanismul afectării conștienței sunt repartizate în come cetoacidotice, come diabetice hiperosmolare și come mixte (diabetice cu acidoză lactică) [7].

Coma diabetică cetoacidotică. În cetoacidoză,

pe fundalul insuficienței de insulină și activării hormonilor de contrareglare (glucagon, ACTH, GH, cortizol, catecolamine), are loc activarea lipolizei cu degradarea trigliceridelor și creșterea nivelului de acizi grași în plasmă, iar degradarea crescută a proteinelor crește nivelul de aminoacizi în plasmă. Aceste două fenomene favorizează hipergluconeogeneza, iar pe fundalul glucogenezei accelerate (în aceste condiții ficatul eliberează glucoză de 2-4 ori mai mult, sintetizând până la 1000 g noctemiral) și diminuării glicolizei, cauzate de surplusul hormonilor antiinsulinici, are loc o creștere semnificativă a hiperglicemiei. Lipoliza crescută generează producerea corpilor cetonici (acidul acetoacetic, acidul betahidroxibutiric și acetona) cu diminuarea potențialului alcalin și inducerea unei acidoze severe. Coma diabetică cetoacidotică este o stare extrem de gravă, considerată o adevărată “furtună metabolică”. În absența unui tratament intensiv competent survine decesul pacientului [2,8,9].

Pacienții în comă diabetică cetoacidotică au un aspect general modificat, inert, flasc, cu fața palidă, cu extremități reci, limbă prăjită, cu tegumente uscate, cu pliu persistent, globi oculari hipotoni, tahicardie, tendință la hipotensiune arterială, oligurie, respirație Kussmaul, grețuri, vărsături, dureri abdominale intense și chiar apărare musculară (“pseudoabdomen acut”), astenie accentuată, scădere a tonusului muscular, dezorientare și somnolență.

Tratamentul cetoacidozei severe este strict individualizat și cuprinde: asistență medicală de urgență, corectarea tulburărilor metabolice, în special a hiperglicemiei (insulinoterapia); corectarea tulburărilor hidroelectrolitice, tratamentul colapsului și deshidratării, combaterea hipotasiemiei, corectarea tulburărilor acidobazice, tratamentul factorului infecțios și/sau bolilor asociate care au provocat coma diabetică [8,10].

Coma diabetică hiperosmolară. Aceasta apare la pacienți în vârstă, cu DZ tip 2 în majoritatea cazurilor, nediagnosticat până la acest episod acut și implică intervenția unor factori precipitanți, cum ar fi infecțiile diverse sau infarctul miocardic acut. Pacienții prezintă tabloul clinic specific unei deshidratări importante fără acidoză (respirația Kussmaul lipsește) și fără prezența corpilor cetonici în urină. Se definește prin următoarele elemente: a) glicemie >600 mg%; b) osmolaritate a serului >350 mOsm/L; c) bicarbonat seric >15 mmol/L; d) pH >7,30; e) cetonurie absentă; f) deprimare moderată sau severă a conștienței (comă clinică). Prognosticul este foarte grav, decesul intervenind în peste 50% dintre cazuri. Terapia intensivă are aceleași măsuri ca și în coma diabetică cetoacidotică, dar fără administrarea bicarbonaților [11,12].

Coma mixtă (diabetică cu acidoză lactică). Caracteristică acestei come este *acidoza cumulativă*, supraadăugându-se acidoza indusă de hiperglicemie cu cea determinată de acidul lactic. Cauzele acidozei lactice sunt: șocul de diverse cauze, anemiile severe, hipoxiile severe, intoxicația cu monoxid de carbon, diverse carcinoame, unele afecțiuni hepatice, unele medicamente (biguanide, acetaminofen, salicilați), etanolul, metanolul și unele defecte metabolice congenitale. Criteriile de diagnostic: debut brusc, cu astenie rapid progresivă, urmată de crampe musculare și abdominale, polipnee și comă profundă, cu tendință la șoc; lactatul peste 5 mmol/L; intervalul 2-5 mmol/L este interpretabil în funcție de contextul clinic; pH arterial < 7,35. Tratamentul urmărește îndepărtarea cauzei declanșante, menținerea debitului cardiac și refacerea perfuziei tisulare, alcalinizarea cu refacerea pH-ului, administrarea dicloroacetatului, substanță ce crește utilizarea lactatului și oxidarea piruvatului, efectuarea dializei extrarenale. Mortalitatea este extrem de ridicată [12].

Coma hipoglicemică. Coma hipoglicemică este manifestarea hipoglicemiei severe, se anunță cu pierderea stării de conștiență sau, altfel spus, cu incapacitatea pacientului de a acționa adecvat pentru a ieși din hipoglicemie fără intervenția altor persoane. Coma este caracterizată printr-o imposibilitate totală de trezire. Hipoglicemia este un sindrom cauzat de scăderea concentrației glucozei plasmatice mai jos de nivelul, pentru care este adaptat organismul uman. Criteriile biochimice ale hipoglicemiei pentru adulți sunt: la dejun (pe nemâncate) < 3,3 mmol/l în plasmă sau ser, și < 2,8 mmol/l în sângele capilar (de menționat că, glicemia în sângele plasmatic și în ser este cu 15% mai mare decât în sângele capilar); iar ale hipoglicemiei postprandiale (peste 3-4 ore după încărcare cu glucoză) - în plasmă și ser < 2,8 mmol/l și în sângele capilar < 2,2 mmol/l. Hipoglicemia fără manifestări clinice se poate depista și la persoanele sănătoase sau în rezultatul insulinemiei după câteva ore de încărcare cu glucoză (hipoglicemie reactivă). Hipoglicemia este periculoasă pe termen scurt și evoluează mai grav decât hiperglicemia, glucoza fiind substratul energetic primar pentru creier [13,14].

Cauzele comei hipoglicemice:

La diabeticii insulinodependenți (tip I): supradozajul insulinic; aportul alimentar insuficient, interval prea lung între injecție și masă; efortul fizic intens și prelungit; suprimarea unor medicații; consum abuziv de alcool.

La diabeticii non-insulinodependenți (tip II): supradozarea hipoglicemiantelor sulfonilamide, în special a sulfoniureicilor de generația 2 (care fac hipoglicemii prelungite și severe), respectiva insulinei;

medicații suplimentare (cumarina, fenilbutazona, sulfamide, beta-blocante); călătorii și alimentație diminuată.

Factorii de risc în declanșarea comei hipoglicemice sunt vârsta înaintată, boli renale, insuficiența cardiovasculară, hipotireoza, gastroenterite, etilism, alimentație deficientă, tulburări psihice (supradozaj intenționat de insulină cu scop de suicid).

Determinarea diagnosticului de hipoglicemie severă în diabetul zaharat nu este dificil. Se stabilește în baza istoricului de diabet zaharat, explorat de la membrii familiei pacientului sau în baza datelor din zilnicul diabeticului și după semnele clinice: debut brusc, iritabilitate, sudorație, senzație de foame, cefalee, ochi strălucitori, perioade de absență sau accese nejustificate de veselie și plâns. Coma hipoglicemică apare frecvent în timpul nopții, în somn, cu semne care trebuie să-i pună în alertă pe membrii familiei (respirație zgomotoasă, convulsii și transpirații). Cu ajutorul testelor de determinare rapidă a glicemiei, diagnosticul de hipoglicemie se precizează în câteva minute. Este necesar de a efectua diagnosticul diferențial cu hipoglicemia psihogenă, acetoacidozică, criza addisoniană [13,14].

Terapia cu insulină în comele diabetice. În urgențele diabetice, administrarea bolusului inițial de insulină adaptat la nivelul plasmatic de glucoză și starea clinică a pacientului, urmată de administrarea corelată de glucoză și insulină buffer, este cheia supraviețuirii pacientului. Sângele uman conține 10-20 g de glucoză. Pentru asigurarea transportului acestei cantități de glucoză în celulă sunt necesare 5UI de insulină. În situații de hiperglicemii severe, cantitatea de glucoză în sânge este de 5-8 ori mai mare, atingând valori de 80 g, dar cu toate acestea trebuie de știut că această cantitate de glucoză, asigură metabolismul bazal în condiții de confort doar pentru 3-6 ore. Contracurarea hiperglicemiei trebuie realizată astfel încât să nu fie indusă hipoglicemia iatrogenă. În acest context este necesar de a estima doza orară optimă de insulină necesară pentru asigurarea metabolismului bazal. Asigurarea cu energie a metabolismului bazal necesită 1300-1800 kcal. Din toată această energie, 50-60% este asigurată de glucide. Calculul necesarului zilnic (24 ore) de glucide pentru menținerea metabolismului bazal, determină necesarul minim zilnic de glucide care constituie aproximativ 225 g, iar necesarul orar de insulină va fi de $225 \text{ g} : 4 : 24 \text{ ore} = 2,3 \text{ UI/oră}$. Indiferent de nivelul hiperglicemiei, pacientului i se vor administra 2-3 UI/oră ($0,04 \text{ UI/kg/oră}$) insulină în perfuzie continuă [15].

Rolul insulinei este de a facilita transportul transmembranar și intracelular de glucoză, care se exercită prin intermediul unor proteine complexe atașate

membranelor celulare și membranelor organelor celulare numite transportori de glucoză (GLUT). Realizarea rolului fiziologic al insulinei necesită îndeplinirea condiției de pătrundere la nivel celular pentru cuplarea cu receptorii specifici, deoarece insulina este activă doar după fixarea ei pe receptori specifici, numiți receptori insulinici sau receptori pentru insulină. Receptorii pentru insulină sunt glicoproteine formate din 4 subunități, legate între ele prin legături disulfurice. Ei se fixează în membrana celulară captând câte două molecule de insulină pentru fiecare receptor. Nu toate celulele posedă receptori de insulină. Creierul, eritrocitele, mucoasele intestinale și tubii renali, nu fixează niciodată insulina. În celulele acestor țesuturi, glucoza pătrunde deci, fără participarea insulinei. Numărul de receptori nu este constant ci variabil, în cazul țesuturilor și organelor care fixează insulina (ficat, rinichi, mușchi etc.). În general se constată că cu cât concentrația de insulină din sânge este mai mare, din motive fiziologice (consum de glucide), genetice sau patologice (obezitate, acromegalie), cu atât numărul de receptori insulinici este mai mic. În înfometare, din contra, numărul receptorilor insulinici crește. Complexul receptor-insulină, după cuplare, este captat în celule, unde sub influența enzimelor lizozomale, receptorii sunt desprinși din complex și reciclați. Astfel, insulina facilitează pătrunderea glucozei în celulele sensibile la acest hormon. Un caz particular îl reprezintă mușchii striati (scheletici). Aceștia, în stare de repaus sunt dependenți în mare măsură de insulină, în scopul captării glucozei. Însă la efort, afinitatea pentru glucoză a mușchilor crește foarte mult, astfel încât, monoglucida intră masiv în celule chiar și în lipsa insulinei. Efortul muscular este atât de hipoglicemiant, încât diabeticii care îl susțin în mod constant, trebuie să-și reducă drastic doza de insulină [15,16].

Hiperglicemia severă generează cetoacidoză, care la rândul ei activează mecanismul respirator de reglare a perturbărilor metabolismului acido-bazic prin polipnee, care induce hipocapnie, fenomen precipitant de vasospasm generalizat. Șuntul arterio-venos produs de vasospasm, deshidratarea generalizată însoțită de creștere a viscozității sângelui, sindromul de CID provoacă dereglări de perfuzie tisulară care restricționează accesul insulinei spre celulă.

Insulina exogenă se menține activă în sângele circulant timp de 4-12 ore, ulterior fiind metabolizată hepatic (60-80%) și renal (10-20%). În acest timp, administrarea repetată a dozelor de insulină pe fundalul vasospasmului generalizat, are efect de cumulare. În condițiile inițierii terapiei intensive (terapia respiratorie, infuzională), insulina circulantă pătrunde brusc către celulă, producând un efect hi-

poglicemiant intens, urmat de hiperglicemie severă (rebound) [17].

Caz clinic. Pacient B., 19 ani, cu diagnosticul: Diabet zaharat tip I. Stare de comă. Spitalizat de serviciul de ambulanță. La internare stare de comă, scor Glasgow- 8 puncte. Tegumente cianotice, reci, transpirații abundente. Zgomote cardiace ritmice, atenuate. TA 100/55 mmHg, alura ventriculară 105-120 b/min.

Suferă de diabet zaharat tip I de la 18 ani. Fiind în transport (tren), brusc s-a agravat starea de sănătate cu dureri epigastrice, transpirații, tremurături, senzație de foame imperioasă, parestezii. În gară s-a adăugat pierderea conștienței.

Parametrii echilibrului acido-bazic la internare: pH -6,92; PCO₂ -16 mmHg; BB -16 mmol/l; BE - -25 mmol/l; SB -7 mmol/l; AB -9 mmol/l; CO₂ -6 mmol/l; PaO₂ -43 mmHg; SaO₂ -60% la FiO₂%; lactatul -10 mmol/l. Acidoză metabolică severă, hipocapnie severă, acidoză lactică.

Analiza sângelui: hemoglobina – 12,9 g/dl, eritrocite – 4,1 x 10⁶/mm³, trombocite – 268.000/mm³, leucocite – 13,1 x 10³/mm³ (nesegmentate – 1%, segmentate – 55%, limfocite – 40%, monocite – 4%), VSH - 5 mm/h, Ht 38%, bilirubina totală – 15mcmmol/l, bilirubina indirectă – 15mcmmol/l, ureea – 5,2 mmol/l, creatinina – 73 mmol/l, glicemia – 400 mg/dl, AST – 27mmol/l, ALT – 37mmol/l, amilazemia – 22 gr/l, troponina – neg., protrombina – 81%, fibrinogenul – 270 mg/dl, APTT – 39 sec., INR – 1,36, timpul de trombină – 22 sec.

Analiza urinei: glicozurie – +++, corpi cetonici – absenți.

Investigațiile paraclinice. Radiografia pulmonară: nimic patologic. ECG: tahicardie sinusală. Echo-cord: cavitățile cordului în limite normale, insuficiență mitrală și tricuspidiană gr. I, FE - 55%. Ultrasonografia abdominală: hepato-splenomegalie moderată, schimbări difuze în parenchimul pancreatic.

Terapia respiratorie (*ventilație artificială a plămânilor în regim VC/SIMV, Vt 650 ml, frecvența respiratorie 16/min, SpO₂ 60% la FiO₂ 0.8*) sub controlul EAB; terapia infuzională: ser fiziologic cu viteza 10ml/kg/oră – 3 ore, concomitent soluție de glucoză de 5% (1000 ml tamponată cu Actrapid HM 20UI, administrată timp de 12 ore), albumină umană 10% (200ml); terapia cu Insulină Actrapid HM (în perfuzie i.v. continuă 2 UI/h); terapia cu heparine cu moleculă mică (Arixtra); terapie de susținere a microcirculației (cristaloide, spasmolitice); terapia de protecție cerebrală (albumină umană, sedare); terapia gastroprotectoare (Controloc); profilaxia infecției bacteriene (antibioterapie).

La 12 ore de la internare a fost suprimit supor-

tul ventilator. Starea generală gravă, conștient, apatic, cooperant, tegumente palide. SpO₂ 93-95% la FiO₂ 0,21%; TA 115/75 mmHg, alura ventriculară 88 b/min. Parametrii echilibrului acido-bazic normali.

Caz clinic: Pacienta P., 24 de ani, internată la ora 7.50 în comă diabetică, (scor Glasgow 8 p). Suferă de diabet zaharat tip I de la 12 ani. La ora 7.00 în ziua internării: stare de rău general cu cefalee persistentă (chinuitoare), dureri epigastrice, astenie. A luat micul dejun (o roșie, salam - 50 g și pâine - 20 g), ulterior și-a administrat dozele uzuale de insulină (Novorapid 8UI, Levemir 8UI). Peste 10-15 min, din spusele mamei, pacienta devine somnolentă. Peste 7 min, la sosirea ambulanței, pacienta în stare de comă. A fost determinată glicemia la valoare de 990 mg/dl. Pacientei i s-a instalat perfuzie cu sol. NaCl 0,9% și transportată la spital.

Investigațiile paraclinice. Radiografia pulmonară: nimic patologic; ECG: tahicardie sinusală; Echo-cord: cavitățile cordului în limitele normale, FE 65%; Ultrasonografia abdominală: hepatomegalie moderată, modificări difuze ale parenchimului pancreatic.

Analize biologice la internare: hemoglobină – 10 mg/dl, eritrocite – 3,4 x 10⁶/mm³, trombocite – 368 000/mm³, leucocite – 12,8 x 10³/mm³ (nesegmentate-10 %, segmentate – 69%, limfocite-11%, monocite– 9%), VSH – 50 mm/h, Ht– 33%, bilirubina totală – 7,6 mcmmol/l, ureea – 14,6 mmol/l, creatinina– 108 mcmmol/l, AST – 0,64 mmol/l, ALT – 0,73 mmol/l, amilazemia 44 gr/l, proteinemia – 74 gr/l, albuminemia– 36,2 gr/l, glicemia – 792 mg/dl. Anemie, leucocitoză, limfopenie, devierea formulei leucocitare spre stânga. Hiperglicemie severă, hiperuremie, hipercreatininemie, transaminazemie.

Coagulograma: APTT – 26 sec, protrombina– 110%, fibrinogenul – 620 mg/dl, timpul de trombină – 10 sec, activitatea fibrinolitica – 250 min, monomeri fibrină – 4,0. CID – faza de hipercoagulare.

Metabolismul electrolitic: Na – 133 mmol/l, K – 6,0 mmol/l, Ca – 0,6 mmol/l, Cl – 86 mmol/l, hiperkalemie severă, hipocalcemie, hipocloremie, hiponatremie moderată.

Analiza urinei: glicozurie – +++, corpi cetonici – +++++.

Terapia respiratorie (*ventilație artificială a plămânilor în regim VC/SIMV, Vt 550 ml, frecvența respiratorie-12/min, SpO₂ 100 % la FiO₂ 0.4*), sub controlul EAB; terapie infuzională: ser fiziologic cu viteza 10 ml/kg/oră – 3 ore; soluție de glucoză 5% (1000 ml, tamponată cu Actrapid 20 UI, albumină umană 10% (200 ml); terapie cu insulină - Actrapid (în perfuzie i.v. continuă 1UI/h); terapie cu LMWH (Arixtra); terapia de susținere a microcirculației

(cristaloide, Izoket în perfuzie i.v. continuă, spasmolitice); terapie de protecție cerebrală (albumină umană, sedare); terapie gastroprotectoare (Controloc); profilaxia infecției bacteriene (antibioterapie).

La 24 ore de la internare s-a încheiat sevrajul de ventilator la parametrii cardio-respiratori în limite normale, glicemia 200 mg/dl, potasiu 4,5 mmol/l. Parametrii de laborator la valori cvasinormale.

Concluzii: Pacienții cu diabet zaharat și cu alterarea stării de conștiență impun internarea lor în unitățile de terapie intensivă unde trebuie monitorizați cardiovascular (inclusiv invaziv) și respirator, necesitând investigații paraclinice complexe. Comele hiperglicemice prezintă un polimorfism patofiziologic, în declanșarea lor, factorii determinanți majori sunt: acidoza, hipocapnia, vasospasmul și hipoxia cerebrală. Pacienții diabetici cu semne de afectare a cunoștinței necesită terapie intensivă polimodală, care include administrarea bolusului inițial de insulină adaptat la nivelul plasmatic de glucoză și starea clinică a pacientului, urmată de administrarea corelată de glucoză și insulină buffer, sub controlul glicemiei la fiecare 30 min., reglarea perturbărilor metabolismului gazos și acido-bazic prin reglarea mecanismelor biologice (respirator și renal) de menținere a balanței acidobazice.

Bibliografie

1. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications* Report of WHO Consultation, 1999, p. 1-20.
2. Ionescu-Tirgoviste C. - *Tratat de Diabet Paulescu*; editura Academiei Române, București, 2005.
3. Field J.B. *Hypoglycemia, definition, clinical presentations, classification, and laboratory test*. Clin Endocrinol Metab 18:27, 1989.
4. Hancu N., Bala C., Cerghizan A., Duma L., Iancu S., Roman G., Veresiu I.A. - *Farmacoterapia diabetului zaharat*, Editura Echinox, Cluj-Napoca, 2002.
5. Foster D.W., Mc Garry J.D. *The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis*. N Engl J Med 309:159, 1983.
6. И.И.Дедов, М.В. Шестакова, *Сахарный диабет. Руководство для врачей*, 2003 г.
7. Sheperd P.R., Kahn B.B. *Mechanisms of disease: glucose transporters and insulin action. Implication for insulin resistance and diabetes mellitus*. N Engl J Med 1999; 341: 248-257.
8. P. Geferd *Le diabétique en périodeperioopératoire. Traité D'endocrinologie - Nutrition. Encycl Méd-Chir*. Paris: Elsevier, 10-366-GSO, 2000.
9. American Diabetes Association (ADA). *Clinical practice recommendations. Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl.1): S1-114.
10. Scheen A.J., Lefebvre P.J. *Insulin action in man. Diabetes Metabolism* 1996; 22: 105-111.
11. Nygren J., Thorell A., Efendic S., Nair K.S., Ljungqvist O. *Site of insulin resistance after surgery: the contribution of hypocaloric nutrition and bed rest*. Clin-Sci 1997; 93: 137-146.
12. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al. *Intensive insulin therapy in critically ill patients hyperosmolar coma*. N Engl J Med 2001; 345:1359-1367.
13. Ellger B., Debaveye Y., Vanhorebeek I., et al. *Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: Impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin*. Diabetes 2006; 55:1096-1105.
14. Finney S.J., Zekveld C., Elia A. et al. *Glucose control and mortality in critically ill patients*. JAMA 2003; 290:2041-2047.
15. Padilla A.J., Loeb J.N. "Low dose" versus "high-dose" insulin regimens in the managements of uncontrolled diabetes.
16. Nathan D.M. - *Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus* - N. Engl. J. Med. 2003; 347:1342-1349 Yki-Jarvinen H. *Drug therapy: thiazolidindiones* - N. Engl. J. Med. 2004, 351:1106.
17. American Diabetes Association - *Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care* 2005; 28 (1), S4-S36.

CEFALEEA PROVOCATĂ DE CONSUMUL SISTEMATIC DE MEDICAMENTE ANTIHIPERTENSIVE: ASPECTE CLINICE ȘI PSIHOLOGICE

Matei Alexandru¹ – rezident,
Surugiu Liliana² – medic cardiolog,
Moldovanu Ion^{1 3} – dr. hab., prof. univ.,
¹USMF „Nicolae Testemițanu”, ² IMSP AMT Centru,
³Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
ionmoldovanu@hotmail.com, 079314155

Rezumat

Cefaleea ca reacție adversă a medicamentelor este extraordinar de frecventă. Populația continuă să utilizeze un număr tot mai mare de medicamente. Tratatamentul hipertensiunii arteriale presupune un consum sistematic de diverse medicamente cu potențial de a induce cefaleea. O reacție adversă precum cefaleea, adesea are un efect substanțial asupra calității vieții pacienților și poate determina limitarea dozei, modificarea tratamentului, reducerea complianței sau poate determina sporirea consumului de medicamente analgezice.

Cuvinte-cheie: Cefaleea provocată medicamentos, medicamente antihipertensive, mecanismul de acțiune

Summary: Headache caused by systematic consumption of antihypertensive drugs: clinical and psychophysiological aspects

Headache as an adverse reaction to drugs is extremely common. Population continues to use an increasing number of drugs. Treatment of hypertension requires a systematic use of various drugs with the potential to induce headaches. An adverse reaction, such as headache, often have substantial effect on the patients' quality of life and can lead to limiting the dose, changing the therapy, decreasing compliance, or increasing consumption of analgesics.

Keywords: Drug induced headache, antihypertensive drugs, mechanism of action

Резюме: Головная боль вызвана систематическим потреблением антигипертензивных препаратов: клинические и психофизиологические аспекты

Головная боль, как побочное действие лекарственных средств является чрезвычайно распространенным явлением. Население продолжает использовать всё большее число лекарственных препаратов. Лечение артериальной гипертензии требует систематического использования различных препаратов с потенциальной способностью вызывать головные боли. Неблагоприятные реакции, такие как головная боль, часто имеют существенное влияние на качество жизни пациентов и может привести к ограничению дозы, изменению терапии, уменьшения приверженности к лечению, или увеличения потребления анальгетиков.

Ключевые слова: Медикаментозная головная боль, антигипертензивные препараты, механизм действия

Actualitatea temei

Cefaleea poate fi provocată de o varietate de medicamente, dar mecanismul în multe cazuri este necunoscut [1, 3]. Informațiile despre incidența relativă a cefaleei determinate de diferite medicamente sunt, de asemenea, rare [1, 2, 5]. Acest fapt este surprinzător având în vedere frecvența cefaleei în populația generală precum și numărul mare de medicamente capabile să provoace durere de cap [5]. Este absolut posibil ca numărul de pacienți cu cefalee ca reacție adversă să crească având în vedere utilizarea unui număr tot mai mare de medicamente [2]. Prin urmare, ar fi de mare interes pentru medicul practician să știe ce medicamente sunt cele mai frecvent asociate cu cefaleea [1, 3].

Hipertensiunea arterială (HTA) și cardiopatia ischemică sunt afecțiuni cronice cu prevalență sporită. Tratatamentul hipertensiunii arteriale este în marea ma-

joritate a cazurilor medicamentos, este de lungă durată și, prin urmare, presupune un consum sistematic de medicamente [9]. Totodată, cefaleea este una din cele mai frecvente plângeri prezentate medicului de către pacienți [5]. Cefaleea frecventă atribuită medicamentelor antihipertensive, în cazul în care este suficient de severă, poate altera aderența la tratament sau provoca întreruperea lui [2, 3], cu sporirea riscului complicațiilor cardiovasculare în cazul în care hipertensiunea arterială nu este controlată adecvat și continuu. De asemenea, acest tip de cefalee ar putea spori consumul de remedii analgezice și, respectiv, ar putea crește riscul reacțiilor adverse ale acestor medicamente. Prin urmare, o mai bună înțelegere a unor astfel de reacții adverse precum cefaleea este esențială pentru a le putea preveni sau cel puțin reduce, dar, de asemenea, pentru a le putea recunoaște în practica clinică [3].

Frecvența reală a unei cefalei ca reacție adversă este doar atunci cunoscută când medicamentul a fost studiat atât la pacienții care îl administrează, cât și în grupul placebo [2]. Importanța acestei date este, de asemenea, subliniată în Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice (ICHD-II), capitolul 8.1 în care se specifică că “numai atunci când cefaleea apare mai frecvent după medicamentul activ decât după placebo în trialuri dublu-orb controlate, ea poate fi considerată ca un efect advers veritabil” [7]. Cu toate acestea, efectul placebo poate varia în mod substanțial în diferite studii cu același medicament. Frecvența cefaleei ca reacție adversă, de asemenea, poate fi influențată de prezența persoanelor care suferă de dureri de cap, care ar putea fi mult mai sensibile la această reacție adversă decât subiecții ce nu suferă de cefalee [3].

Reacțiile adverse ușoare, cum ar fi greața sau cefaleea, de multe ori au efecte substanțiale asupra pacientului și pot să conducă la limitarea dozei, modificarea tratamentului, sau diminuarea complianței [2, 3, 5]. În plus, o cefalee care a debutat recent sau care s-a agravat poate induce clinicianul să prescrie examinări de laborator sau instrumentale pentru a o diagnostica și, mai multe medicamente pentru a o trata, în timp ce soluția este alta: diminuarea dozei sau întreruperea administrării medicamentului [3]. Atunci când un clinician se confruntă cu un pacient care acuză cefalee, posibilitatea unei reacții adverse la un medicament ar trebui să fie întotdeauna luată în considerare, precum și colectarea unei anamneze detaliate a medicamentelor administrate anterior sau curent ar trebui să fie o procedură obișnuită [2, 3].

Cefaleea indusă de medicamente este o cefalee de novo constatată la pacienții cu, sau fără antecedente anterioare de dureri de cap. Medicamentele ca o cauză a cefaleei sunt adesea nerecunoscute dar pot fi suspectate la mai mult de 8% dintre pacienții cu cefalee. Cefaleea ca o reacție adversă, nu are o caracteristică tipică nu este bine definită în literatura de specialitate, dar mai frecvent aceasta este descrisă ca plictisitoare, continuă, difuză și moderată până la severă în intensitate. În multe cazuri, cefaleea este asociată cu alte simptome, cum ar fi vertij, astenie, somnolență sau stare de agitație, tremor și insomnie [3].

Multe medicamente antihipertensive, fie cu proprietăți vasodilatatoare directe sau indirecte, independent de mecanismul lor primar de acțiune, par a fi capabile de a induce cefalee ca un efect advers, la un număr destul de echitabil de pacienți [3].

Blocantele canalelor de calciu sunt remedii utilizate principal în tratamentul hipertensiunii arteriale, anginei pectorale, insuficienței cardiace și aritmiilor cardiace (clasa a IV-a de antiaritmice). Aceste medi-

camente inhibă influxul ionilor de calciu prin canalele lente, voltaj-depente de calciu de la nivelul membranei plasmatică a diferitor tipuri de celule. Această acțiune determină relaxarea musculaturii netede vasculare și în consecință – vasodilatație (preponderent vasodilatație arteriolară) ceea ce duce la distensia vaselor sanguine de capacitantă ca urmare a sporirii fluxului sanguin prin anastomozele arteriovenoase, care, în final, se manifestă prin cefalee [8, 10].

Cefaleea este cel mai frecvent efect raportat advers din partea sistemului nervos central (SNC) în cursul tratamentului cu aceste medicamente, în special cu derivații de dihidropiridină [3, 5, 10]. Frecvența cefaleei determinate de nifedipină poate ajunge până la 80% din pacienți [10]. Totodată, cefaleea duce la o rată mare de întrerupere a tratamentului, până la 25% [3]. Alte efecte adverse frecvente observate la administrarea derivaților de dihidropiridină includ eritemul feței, vertij și edeme periferice. Efectele adverse din partea SNC apar precoce în timpul tratamentului și tind să dispară la utilizarea continuă [3]. Verapamil, un derivat de fenilalchilamine și diltiazem, un derivat benzotiazepinic, care sunt vasodilatatoare mai puțin potente decât dihidropiridinele, au fost asociate cu toxicitate minimă la nivelul SNC și o incidență mai mică a cefaleei în comparație cu blocantele canalelor de calciu dihidropiridinice [1, 3].

Blocantele beta-adrenergice sunt eficiente în tratamentul hipertensiunii arteriale, anginei pectorale, aritmiilor cardiace, hipertiroidismului și glaucomului [8, 10]. Cefaleea și vertijul sunt printre cele mai frecvente efecte adverse din partea SNC ale întregii clase de medicamente [3, 10]. Cu toate acestea, cefaleea a fost mai puțin frecvent raportată (<10%) pentru propranolol, timolol, nadolol, metoprolol și atenolol care sunt medicamente de prima linie pentru tratamentul preventiv al migrenei [3]. Atât inițierea, cât și întreruperea tratamentului cu un beta-blocant poate fi asociată cu cefalee. Ocazional, se constată câte un pacient la care tratamentul cu succes al migrenei cu un beta-blocant este urmată de un efect rebound (agravarea simptomelor), atunci când medicamentul este retras [1]. S-a sugerat o asociere între utilizarea beta-adrenoblocanților și depresie. Este posibil ca la subiecții susceptibili, depresia indusă de medicamente să conducă la agravarea sau persistența cefaleei [4, 6].

Efectele adverse principale ale **inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)**, utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace congestive, sunt cefaleea, vertijul, tusea și astenia [3, 8, 10]. Tusea și cefaleea sunt, de asemenea, cele mai frecvente motive ce conduc la întreruperea tratamentului cu aceste medicamente [3].

Din inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), cefaleea ca reacție adversă cel mai frecvent este raportată în cadrul tratamentului cu captopril [1]. Mecanismul prin care se produce cefaleea se rezumă la vasodilatație cu redistribuirea ulterioară a lichidului intracranian și depresie (raportată mai rar) [1, 2, 3]. Enzima de conversie a angiotensinei, pe lângă faptul că realizează conversia angiotensinei I în angiotensină II, este responsabilă, de asemenea, de degradarea bradikininei [10]. Inhibarea acestei enzime duce la acumularea de bradikinină, un puternic vasodilatator. Acest efect, ar putea avea un rol major în geneza cefaleei ca reacție adversă în cadrul tratamentului cu aceste medicamente [3].

Două mecanisme patogenetice majore ale cefaleei ca o reacție adversă au fost clasic luate în considerare: **vasodilatația și hipertensiunea intracraniană** [1, 2, 3]. Vasodilatația explică în primul rând, cefaleea indusă de mai multe medicamente cardiovasculare, precum ar fi blocantele canalelor de calciu și IECA. În acest caz, cefaleea este adesea o extindere a acțiunii farmacologice primare a medicamentului și apare ca un efect secundar adevărat (orice efect neintenționat al unui produs farmaceutic care apare la doze utilizate în mod normal la oameni și care este determinat de proprietățile farmacologice ale medicamentului) [2, 3].

Mecanismul cefaleei este încă necunoscut pentru multe clase de medicamente [1, 3, 5]. Poate că, o înțelegere completă a patogenezei cefaleelor primare ar putea contribui, de asemenea, la explicarea cefaleei induse de medicamente și de ce, de exemplu, unele beta-adrenoblocante reduc frecvența migrenei, dar pot induce și cefalee ca un efect advers [3, 5].

Scopul

Identificarea medicamentelor antihipertensive, ce provoacă cel mai frecvent cefalee la consumul lor sistematic.

Obiectivele

- Relevarea unei corelații temporale strânse între administrarea medicamentelor antihipertensive și apariția unui nou tip de cefalee sau agravarea celei preexistente.

- Efectuarea diagnosticului diferențial al cefaleei la pacienții cu HTA.

- Analiza relației dintre administrarea medicamentelor antihipertensive și consumul de remedii analgezice.

Material și metode

În studiu au participat 76 de pacienți cu hipertensiune arterială. Pentru a identifica cefaleea ca efect advers atribuit unui anumit medicament a fost necesar de a selecta pacienții care pentru tratamentul ma-

lădiei cardiovasculare au administrat doar un singur preparat, fapt nu atât de frecvent întâlnit actualmente. În afară de aceasta, majoritatea pacienților incluși în studiu, concomitent cu medicamentul de bază utilizat pentru tratamentul afecțiunii cardiovasculare au administrat și acid acetilsalicilic în doze mici ca medicație antiagregantă pentru profilaxia afecțiunilor cardiovasculare ischemice.

Criterii de includere:

- Pacienți ce suferă de hipertensiune arterială.
- Administrează sistematic doar un singur remediu antihipertensiv.
- S-a admis administrarea acidului acetilsalicilic în doze antiagregante și remediilor analgezice.

Criterii de excludere:

- Pacienții cu hipertensiune arterială ce administrează sistematic două sau mai multe remedii antihipertensive sau alte tipuri de medicamente.

În baza unui chestionar, s-a efectuat diagnosticul cefaleei la pacienții respectivi, în corespundere cu criteriile de diagnostic elaborate de Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice (ediția a doua, 2004). Conform acestei clasificări cefaleea este codificată ca cefalee secundară atribuită unei substanțe numai dacă:

- Un nou tip de cefalee apare pentru prima dată sau are loc o agravare marcată a cefaleei primare într-o relație temporală foarte strânsă cu expunerea la substanță.

- O foarte bună evidență că substanța dată poate provoca cefalee.

- Ameliorarea sau dispariția cefaleei după sistarea administrării substanței [7].

Diagnosticul de cefalee atribuită unei substanțe este definitiv numai când cefaleea se remite sau se ameliorează semnificativ după terminarea expunerii la această substanță [7].

Prin urmare, deoarece în prezentul studiu nu a fost posibilă sistarea administrării medicamentelor și, respectiv, determinarea remiterii sau ameliorării cefaleei după aceasta, diagnosticul aplicat a fost de cefalee probabilă atribuită unui anumit medicament antihipertensiv.

Rezultate și discuții

Din cei 76 de pacienți cu hipertensiune arterială incluși în studiu 34 au fost bărbați (44,7%) și, respectiv 42 de femei (55,3%). Vârsta medie a pacienților a constituit 57,6 ani. Remediile antihipertensive administrate de către pacienți au făcut parte din trei grupe farmacologice de medicamente cu acțiune asupra aparatului cardiovascular: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (32 de pacienți, 42,1%), beta-adrenoblocante (28 de pacienți, 36,8%) și blocante ale canalelor de calciu (16 pacienți, 21,1%). Re-

prezentanții acestor clase de medicamente sunt preparatele principale utilizate atât în tratamentul hipertensiunii arteriale, cât și a altor afecțiuni (cardiopatie ischemică, tahiaritmii, insuficiență cardiacă).

S-a constatat că pacienții incluși în studiu au administrat 8 tipuri de medicamente antihipertensive. Blocantele canalelor de calciu au fost reprezentate de 2 derivați dihidropiridinici: nifedipină – 4 pacienți (5,3%) și amlodipină – 12 pacienți (15,8%). Din inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei au fost administrate 3 remedii: 2 medicamente active captopril – 6 pacienți (7,9%) și lisinopril – 11 pacienți (14,5%) și un promedicament enalapril – 15 pacienți (19,7%). Beta-adrenoblocantele, la rândul lor, au fost reprezentate, de asemenea, de 3 medicamente, toate cardioselective și toate posedă activitate simpatomimetică intrinsecă (ASI): unul liposolubil, metoprolol – 13 pacienți (17,1%), unul hidrosolubil, atenolol – 7 pacienți (9,2%) și unul cu durată lungă de acțiune, bisoprolol – 8 pacienți (10,5%).

În cadrul acestui studiu 62 de pacienți (81,6%) au raportat că suferă de cefalee și, respectiv, 14 pacienți (18,4%) nu au relatat această condiție. În lume, cefaleea este un fenomen extrem de frecvent. Se consideră că aproximativ 85-90% din populație suferă periodic de cefalee. Cincizeci la sută din populație prezintă cefalee cel puțin o dată pe lună, 15% cel puțin o dată pe săptămână și, 5% zilnic [3].

De remarcat că cefaleea probabilă atribuită medicamentelor antihipertensive a fost remarcată la 12 pacienți (15,8%). Din datele prezentate în fig. 1 se constată ca cefaleea probabilă atribuită medicamentelor antihipertensive a fost remarcată la administrarea următoarelor medicamente: nifedipină – 3 pacienți, amlodipină – 1 pacient, captopril – 2 pacienți, lisinopril – 3 pacienți, metoprolol – 1 pacient și atenolol – 2 pacienți. Două medicamente – bisoprolol și enalapril – nu au fost asociate cu cefalee în cadrul acestui studiu.

pril – nu au fost asociate cu cefalee în cadrul acestui studiu. Totodată, sporirea consumului de analgezice a fost identificată doar la o parte din pacienții cu cefalee probabilă atribuită remediilor antihipertensive: nifedipină – 2 pacienți, lisinopril – 1 pacient și atenolol – 1 pacient. Prin urmare, o corelație dintre cefaleea probabilă atribuită medicamentelor antihipertensive și sporirea consumului de analgezice a fost identificată pentru 4 din 12 pacienți (33,3%), respectiv, pentru 5,3% din toți subiecții incluși în studiu.

Conform listei prezentate în tabelul 1 primele 4 medicamente: nifedipină, captopril, atenolol și lisinopril au fost asociate cu o rată mai mare a cefaleei (> 10%). Altele două remedii – amlodipină și metoprolol – au prezentat o rată mai mică a cefaleei (< 10%). Iar bisoprolol și enalapril nu au fost asociate cu cefalee în acest studiu.

Tabelul 1

Rata cefaleei probabile atribuite fiecărui medicament antihipertensiv studiat

Medicamentul	Rata cefaleei provocate de consumul sistematic al medicamentului respective
1. Nifedipina	3/4 (75%)
2. Captopril	2/6 (33,3%)
3. Atenolol	2/7 (28,6%)
4. Lisinopril	3/11 (27,3%)
5. Amlodipina	1/12 (8,3%)
6. Metoprolol	1/13 (7,7%)
7. Bisoprolol	0/8 (0%)
8. Enalapril	0/11 (0%)

Relativ în multe cazuri cefaleea probabilă atribuită medicamentelor antihipertensive a fost asociată cu vertij (9 din 12 pacienți); în unele cazuri – cu eritemul feței (1 – nifedipină), cu edeme ale membrilor inferioare (1 – nifedipină și 1- amlodipină) sau cu tusea seacă (1 – lisinopril și 1 – captopril). De remarcat că

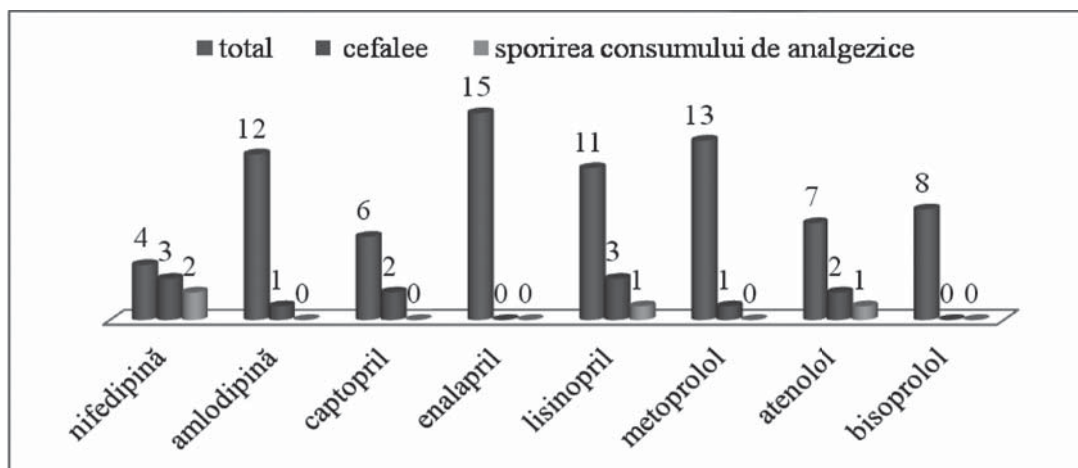


Fig. 1. Relația medicament antihipertensiv – cefaleea probabilă atribuită lui – sporirea consumului de analgezice

asocierea dintre apariția unui nou tip de cefalee sau agravarea unei cefalee preexistente și dezvoltarea unei alte reacții adverse (de exemplu tusea, eritemul feței) caracteristice unui anumit medicament în contextul unei relații temporale foarte strânse cu administrarea medicamentului respectiv, servește ca un argument în favoarea diagnosticului de cefalee atribuită medicamentului administrat.

Concluzii

- Din cele 8 medicamente antihipertensive studiate 4 au fost asociate cu cefalee ca reacție adversă în mai mult de 10% din cazuri: nifedipină, captopril, atenolol și lisinopril.

- Două medicamente – bisoprolol și enalapril – nu au fost asociate cu cefalee în cadrul acestui studiu.

- Rata cefaleei probabile atribuite medicamentelor antihipertensive în acest studiu a constituit 15,8% (12/76).

- Studiul a relevat o corelație dintre cefaleea probabilă atribuită medicamentelor antihipertensive și sporirea consumului de analgezice pentru 4 din 12 pacienți (33,3%), respectiv pentru 5,3% din toți subiecții incluși în studiu.

- Chiar și atunci când cefaleea este un efect advers al unei clase întregi de medicamente, există diferențe între fiecare reprezentant al acesteia, care permit

de a prescrie un remediu ce ar induce cea mai mică incidență a cefaleei la un pacient predispus de a dezvolta cefalee.

Bibliografie

1. Askmark H., Lundberg P.O., Olsson S. *Drug-Related Headache*. Headache. 1989; 29:441-444.
2. Ferrari A., Spaccapelo L., Gallesi D., Sternieri E. *Focus on headache as an adverse reaction to drugs*. J Headache Pain. 2009; 10:235-239.
3. Ferrari A. *Headache: One of the most common and troublesome adverse reactions to Drugs*. Current Drug Safety, 2006, 1, 43-58.
4. Rizzoli P., Loder E., Evans R. W., Bana D. *Beta-Blockers for Migraine*. Headache. 2008;48:455-460.
5. Toth C. *Medications and Substances as a Cause of Headache: A Systematic Review of the Literature*. Clinical Neuropharmacology. Vol. 26, No. 3, p. 122-136.
6. Woo A. *Depression and anxiety in Pain*. Reviews in Pain. 2010; 4: 8-12.
7. *Clasificarea internațională a tulburărilor cefalalgice*. Ediția a doua. Societatea de Cefalee din Republica Moldova. 2004. 269 p.
8. Ghicavii V., Bacinschi N., Bumacov L., Gușuică G., Podgurschi L. *Farmacologie clinică*. 2009. 1067 p.
9. Vataman E., Curocichin G., Grosu A., Carauș A., Jalbă U., Crudu P., Makarova T., Maximenco E. *Protocolul clinic național "Hipertensiunea arterială"*. 2008. 62 p.
10. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. 16-е издание. 2010. 1215 p.

REACTIVITATEA IMUNĂ ȘI REZISTENȚA NATURALĂ ÎN CAZ DE RADICULOPATII LOMBARE DISCOGENE

Istrati Nina – asistent universitar,
USMF „Nicolae Testemițanu”

marta_istrati@Yahoo.com. 079539103

Rezumat

Am evaluat starea reactivității imune și rezistenței naturale a organismului în radiculopatii lombare discogene și studierea comparată a acțiunii imunocorectoare a preparatului BioR și Amniocen. Studiul a inclus 18 bolnavi care au fost supuși terapiei standard+preparatul Amniocen - primul grup (grupul martor), 45 bolnavi cărora li s-a aplicat terapia standard+preparatul BioR - grupul al doilea, grupul al treilea care l-au constituit 21 bolnavi cu radiculopatii lombare discogene, care nu au necesitat intervenție operatorie și cărora li s-a aplicat terapia standard+preparatul BioR. Se confirmă dereglarea reactivității imune și a rezistenței naturale a organismului în caz de această afecțiune. La introducerea în schema de tratament complex a preparatului tisular Amniocen și a preparatului pe bază de principii active algale BioR, în dinamică se produce normalizarea indicilor imunității celulare și umorale iar, prin rezultatele sale acest studiu prezintă acțiunea imunocorectoare mai concentrată a preparatului BioR asupra indicilor imuni.

Cuvinte-cheie: radiculopatii, Amniocen și BioR, imunocorecție, reactivitatea imună, rezistența naturală

Summary: Immune reactivity and natural resistance of the body at the lumbar discogenic radiculopathies

The purpose of the study of immune reactivity and natural resistance of the body at the lumbar discogenic radiculopathies and comparative study of the drugs BioR and Amniocene. The study included 18 patients operated on with radiculopathy received Amniocen -the first group (control), 45 patients were operated on with radiculopathy received BioR -the second group (the base), the third group of 21 patients with non-operated radiculopathy obtaining BioR. Confirms the impairment of immune reactivity and natural resistance of the body at the lumbar discogenic radiculopathies. With the

introduction of the scheme in the standard treatment Amniocen and BioR, in the dynamics we detected normalization of cellular and humoral immunity and revealed more pronounce dimmunokorrektor properties of BioR.

Keywords: radiculopathy, BioR and Amniocene, immunocorrecting activity, immune reactivity and natural resistance

Резюме: Иммунная реактивность и натуральная резистентность организма при дискогенных поясничных радикулопатиях

Цель работы исследование иммунной реактивности и натуральной резистентности организма при дискогенных поясничных радикулопатиях и сравнительное изучение иммунокорректорного действия препаратов БиоР и Амниоцен. В исследование вошли 18 пациентов с оперированными радикулопатиями получивших Амниоцен – первая группа (контроль), 45 пациентов с оперированными радикулопатиями получивших БиоR – вторая группа (база), третья группа 21 пациент с неоперированными радикулопатиями получившими БиоR. Подтверждается нарушение иммунной реактивности и натуральной резистентности организма при дискогенных поясничных радикулопатиях. При введении в схему стандартного лечения Амниоцен и БиоR, в динамике нормализуются клеточный и гуморальный иммунитет и выявляются более выраженные иммунокорректорные свойства БиоRa.

Ключевые слова: радикулопатии, БиоР и Амниоцен, иммунокоррекция, иммунная реактивность, натуральная резистентность

Introducere. În ultimii ani se discută teoria mecanismelor autoimune ale evoluției radiculopatiilor lombo-sacrale, bazată pe recunoașterea rolului mecanismelor neuroimune în crearea generatorilor de excitație patologic intensificată și formarea sistemului algic patologic, a datelor despre existența receptorilor moleculari generali pentru celulele nervoase și imune prin care se realizează reglarea combinată a sistemelor de control a durerii și reacțiilor imune, precum și a prezenței autoanticorpilor împotriva diferitor antigene ale țesutului nervos la diferite forme ale patologiei sistemului nervos.

Scopul a constituit evaluarea stării reactivității imune și rezistenței naturale a organismului în caz de radiculopatii lombare discogene și studierea comparată a acțiunii imunocorectoare a preparatului BioR, selectat în calitate de principiu de imunocorecție și, a preparatului tisular Amniocen - selectat în calitate de principiu de imunocorecție pentru comparație.

Material și metode. Studiul nominalizat a inclus

18 bolnavi supuși terapiei standard+preparatul Amniocen - primul grup (grupul martor), 45 de bolnavi cărora li s-a aplicat terapia standard+preparatul BioR - grupul al doilea, grupul al treilea care l-au constituit 21 de bolnavi cu radiculopatii lombare discogene, care nu au necesitat intervenție operatorie (chirurgicală) și cărora li s-a aplicat terapia standard+preparatul BioR.

Rezultate și discuții

Conform datelor prezentate în tabelul 1, la internare, conținutul limfocitelor T, atât în raport procentual, cât și în număr absolut a fost mai scăzut la pacienții ambelor grupuri de cercetare, față de conținutul limfocitelor T determinat la persoanele sănătoase ($p < 0,01$ pentru toate cazurile). După schema complexă de tratament incluzând preparatul Amniocen conținutul limfocitelor T s-a majorat autentic atât procentual, cât și în număr absolut ($t = 2,7$, $p < 0,05$ și $t = 2,55$, $p < 0,05$, corespunzător).

La pacienții supuși tratamentului complex inclu-

Tabelul 1

Conținutul limfocitelor T (L-T) la bolnavii în studiu până și după tratament (M±m)

Grupurile și indicii	n	L-T (%)	L-T (num. abs.)
Persoane sănătoase	50	60,2±0,75	0,92±0,034
Primul grup – până la tratament	18	50,2±1,64	0,80±0,045
Primul grup – după tratament	18	56,1±1,41*	1,00±0,063*
IIC pentru primul grup – până la tratament	18	1,08±0,028	
IIC pentru primul grup – după tratament	18	1,04±0,021	
Al doilea grup – până la tratament	45	49,0±0,62	0,84±0,018
Al doilea grup – după tratament	39	59,4±0,65*●	1,11±0,023*
IIC pentru al doilea grup – până la tratament	45	1,20±0,021●	
IIC pentru al doilea grup – după tratament	39	1,01±0,020*	
Al treilea grup – până la tratament	21	63,1±0,56○□	1,16±0,030○□
Al treilea grup – după tratament	21	63,8±0,51	1,23±0,030
IIC pentru al treilea grup – până la tratament	21	1,01±0,014○	
IIC pentru al treilea grup – după tratament	21	0,98±0,012	

Tabelul 2

Conţinutul limfocitelor B la bolnavii în studiu până și după tratament (M±m)

Grupurile și indicii	n	B (%)	B (num. abs.)
Persoane sănătoase	50	24,9±0,71	0,38±0,018
Primul grup – până la tratament	18	34,7±1,43	0,57±0,045
Primul grup – după tratament	18	30,2±0,89*	0,54±0,036
IIC pentru primul grup – până la tratament	18	1,01±0,029	
IIC pentru primul grup – după tratament	18	1,10±0,036	
Al doilea grup – până la tratament	45	33,2±0,81	0,57±0,017
Al doilea grup – după tratament	39	28,1±0,31*●	0,53±0,010*
IIC pentru al doilea grup – până la tratament	45	0,93±0,033	
IIC pentru al doilea grup – după tratament	39	1,07±0,024*	
Al treilea grup – până la tratament	21	20,4±1,28□○	0,38±0,027□○
Al treilea grup – după tratament	21	17,2±1,35	0,33±0,028
IIC pentru al treilea grup – până la tratament	21	1,09±0,040	
IIC pentru al treilea grup – după tratament	21	1,15±0,029	

zând preparatul BioR, conținutul limfocitelor, la fel, s-a majorat concludent, majorarea fiind stabilită atât pentru valorile exprimate procentual, cât și în număr absolut ($t = 12$, $p < 0,001$ și $t = 9,48$, $p < 0,001$). Gradul de concludență mai înalt, stabilit pentru preparatul BioR, conform ambelor expresii ale datelor obținute procentual și în număr absolut. Este de menționat că după tratament, la pacienții primului grup, conținutul limfocitelor T exprimat procentual a rămas concludent mai scăzut ($p < 0,05$), pe când valorile acestui indice exprimat în număr absolut nu s-au deosebit de nivelul conținutului limfocitelor T la persoanele sănătoase. La pacienții celui de-al doilea grup valorile în expresie procentuală ale conținutului limfocitelor T nu s-au deosebit de nivelul acestora la persoanele sănătoase, pe când după valorile exprimate în număr absolut, conținutul limfocitelor T chiar a prevalat autentic nivelul acestui indice la persoanele din grupul de control ($p < 0,001$). La bolnavii care nu au necesitat intervenție chirurgicală - grupul al treilea de studiu,

valorile inițiale ale conținutului limfocitelor T, au prevalat nivelurile acestui indice atât la bolnavii primelor două grupuri, cât și comparativ cu persoanele sănătoase. În dinamică, după tratament, conținutul limfocitelor T la bolnavii din această categorie investigată nu s-a modificat.

Valorile conținutului limfocitelor B la internare, atât în expresie procentuală, cât și în număr absolut, au fost la un nivel la fel de înalt la pacienții grupurilor investigate, comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în toate cazurile) (tabelul 2, 3).

După tratament, conținutul limfocitelor B a scăzut convingător în expresie procentuală, atât la pacienții supuși tratamentului complex incluzând preparatul Amniocen ($t = 2,63$, $p < 0,05$), cât și la pacienții în schema de tratament a cărora a fost inclus preparatul BioR ($t = 5,89$, $p < 0,001$). Este de menționat, că la pacienții grupului dat, această micșorare este totodată mai concludentă și pentru valorile exprimate în număr absolut ($t = 2,09$, $p < 0,05$), ceea ce demonstrează

Tabelul 3

Conținutul neutrofilelor fagocitare (numărul fagocitar - NF) și activitatea fagocitară a neutrofilelor (indicele fagocitar- IF) la bolnavii în studiu până și după tratament (M±m)

Grupurile și indicii	n	NF (%)	IF (%)
Persoane sănătoase	60	79,2±0,93	4,72±0,216
Primul grup – până la tratament	18	76,8±2,18	4,58±0,252
Primul grup – după tratament	18	83,9±1,07*	5,52±0,221*
IIC pentru primul grup – până la tratament	18	1,12±0,039	1,28±0,085
IIC pentru primul grup – după tratament	18	1,03±0,017*	0,93±0,113*
Al doilea grup – până la tratament	45	79,9±1,38	4,84±0,157
Al doilea grup – după tratament	39	88,1±0,90*●	5,50±0,117*
IIC pentru al doilea grup – până la tratament	45	1,08±0,021	1,19±0,037
IIC pentru al doilea grup – după tratament	39	1,00±0,016*	1,04±0,024*
Al treilea grup – până la tratament	21	81,3±2,07○	4,94±0,321
Al treilea grup – după tratament	21	88,9±1,55*	6,18±0,342*
IIC pentru al treilea grup – până la tratament	21	1,04±0,009	1,13±0,038
IIC pentru al treilea grup – după tratament	21	0,99±0,010*	1,01±0,021*

Tabelul 4

Conținutul IgG, IgA, IgM la bolnavii în studiu până și după tratament (M±m)

Grupurile	n	IgG (g/l)	IgA (g/l)	IgM (g/l)
Persoane sănătoase	50	12,3±0,27	2,6±0,10	1,4±0,06
Primul grup – până la tratament	18	18,4±0,74	4,1±0,19	3,4±0,16
Primul grup – după tratament	18	16,4±0,44*	3,5±0,20*	2,8±0,15*
Al doilea grup – până la tratament	45	17,9±0,47	3,8±0,12	3,0±0,18
Al doilea grup – după tratament	39	14,5±0,33*●	2,9±0,12*●	2,1±0,16*●
Al treilea grup – până la tratament	21	19,2±0,29□	2,7±0,20□	1,7±0,22□
Al treilea grup – după tratament	21	16,3±0,30*	2,1±0,20*	1,3±0,16

ză proprietățile imunocorectoare mai concentrate ale preparatului BioR asupra conținutului modificat al limfocitelor B, comparativ cu preparatul Amniocen. Conținutul limfocitelor B la bolnavii grupului al treilea a fost cel mai scăzut, iar indicii imunocorecției cei mai majorați.

Astfel, atât conținutul neutrofilelor segmentate, cât și activitatea lor fagocitară au fost la internare la același nivel, nu s-au deosebit între grupuri și nici de nivelul persoanelor sănătoase (tabelul 4). La externare, conținutul neutrofilelor segmentate s-a majorat, iar activitatea lor fagocitară s-a intensificat concludent la pacienții din primele două grupuri, valorile numărului fagocitar și indicelui fagocitar fiind totuși veridic mai înalte pentru pacienții grupului al doilea (pentru numărul fagocitar: t = 2,95, p < 0,01 - primul grup și t = 4,96, p < 0,001 - al doilea grup; pentru indicele fagocitar: t = 2,79, p < 0,01 - primul grup; t = 3,38, p < 0,001 - al doilea grup). Numărul fagocitar și indicele fagocitar la bolnavii din al treilea grup au fost cei mai majorați și în dinamică au continuat să crească. Indicii imunocorecției, din contra în dinamică s-au micșorat.

Imunoglobulinele tuturor celor trei clase în ambele grupuri până la tratament au prezentat niveluri veridic mai înalte față de persoanele sănătoase (tabelul 5). După tratament, nivelurile modificate de IgG, IgA și IgM au scăzut la pacienții din ambele grupuri, însă la pacienții grupului al doilea, care au administrat concomitent cu terapia standard preparatul BioR această micșorare a fost una mai expresivă, comparativ cu pacienții în schema de tratament a cărora a

fost introdus preparatul Amniocen (t = 5,80, p < 0,001 și t = 2,25, p < 0,05, corespunzător pentru IgM; t = 5,49 p < 0,001 și t = 2,04 p < 0,05, corespunzător pentru IgA); (t = 3,58 p < 0,001 și t = 2,51 p < 0,05, corespunzător pentru IgM). Este de menționat că nivelurile de IgG, IgA și IgM au continuat să prezinte valori veridic mai înalte la pacienții primului grup (t = 3,44, p < 0,001 pentru IgG; t = 2,78, p < 0,01 pentru IgA și t = 3,34, p < 0,01 pentru IgM), comparativ cu pacienții grupului al doilea, chiar și la externare. Nivelul IgG printre bolnavii grupului al treilea a fost cel mai înalt și în dinamică concludent s-a micșorat. Nivelul IgA și IgM, dimpotrivă a fost cel mai scăzut și în dinamică s-a majorat, însă această creștere a fost concludentă doar pentru IgA.

Activitatea complementului (AC) a fost veridic scăzută la internare la pacienții din ambele grupuri, comparativ cu persoanele sănătoase (p < 0,001 în ambele cazuri). În dinamică, activitatea complementului s-a intensificat (t = 3,3, p < 0,01 și t = 5,2, p < 0,001 corespunzător), dar cu o veridicitate mai pronunțată la pacienții grupului al doilea, care au primit preparatul BioR.

Activitatea complementului la bolnavii din grupul al treilea a fost cea mai înaltă și în dinamică a continuat să crească.

Nivelurile complexelor imune circulante (CIC) veridic mai înalte față de persoanele sănătoase la pacienții ambelor grupuri la internare (p < 0,001 în ambele cazuri). După tratament concludent au scăzut sub acțiunea ambelor preparate (t = 3,7, p < 0,01 și t = 2,2, p < 0,001, corespunzător), modificările poziti-

Tabelul 5

Conținutul complementului (CH50), complexelor imune circulante (u.c.) și anticorpilor naturali (în titru) la bolnavii în studiu până și după tratament (M±m)

Grupurile	n	AC	CIC	AN
Persoane sănătoase	50	59,5±1,56	65,0±3,86	1,8±0,23
Primul grup – până la tratament	18	47,2±1,78	163±10,3	2,0±0,13
Primul grup – după tratament	18	56,8±2,36*	117±7,2*	2,2±0,09
Al doilea grup – până la tratament	45	47,1±0,68	141±6,5	2,0±0,11
Al doilea grup – după tratament	39	54,9±1,34*	75±6,4*●	2,3±0,07*
Al treilea grup – până la tratament	21	56,9±0,84□	95±8,1□	1,9±0,08
Al treilea grup – după tratament	21	61,8±0,91*	68±6,1*	2,4±0,08*

ve produse însă și, în acest caz fiind mai expresive la utilizarea preparatului BioR. Nivelul complexelor imune circulante printre bolnavii grupului al treilea a fost cel mai scăzut și în dinamică a continuat să descrească.

Nivelurile de anticorpi naturali (AN), la fel de înalte la internare față de persoanele sănătoase ($p < 0,01$ în toate cazurile), în dinamică au continuat să crească, mai veridic însă această creștere a fost la pacienții grupului al doilea – care au primit preparatul BioR ($t = 2,23$ $p < 0,05$).

Conținutul anticorpilor naturali la bolnavii grupului al treilea a fost cel mai scăzut, iar în dinamică a fost stabilită creșterea concludentă a acestui indice.

Concluzii. Indicii imuni: conținutul limfocitelor și subpopulațiilor T, activitatea funcțională a limfocitelor T, limfocitele B, activitatea fagocitară, imunoglobulinele IgG, IgA, IgM, complementul și complexe imune circulante, anticorpii normali, prezintă la bolnavii cu radiculopatii lombare discogene operate, niveluri veridic modificate în comparație cu indicii similari ai persoanelor sănătoase ($p < 0,01$ pentru toate cazurile) – tabloul care confirmă dereglarea reactivității imune și a rezistenței naturale a organismului în caz de această afecțiune. La introducerea în schema de tratament complex a pacienților cu radiculopatii

lombare discogene operate a preparatelor imuncorectoare, în studiul comparat realizat de noi a preparatului tisular Amniocen și a preparatului pe bază de principii active algale BioR, în dinamică se produce normalizarea indicilor imunității celulare și umorale iar, prin rezultatele sale acest studiu prezintă acțiunea imuncorectoare mai concentrată a preparatului BioR asupra indicilor imuni dereglați în radiculopatiile lombare discogene operate.

Bibliografie

1. Новосельцев С. В. Патогенетические механизмы формирования поясничных спондилогенных неврологических синдромов у пациентов с грыжами поясничных дисков // Мануальная терапия. – 2010a. – № 3 (39). – С. 77-82.
2. Chambers Donald A., Schauenstein Konrad. *Mindful immunology: Neuroimmunomodulation.* // Immunol. Today. – 2000. – 21. N. 4. – с. 168-176.
3. Păunescu V., Tatu C., Stănescu D., Medrea D. *Imunologie.* Concepte fundamentale și aplicative. 1996. Heli-con. Timișoara. 718 с.
4. Ghinda S, Rudic V., Darii V., Bulimaga V., Chiriac T., Parii A. *Acțiunea preparatului BioR asupra reactivității imunologice și rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară „in vitro”* // „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (științe biologice, chimice și agricole)”, V. 3 (294), 2004, p. 100-107.

NEUROCHIRURGIE

ROLUL CHIRURGIEI MINIM INVAZIVE ÎN TRATAMENTUL HEMATOAMELOR INTRACEREBRALE SPONTANE

Condrea Eugeniu – cercetător științific,
Institutul Neurologie și Neurochirurgie

Condrea.eugeniu@gmail.com, tel. +37369165556

Rezumat

Tratamentul chirurgical al hematoamelor intracerebrale spontane reprezintă un subiect pe cât de important, pe atât de controversat, care cuprinde o perioadă de peste o sută de ani. De la primele tentative de tratament chirurgical al acestei patologii, a fost parcursă o cale lungă, iar tehnicile chirurgicale au evoluat foarte mult în ultimele decenii, în special, datorită dezvoltării metodelor diagnostice și perfectării utilajului chirurgical. În acest articol sunt elucidate aspectele de bază, evoluția și starea actuală a tehnicilor minim invazive în tratamentul HICS.

Cuvinte-cheie: hemoragie intracerebrală spontană, chirurgie minim invazivă, fibrinoliza locală, evacuare endoscopică

Summary: Role of minimal invasive surgery in treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage

Surgical treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH) represents an important and disputed subject which counts a history of more than a hundred years. From the first attempts of surgical treatment of this pathology, surgical techniques have evolved greatly in last decades, mainly due to the development of diagnostic methods and perfecting surgical equipment. This article considers the basic issues, evolution and current state of minimally invasive techniques in the treatment of ICH.

Keywords: spontaneous intracerebral hemorrhage, minimal invasive surgery, local fibrinolysis, endoscopic surgery

Резюме: Роль малоинвазивной хирургии в лечении спонтанного внутримозгового кровоизлияния

Хирургическое лечение спонтанных внутримозговых кровоизлияний (ВМК) является важным предметом обсуждения и споров, история которых насчитывает более ста лет. С первых попыток хирургического лечения ВМК, хирургические методы сильно изменились в последние десятилетия, в основном благодаря развитию методов диагностики и совершенствованию хирургического оборудования. В данной статье рассматриваются основные вопросы, эволюция и современное состояние минимально инвазивных методов в лечении ВМК.

Ключевые слова: спонтанные внутримозговые кровоизлияния, мини инвазивная хирургия, локальный фибринолиз, эндоскопическая аспирация

Hemoragia intracraniană nontraumatică constituie o problemă de sănătate publică de rang global, aceasta constituind circa 2 milioane de cazuri (10-15%) din cele aproape 15 milioane de cazuri de ictus înregistrate anual în întreaga lume [1]. Numai în Statele Unite ale Americii, la fiecare 40 de minute o persoană suportă un ictus [2]. În SUA costurile tratamentului direct al ictusului ating cifra de 12,7 miliarde de dolari anual, iar plata pentru tratamentul patologiilor asociate ajunge la cifra de 73,7 miliarde de dolari SUA [2]. În pofida numeroaselor cercetări, ictusul hemoragic este una dintre cele mai prost tratate forme de ictus, afecțiunea respectivă constituind și una din cauzele de bază ale morbidității, dizabilității și decesului din întreaga lume [3]. Proporția pacienților care decedază în decursul primei luni de la debutul HICS, variază între 22% și 62% [4, 5]. Numai 20% din numărul

persoanelor care supraviețuiesc ictusul hemoragic ating independența funcțională la 6 luni după debut [5]. Aproximativ o jumătate din decese survin în primele 24 de ore. Toate acestea accentuează importanța decisivă a unui tratament timpuriu și rapid al acestei patologii [6, 7].

Cauzele cele mai frecvente al HICS le constituie hipertensiunea arterială, administrarea de anticoagulante și angiopatia amiloidă cerebrală. Semnele și simptomele neurologice la prezentare depind de dimensiuni, localizare și gradul de mass efect al cheagului asupra structurilor cerebrale. În unul din studiile de autopsie consacrat hemoragiei intracerebrale de origine hipertensivă, s-a constatat că localizările cele mai frecvente ale hemoragiilor au fost capsula externă în 42%, puntea în 16%, talamusul în 15%, cerebelul în 12% și substanța albă în 10% [8]. Rata mortalității la un an, în

cadrul HICS, variază în dependență de localizare: 65% pentru trunchiul cerebral, 57% pentru hemoragiile lobare, 51% pentru hemoragiile profunde și 42% pentru cele cerebelare [9]. Frecvent HICS sunt complicate de hemoragia intraventriculară (HIV), care pot duce la hidrocefalie obstructivă, astfel majorând independent rata mortalității până la 80% [10, 11].

Spre deosebire de hemoragiile cerebelare, pentru care există mai multe căi tratament chirurgical și medicamentos, modalitățile de tratament chirurgical al hemoragiilor intracerebrale supratentoriale, al hematoamelor superficiale și al celor profunde, precum și al hemoragiilor în ganglionii bazali, sunt extrem de controversate. Sarcinile principale ale tratamentului constau în reducerea hemoragiei repetate, scăderea presiunii intracraniene (PIC), controlul presiunii cerebrale de perfuzie și reducerea mass efectului.

Hemoragiile profunde (cum ar fi cele din ganglionii bazali sau trunchi) au un pronostic sumbru, iar evacuarea chirurgicală deschisă nu pare să amelioreze starea acestor pacienți, în comparație cu terapia medicamentoasă conservativă. Din punct de vedere istoric, chirurgia nu a jucat rol important în astfel de cazuri [12]. Chirurgia este considerată capabilă de a salva vieți prin micșorarea PIC în cazuri aparte, dar nu este destul de eficientă în restabilirea unui statut funcțional semnificativ. În cazurile în care HICS este tratată chirurgical, evacuarea hematomului intracerebral reduce mass efectul, dar tot odată înlătură și acțiunea neurotoxică a produselor de descompunere sangvină, ajutând la prevenirea edemului cerebral și a leziunilor cerebrale secundare [13].

Chirurgia deschisă este relativ contraindicată din cauza comorbidităților frecvente pe care le au acești pacienți. Mai mult ca atât, chirurgii deseori ezită să efectueze o corticotomie extinsă prin creierul intact, pentru a evacua hemoragiile situate profund. O tehnică ideală pentru evacuarea HICS ar fi una care minimalizează manipulările cu creierul și una care, de asemenea, ar putea fi efectuată sub anestezie locală, de preferință la patul bolnavului. O astfel de abordare ar putea compensa morbiditatea sporită a chirurgiei, în special în cazul hemoragiilor profunde și a celor care sunt destul de instabile, pentru a suporta o intervenție chirurgicală deschisă.

Eșecul trailurilor clinice de a demonstra beneficiul intervențiilor chirurgicale de evacuare deschisă a HICS, comparativ cu tratamentul medicamentos, a dus la căutarea unor metode alternative de evacuare a cheagului de sânge, toate acestea fiind bazate pe experiența în creștere în domeniul tehnicilor minim invazive. Rezultatele unor serii de cazuri de HICS tratate prin aplicarea tehnicilor minim invazive par a fi promițătoare pentru un tratament mai eficient al acestei patologii.

Argumentarea terapiei prin chirurgie minim invazivă

Scopul tratamentului chirurgical prin evacuarea hematomului intracerebral este de a reduce mass efectul și controlul subsecvent al hipertensiunii intracraniene, precum și de a reduce lezarea țesutului cerebral în ariile adiacente hematomului, cauzate de leziunile secundare. Astfel, dacă primul scop poate fi atins ușor, cel de-al doilea este mult mai dificil de realizat, deoarece procedeele chirurgicale deschise sunt frecvent asociate cu lezarea adițională a țesutului cerebral. Beneficiul procedeelelor chirurgicale asupra terapiei medicamentoase în cadrul HICS nu a fost niciodată demonstrat, iar criteriile pentru tratamentul chirurgical nu au fost clar stabilite [14].

Astfel, în ultimii ani au devenit atractive tehnicile minim invazive. Unele caracteristici ale HICS, care facilitează selecția candidaților pentru metode minim invazive au fost expuse de către Kaufman [15] în ordinea următoare: (1) pot fi diagnosticate ușor prin metode existente cum este CT și IRM cerebral; (2) sunt potrivite pentru localizare stereotactică; (3) proprietățile lor fizice le fac susceptibile pentru aspirație, care poate fi ulterior facilitată prin administrarea agenților fibrinolitici sau prin utilizarea dispozitivelor mecanice; și (4) înlăturarea lor poate fi realizată fără risc major de sângerare repetată în circumstanțele în care hemoragia poate fi detectată și tratată.

Avantajele tehnicilor minim invazive asupra craniotomiei convenționale se rezumă la următoarele: (1) timpul scurtat al intervenției chirurgicale, ceea ce este important în special pentru pacienții vârstnici cu alte comorbidități; (2) procedura poate fi efectuată sub anestezie locală; (3) minimalizarea intervenției chirurgicale se poate solda cu o morbiditate redusă, asociată intervenției chirurgicale; (4) aceste proceduri permit chirurgului de a atinge unele leziuni, cum ar fi hemoragiile situate profund, care sunt inaccesibile prin chirurgia deschisă; și (5) astfel de proceduri permit chirurgului să controleze cantitatea de sânge evacuat și să evite complicațiile eventuale (plasarea incorectă a cateterului, hemoragie repetată) în timp real prin utilizarea intraoperatorie a monitoringului ultrasonografic [16, 17].

Dezavantajele potențiale constau în: expunerea chirurgicală redusă; incapacitatea de a trata leziuni structurale cum sunt malformațiile arteriovenoase sau aneurismele; hemoragiile repetate datorită utilizării fibrinolicelor; infecția datorată menținerii îndelungate a cateterului în cavitatea hematomului. Rata complicațiilor asociate cu terapiile minim invazive pentru evacuarea HICS este foarte mică, variind pentru diferite tipuri de proceduri.

Procedeele Chirurgicale

Aspirarea simplă

Aspirarea simplă a fost propusă în calitate de tratament potențial încă din anii 1950, însă rezultatele au fost descurajatoare. În unul din articole, datat cu anul 1951, se arată că 9 din 15 pacienți tratați prin metoda aspirației simple prezentau o cantitate însemnată de hematom restant în lojă, conform datelor obținute la autopsie [12]. Aceste rezultate nu au generat niciun interes și metoda a fost abandonată.

Un număr de rapoarte din Japonia prezintă rate de aspirație cuprinse între 29% și 85% din volumul hematoului, în cazul aspirării simple sub ghidare CT. Este de menționat că interpretarea acestor studii prezintă o dificultate sporită, deoarece informațiile despre tehnicile și dispozitivile utilizate în timpul acestor studii sunt foarte lapidare [15].

Dispozitivele mecanice

Targetingul hematoului intracerebral și dificultatea de a realiza o aspirație complet din cauza eterogenității în consistența cheagului, reprezintă cele două dificultăți majore întâlnite inițial în aspirația HICS [18]. Odată cu elaborarea tehnicilor stereotactice, aprecierea țintei hematoului nu mai era o problemă și eforturile au fost îndreptate spre atingerea unui grad mai mare de aspirație a hematoului.

Timp de câteva ore de la debutul HICS, cheagul constă din aproximativ 20% de sânge lichid și 80% de cheaguri dense [19, 20]. Aceste aspecte fizice fac dificilă aspirarea simplă. Astfel, a fost creată o varietate de dispozitive instrumentale și agenți farmacologici pentru a fragmenta și a lichefia aceste cheaguri consolidate, precum și pentru a majora randamentul volumetric al aspirației.

În 1978, Backland și von Holst [21] au descris un nou instrument de evacuare stereotactică a hematoamelor, care consta dintr-o canulă de 4 mm ce conținea în sine un șurub Archimede. Presiunea negativă era aplicată pentru a aspira cheagul în canulă, în timp ce rotirea șurubului fragmenta hematomul. Prin utilizarea acestei tehnici Higgins și aut. [22] au fost în stare să evacueze aproape complet HICS la 13 din 16 pacienți din seria prezentată de ei. După ce au fost publicate aceste prime rapoarte, au fost descrise și câteva modificări ale dispozitivului [22].

Un alt dispozitiv inovator include un aspirator cu ultrasunet cu destinație specială [23], un nucleotom modificat și, un sistem de aspirație cu dublă tracțiune [24]. De asemenea, a fost descrisă și aspirarea ghidată cu ultrasunet, pentru a oferi ghidarea în timp real a evacuării hematoului, însă această procedură necesită o cranotomie cu formarea unui defect osos de cel puțin 2,5x4 cm [25]. Deși unele din aceste abordări au demonstrat rezultate interesante, ele nu au devenit populare.

Endoscopia

În 1989, Auer și aut. [26] au prezentat rezultatele unui studiu clinic randomizat pe 100 de pacienți, subiecți ai evacuării endoscopice ultrasonografic ghidate și coagulare cu laser, în decursul primelor 48 de ore de la debutul HICS, cu un volum mai mare de 10 cm cubi, versus tratamentul medicamentos. A fost apreciată o scădere a ratei mortalității în grupul chirurgical la 6 luni de la debut (45% contra 70% în grupul tratat medicamentos). De asemenea, a fost observată și o tendință de îmbunătățire a rezultatelor în grupul tratat chirurgical, iar evacuarea endoscopică a hematoamelor de dimensiuni mici a dus la o calitate semnificativ mai bună a vieții la pacienții tratați chirurgical, comparativ cu cei tratați medicamentos. Beneficiul chirurgical a fost limitat la pacienții cu hemoragii lobare și la pacienții mai tineri de 60 de ani. Alte studii mari în acest domeniu nu au urmat.

Fibrinoliza

O altă abordare, menită să eficientizeze aspirarea hematoului, implică instilarea unui agent fibrinolitice în cavitatea cheagului. Utilizându-se diferite procedee, în cavitatea hematoului este plasat un cateter de silcion prin tehnici stereotactice, și agentul fibrinolitic este instalat, la patul pacientului, de mai multe ori pe zi timp de câteva zile. Cel mai frecvent utilizat remediu fibrinolitic a fost urokinaza, care este administrată într-o doză de 5000 sau 6000 UA de două ori pe zi prin cateter, în cavitatea hematoului, cu drenarea subsecventă și aspirarea părții lichide a acestuia. În baza unor studii pe animale, a fost demonstrat că urokinaza oferă o liză a hematoului, fără a afecta țesutul cerebral adiacent [20]. Eficiența acestei modalități de tratament a fost demonstrată și de către Nuzima și aut. [27], din raportul căruia rezultă că 81% din cei 175 de pacienți cu hemoragii putanimale au revenit la viața normală. Pentru o serie de intervenții nonrandomizate, în care s-a utilizat această metodă, s-au raportat rate de aspirație cuprinse între 30% și 90% [15, 26, 28]. Rata hemoragiei repetate a fost cuprinsă între 0% și 10%, cu o medie de 4% din 392 de cazuri [26, 27, 29]. Hemoragia recentă prezintă cel mai îngrijorător risc potențial de administrare a agenților trombolitici în cavitatea hematoului intracerebral; totodată, aceste rate de recurență sunt acceptabile când sunt comparate cu cele ale evacuării convenționale a hematoului [30]. În 1999 Zuccarello și coat. au publicat un raport al unei serii de pacienți cu HICS, care au fost randomizați pentru tratamentul chirurgical sau pentru un tratament medicamentos optim. Principalele criterii de admitere spre randomizare era perioada de 24 ore de la debutul simptomatic, volumul HICS mai mare de 10 cm³ și un scor Glasgow mai mare de 4. Nouă din 20 de pacienți înrolați în stu-

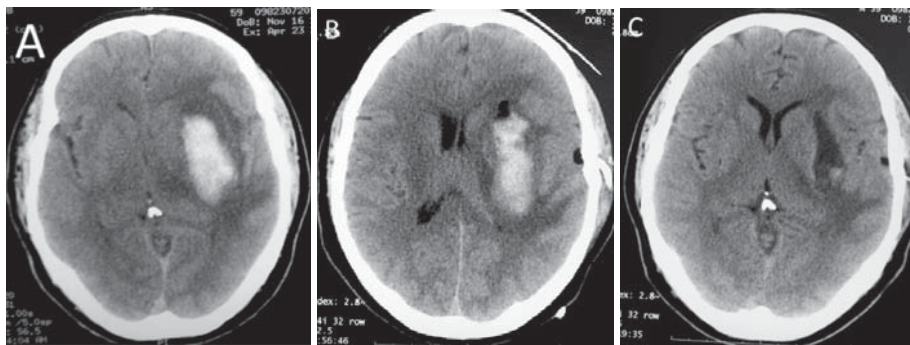


Fig. 1. Aspirarea hemoragiei intracerebrale cu administrare de sol. Prourokinază. (A) CT cerebral preoperator. (B) CT cerebral de control după instalarea drenajului de silicon și inițierea fibrinolizei locale. (C) CT cerebral peste 8 zile de la inițierea fibrinolizei locale

diu au fost supuși intervenției chirurgicale în decurs de 3 ore de la randomizare, iar 11 pacienți au primit tratament medicamentos optim. Nu a fost apreciată vreo diferență în rata mortalității la 3 luni după debut (27% în tratamentul medicamentos, comparativ cu 22% în cel chirurgical), însă rezultatele secundare estimate după 3 luni au demonstrat o tendință pozitivă nesemnificativă către un rezultat mai bun în grupul de pacienți tratați chirurgical, comparativ cu cei tratați doar medicamentos, datele fiind apreciate conform valorilor medii Glasgow Outcome Score, Indexul Bartel și scara Rankin [31].

Scopul studiilor europene randomizate finalizate în ultimii ani a fost de a evalua eficiența evacuării stereotactice a HICS cu instilarea de urokinază. Șaptezeci și unu de pacienți au fost randomizați în două grupe (evacuare stereotactică și management medicamentos). Sarcina primară a constat în evaluarea decesului sau a gradului handicapului funcțional după 6 luni. În grupul tratat chirurgical a fost apreciată o reducere semnificativă a mortalității (40%). Nu au fost constatate diferențe statistice semnificative în rezultatele funcționale la diferite intervale de timp [32].

Metoda fibrinolizei locale a HICS implementată în clinica de Neurochirurgie INN a demonstrat rezultate satisfăcătoare, cu o rată înaltă de aspirare a conținutului hematomului (65-70%), un număr mic de complicații și mortalitate redusă. Până în prezent în studiu au fost înrolați 38 de pacienți (Fig. 1).

Un alt agent fibrinolitik care a fost pe larg utilizat pentru tratamentul ictusului ischemic este activatorul tisular al plasminogenului (t-PA). Prima utilizare a t-PA în ictusul hemoragic s-a făcut cu scopul de lezare a hemoragiei intraventriculare (HIV). Rohde și aut. [33] au raportat o dizolvare mai rapidă a HIV (1-3 zile) prin administrare de t-PA, decât cu urokinază (5-8 zile). Comparativ doar cu ventriculostomia, HIV tratată cu administrarea adițională de t-PA diminuează rata mortalității cu 30% [33]. Alte studii similare

au indicat că utilizarea intraventriculară a t-PA poate ameliora pronosticurile pacienților cu HIV masive. [33-36].

Mult mai recent, t-PA a fost utilizat pentru tratamentul HICS. Lippitz și aut. [37] au demonstrat că administrarea zilnică a t-PA în cavitatea hematomului, începând cu 12-24 de ore de la instalarea stereotactică a cateterului în cavitatea hematomului, s-a soldat cu o reducere în medie cu 85% a volumului hematomului, în timp de la 2 până la 4 zile de la debut. Lippitz și aut. au utilizat doze standard de 3 mg de t-PA dizolvate în 3 ml ser fiziologic; în dependență de volumul rezidual al hematomului după prima injectare, administrarea de t-PA a fost repetată la fiecare 24 de ore timp de 1-3 zile. Ziai W. și aut. [34] au calculat doza de t-PA în raport cu diametrul maxim al hematomului; fiecare 1 cm din diametrul hematomului necesită 1 mg de t-PA. Nu au fost constatate efecte adverse sistemice, inclusiv hemoragii intracraniene sau hemoragii repetate. Unul din studiile efectuate de către Wagner, prin modelarea HICS la porcine, a raportat că aplicarea de t-PA pentru aspirarea hematomului rezultă într-o înlăturare a peste 70% din volumul cheagului, de asemenea, a fost apreciată reducerea edemului perilezional [38].

Concluzii

Eficiența tratamentului chirurgical al HICS rămâne deocamdată nedemonstrată și contradictorie [16, 39]. Deși chirurgia deschisă nu pare să amelioreze rezultatele pacienților [6], metodele mai puțin invazive de evacuare a hematomului demonstrează rezultate mult mai promițătoare în îmbunătățirea stării pacienților și a șanselor de supraviețuire. Până în prezent doar câteva studii clinice au demonstrat beneficiul tratamentului chirurgical asupra celui medicamentos prin utilizarea tehnicilor minim invazive [26, 29], de aceea sunt necesare mai multe studii clinice randomizate, care să evalueze tehnicile chirurgicale minim invazive în comparație cu cel mai bun tratament medicamentos.

Bibliografie

1. Sudlow, C.L. and C.P. Warlow, *Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration*. Stroke, 1997. **28**(3): p. 491-9.
2. Writing Group, M., et al., *Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2010. **121**(7): p. e46-e215.
3. Rincon, F. and S.A. Mayer, *Intracerebral hemorrhage: getting ready for effective treatments*. Curr Opin Neurol, 2010. **23**(1): p. 59-64.
4. Bronnum-Hansen, H., et al., *Longterm survival and causes of death after stroke*. Stroke, 2001. **32**(9): p. 2131-6.
5. Fogelholm, R., et al., *Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(11): p. 1534-8.
6. Morgenstern, L.B., et al., *Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2010. **41**(9): p. 2108-29.
7. Parker, D., Jr., D.H. Rhoney, and X. Liu-DeRyke, *Management of spontaneous nontraumatic intracranial hemorrhage*. J Pharm Pract, 2010. **23**(5): p. 398-407.
8. Freytag, E., *Fatal hypertensive intracerebral hematomas: a survey of the pathological anatomy of 393 cases*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1968. **31**(6): p. 616-20.
9. Flaherty, M.L., D. Woo, and J. Broderick, *The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics*. Neurology, 2006. **66**(6): p. 956-7; author reply 956-7.
10. Hanley, D.F., *Intraventricular hemorrhage: severity factor and treatment target in spontaneous intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2009. **40**(4): p. 1533-8.
11. Okuda, M., et al., *The effect of hematoma removal for reducing the development of brain edema in cases of putaminal hemorrhage*. Acta Neurochir Suppl, 2006. **96**: p. 74-7.
12. Paillas, J.E. and B. Alliez, *Surgical treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. Immediate and long-term results in 250 cases*. J Neurosurg, 1973. **39**(2): p. 145-51.
13. Qureshi, A.I., A.D. Mendelow, and D.F. Hanley, *Intracerebral haemorrhage*. Lancet, 2009. **373**(9675): p. 1632-44.
14. Broderick, J.P., et al., *Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association*. Stroke, 1999. **30**(4): p. 905-15.
15. Kaufman, H.H., *Treatment of deep spontaneous intracerebral hematomas. A review*. Stroke, 1993. **24**(12 Suppl): p. I101-6; discussion I107-8.
16. Thanvi, B.R., N. Sprigg, and S.K. Munshi, *Advances in spontaneous intracerebral haemorrhage*. Int J Clin Pract, 2012. **66**(6): p. 556-64.
17. Ruth, A., et al., *Intracerebral haemorrhage: surgical therapy vs. patient-adapted treatment concept*. J Clin Neurosci, 2004. **11**(3): p. 259-62.
18. Schwarz, S., et al., *Secondary hemorrhage after intraventricular fibrinolysis: a cautionary note: a report of two cases*. Neurosurgery, 1998. **42**(3): p. 659-62; discussion 662-3.
19. Kandel, E.I. and V.V. Peresedov, *Stereotactic evacuation of spontaneous intracerebral hematomas*. Stereotact Funct Neurosurg, 1990. **54-55**: p. 427-31.
20. Mohadjer, M., et al., *CT-stereotactic fibrinolysis of spontaneous intracerebral hematomas*. Neurosurg Rev, 1992. **15**(2): p. 105-10.
21. Backlund, E.O. and H. von Holst, *Controlled subtotal evacuation of intracerebral haematomas by stereotactic technique*. Surg Neurol, 1978. **9**(2): p. 99-101.
22. Higgins, A.C. and B.S. Nashold, Jr., *Stereotactic evacuation of large intracerebral hematoma*. Appl Neurophysiol, 1980. **43**(3-5): p. 96-103.
23. Newell, D.W., et al., *Minimally invasive evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage using sonothrombolysis*. J Neurosurg, 2011. **115**(3): p. 592-601.
24. Niizuma, H. and J. Suzuki, *Stereotactic aspiration of putaminal hemorrhage using a double track aspiration technique*. Neurosurgery, 1988. **22**(2): p. 432-6.
25. Hyodo, A., et al., *[Use of real-time ultrasonography in neurosurgical operations]*. No Shinkei Geka, 1984. **12**(3 Suppl): p. 311-8.
26. Auer, L.M., et al., *Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study*. J Neurosurg, 1989. **70**(4): p. 530-5.
27. Niizuma, H., et al., *Results of stereotactic aspiration in 175 cases of putaminal hemorrhage*. Neurosurgery, 1989. **24**(6): p. 814-9.
28. Kanaya, H. and H. Endo, *[Surgical treatment and results of surgery for hypertensive intracerebral hemorrhage]*. No To Shinkei, 1984. **36**(9): p. 847-58.
29. Niizuma, H., et al., *Stereotactic aspiration of thalamic hematoma. Overall results of 75 aspirated and 70 nonaspirated cases*. Stereotact Funct Neurosurg, 1990. **54-55**: p. 438-44.
30. Fujii, Y., et al., *Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage*. J Neurosurg, 1994. **80**(1): p. 51-7.
31. Zuccarello, M., et al., *Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study*. Stroke, 1999. **30**(9): p. 1833-9.
32. Teernstra, O.P., et al., *Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA)*. Stroke, 2003. **34**(4): p. 968-74.
33. Rohde, V., C. Schaller, and W.E. Hassler, *Intraventricular recombinant tissue plasminogen activator for lysis of intraventricular haemorrhage*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995. **58**(4): p. 447-51.
34. Ziai, W.C., et al., *Factors affecting clot lysis rates in patients with spontaneous intraventricular hemorrhage*. Stroke, 2012. **43**(5): p. 1234-9.
35. Staykov, D., H.B. Huttner, and S. Schwab,

[New treatment strategies for intraventricular hemorrhage]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2012. **107**(3): p. 192-6.

36. Gaberel, T., C. Magheru, and E. Emery, *Management of non-traumatic intraventricular hemorrhage*. Neurosurg Rev, 2012. **35**(4): p. 485-94; discussion 494-5.

37. Lippitz, B.E., et al., *Lysis of basal ganglia haematoma with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) after stereotactic aspiration: initial results*. Acta Neurochir (Wien), 1994. **127**(3-4): p. 157-60.

38. Wagner, K.R., et al., *Ultra-early clot aspiration after lysis with tissue plasminogen activator in a porcine model of intracerebral hemorrhage: edema reduction and blood-brain barrier protection*. J Neurosurg, 1999. **90**(3): p. 491-8.

39. Zan, X., et al., *Endoscopic surgery versus conservative treatment for the moderate-volume hematoma in spontaneous basal ganglia hemorrhage (ECMOH): study protocol for a randomized controlled trial*. BMC Neurol, 2012. **12**: p. 34.

ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC CONSTITUIT PE FUNDAL DE STENOZĂ CAROTIDIANĂ: OPȚIUNI DE DIAGNOSTIC ȘI EVALUARE PREOPERATORIE

**Bodiu Adrian – colaborator științific,
Institutul Neurologie și Neurochirurgie**

adicbodiu@gmail.com, +37369054868

Rezumat

În lucrarea dată sunt prezentate particularitățile de diagnostic și algoritmul de pregătire a pacienților cu patologie stenozană a arterelor carotide cu ictus ischemic instalat în scopul stabilirii tacticii optime de tratament și reducerii ratei riscului perioperator.

Cuvinte-cheie: endarterectomie, dopplerografia transcraniană, CT angio, RMN angio, dopplerografia duplex, boală aterosclerotică a vaselor, ictus ischemic

Summary: Cerebral ischemic stroke secondary to carotid artery stenosis: options for preoperative assessment and diagnosis

We report the peculiarities of diagnostic and training algorithm of patients with carotid artery stenosis pathology with ischemic stroke installed in order to establish the optimal treatment strategy and reduce the rate of perioperative risk.

Keywords: endarterectomy, transcranial dopplerography, CT angiography, MRI angiography, dopplerography duplex vessel atherosclerotic disease, ischemic CEEP

Резюме: Состоявшийся ишемический инсульт на фоне стеноза сонной артерии: варианты предоперационной оценки и диагностики

В данной работе представлены особенности диагностики и алгоритм подготовки больных со стенозом сонной артерии на фоне установленного ишемического инсульта, с целью установить оптимальную стратегию лечения и снизить уровень периоперационного риска.

Ключевые слова: эндуартерэктомия, транскраниальная доплерография, КТ-ангиография, МРТ-ангиография, ишемический инсульт

În ultimii ani au fost obținute progrese remarcabile în tratamentul și prevenirea accidentului vascular cerebral ischemic, ceea ce a permis semnificativ reducerea mortalității și a îmbunătățit prognosticul funcțional al acestei boli. Metodele de neuro- și angiografizare, testele biochimice nu au constatat heterogenitatea patogenetică a accidentului vascular cerebral ischemic, ceea ce presupune o abordare diferențiată a tacticii de tratament și nu în ultimul rând, profilaxia primară și secundară a acestei entități nozologice [1,6,7,8,9]. Cu toate acestea, o tactică mai activă de tratament a acestui grup de pacienți, ce presupune

corecția chirurgicală a hemodinamicii, necesită stabilirea algoritmului și tehnicilor de evaluare adecvată a hemodinamicii cerebrale în perioada pre- și intraoperatorie [1,6,8,9]. Până în prezent, sunt foarte puține comunicări referitor la efectul endarterectomiei carotidiene asupra tulburărilor neurologice și neuropsihice de durată la pacienți. Rămâne deasemenea discutabilă problema efectului terapeutic al endarterectomiei carotidiene după ictusul ischemic constituit. Studiile privind evaluarea impactului endarterectomiei carotidiene asupra funcțiilor compromise de accidentul vascular cerebral la pacienții cu stenoza aterosclerotică a

arterei carotide interne (ICA) în marea lor parte sunt fragmente din studii mari angiologice, astfel încât nu pot oferi soluții suficiente în problema efectului terapeutic al endarterectomiei carotidiene (EC).

Scopul studiului nostru este elaborarea unui protocol optimal de diagnostic și evaluare preoperatorie a pacienților cu accident vascular cerebral ischemic pe fundal de patologie stenoasă a arterelor carotide în condițiile Institutului de Neurologie și Neurochirurgie. Studiile despre interrelația dintre simptomele clinice cerebrale și caracteristicile ecografice ale plăcii stenoase, au demonstrat legătura cauză-efect dintre simptomatologia clinică manifestată versus densitatea plăcii, prezența ulcerărilor și hemoragiilor în placă. Procesele moleculare și celulare responsabile de compoziția plăcilor, se arată a fi mai importante decât gradul de stenoză, fiind determinante pentru riscul de accident vascular cerebral ulterior și AIT, în timp ce gradul de stenoză carotidiană estimat prin ecografie, este principalul factor determinant în severitatea bolii, precum și motivul pentru decizia de tratament chirurgical sau conservator.

Studiile recente au demonstrat eficacitatea chirurgiei reconstructive a arterelor carotide în tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic atât la pacienții simptomatici, cât [31] și în prevenirea AVC-ului la pacienții asimptomatici [29, 30]. Leziunile stenotice de bifurcație cauzate de ateroscleroza carotidiană, pot fi descoperite și studiate în mai multe moduri. În ceea ce privește siguranța, raportul cost-eficiență și cerințele necesare, metodele optime de diagnostic preoperator nu sunt clar definite. Pe motive de diferențe în resursele locale, exactitate limitată de diagnostic neinvaziv, endarterectomiile carotidiene nu pot fi supuse unui algoritm care ar fi perfect potrivit pentru practica clinică generală. Angiografia convențională rămâne standardul de aur în determinarea gradului de leziune stenoasă de bifurcație a arterei carotide. Această investigație oferă informații cu privire la starea ramificațiilor arcului aortic, gradul și extinderea leziunilor de bifurcație și leziunilor de arteră carotidă internă (ACI), precum și porțiunii anterioare a poligonului Willis. Angiografia permite determinarea localizării exacte a bifurcației de carotidă într-un format ușor de interpretat pentru chirurgi. Comunicările recente despre studiile randomizate (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET), *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS), *European Carotid Surgery Trial* (ECST)) se referă la pacienții divizați în grupuri, în funcție de gradul de leziune stenotică determinat după criteriile angiografice [29-31]. Angiografia implică un anumit risc de complicații (accident vascular cerebral, reacție alergică la contrast, hemora-

gii în urma puncției arteriale) și, în plus, aceasta crește semnificativ costul actului medical. Potrivit studiului ACAS, practica preoperatorie standard de angiografie cerebrală, în pofida tuturor avantajelor, implică o creștere de risc cerebrovascular de 1% [32], care rezultă din complicațiile cerebrale și determină necesitatea de utilizare a metodelor de diagnostic neinvaziv preoperatoriu. În ultimul deceniu, tehnica de scanare duplex a fost recunoscută ca o metoda neinvazivă de primă alegere. În comparație cu studiul angiografic, scanarea duplex este mai puțin costisitoare, poate fi efectuată repetat și este neinvazivă. Mai mult decât atât, cercetarea duplex oferă posibilitatea de apreciere a structurii plăcii aterosclerotice, lucru important în pronosticul evoluției bolii [33].

În ceea ce privește evaluarea severității leziunilor stenotice, rezultatele studiilor angiografice și scanarea duplex nu pot fi echivalate [34, 35]. Rezultatele studiilor randomizate au constatat că echodiagnosticul preoperator de unul singur nu este suficient în diagnosticul și determinarea indicațiilor pentru terapia intervențională.

Studiul duplex preoperator al vaselor

Pentru majoritatea pacienților, cărora le este indicată endarterectomia carotidiană, răspunsul la această întrebare ar fi "foarte important". Subiectul nu este nou: menționarea acestei probleme a apărut în literatura de specialitate cu mai mult de 15 ani în urmă [1-3], dar până în prezent opiniile au fost controversate [4-6]. Cu toate acestea, revizuirea independentă, efectuată în Marea Britanie și Irlanda au arătat următoarele: studiul duplex este efectuat la 96% din pacienți, angiografia în 55%, computer tomografia (CT) în 38% și imagistica prin rezonanța magnetică nucleară la 14% dintre pacienți. Toate acestea împreună, indică o tendință de utilizare în practica clinică a metodelor non-invazive de investigație [7].

Diagnosticul gradului de leziune stenotică

Rezultatele a două studii internaționale au arătat în mod evident că endarterectomia carotidiană reduce de 6 - 10 ori riscul de AVC, pe un termen lung la pacienții cu leziuni stenotice pronunțate de mai mult de 70% din diametrul vasului, comparativ cu tratamentul conservator [8, 9]. Evaluarea gradului de stenoză în aceste două studii a fost bazată pe datele studiului angiografic. În studiul european, punctul de reper era diametrul vasului la nivelul bulbului carotidian. În studiul Nord American punctul de reper a fost considerat diametrul arterei carotide interne (ACI) distal de leziune, unde pereții vasului devin paraleli. Mai recent s-a propus o a treia metodă, care este cunoscută sub denumirea de "indice de stenoză de carotidă". Conform acestei metode, indicele de reper este diametrul arterei carotide comune mai jos de bifurcație [10].

Întrebarea care îi frământă pe practicieni, se referă la exactitatea de diagnosticare în studiul de angiografie și gradul de eroare din cauza diferenței de rezultate dintre interpretările efectuate de diferiți specialiști. Dificultățile asociate obiectivității investigației, suprapuse subiectivității de “evaluare vizuală” a rezultatelor au devenit ținta studiului recent efectuat [11]. Acest studiu a demonstrat că în mâini experimentate, tehnica de studii duplex nu cedează, ba chiar este mai superioară rezultatelor angiografiei. Principala condiție este experiența și echipamentul de înaltă rezoluție. Datele acestui studiu sugerează că la respectarea acestor exigențe, sensibilitatea și specificitatea de scanare duplex în determinarea gradului de leziuni stenotice mai mare de 70% din diametru depășește 90% din cazuri [12-14].

Cu toate acestea, există situații în care posibilitățile investigației ultrasonografice, sunt limitate (ocluzie, calcifiere). Odată cu apariția modulului Doppler, a crescut precizia echodiagnosticului [15], în timp ce rezonanța magnetică în regim angio (MRA), poate în cazuri dificile stabili diagnosticul de tromboză a arterei carotide. Actualmente din cauza limitărilor de „software”, a costului înalt și accesibilității MRA, acesta are un rol auxiliar față de studiul duplex.

Calcifierea prezintă o situație problematică pentru diagnosticul ultrasonografic, în același timp, însă, procesul de calcifiere exprimat reduce precizia de diagnostic și a angiografiei cu substrație digitală. Această problemă se reduce odată cu creșterea experienței specialistului și poate fi parțial rezolvată prin estimarea vitezei fluxului de sânge proximal și distal de placa aterosclerotică calcificată. În condiții practice, calcifierea face dificilă precizia diagnostică la mai puțin de 5% din pacienți, în aceste cazuri fiind necesar să se utilizeze alte metode de diagnostic.

Extinderea leziunii

Până nu demult, angiografia convențională era considerată standardul de aur în stabilirea extinderii procesului stenozant. Această investigație este indicată pentru vizualizarea limitei superioare a plăcii aterosclerotice, afectarea emergenței arterei carotide comune și patologiei vasculare intracraniene. În momentul de față în acest scop pot fi folosite și metodele de diagnostic sonografic, cum ar fi scanarea duplex extra- și intracraniană, sau investigația prin dopplerografia transcraniană.

Marginea distală a plăcii aterosclerotice

Vizualizarea marginii superioare a afecțiunii stenotice este o prerogativă a cercetării duplex, ceea ce reduce la minim un eventual risc de stenozare distală intraoperatorie. În cazul în care marginea distală a plăcii nu este clar vizualizată, se recomandă angiografia intraarterială cu substrație digitală sau MRA.

În final însă, rezultatele investigațiilor repetate rareori modifică indicațiile pentru intervenție chirurgicală, deoarece ultimele, ca regulă, sunt determinate de manifestările clinice și de gradul de îngustare a arterelor carotide. Totuși, investigațiile suplimentare permit chirurgului realizarea unui diagnostic de precizie exhaustivă.

Există o leziune proximală?

Un specialist cu experiență în examenul duplex poate identifica leziuni hemodinamice semnificative situate proximal de bifurcația arterelor carotide. În acest caz, leziunea este vizualizată sub procesul xifoid, senzorul fiind plasat oblic. În cazurile când vizualizarea nu este posibilă, trebuie să se țină cont de faptul că o leziune proximală întotdeauna modifică caracterul undei pulsatile în porțiunea proximală a arterei carotide comune. Asemenea situație impune efectuarea angiografiei sau MRA. Cu toate acestea, în practică, leziunile hemodinamice semnificative a segmentului proximal (intratoracic) sunt întâlnite destul de rar (1,8% pentru 1000 de angiografii) [16].

Există o leziune stenotică de sifon carotidian?

Leziunile tip tandem erau până nu demult considerate drept contraindicație relativă pentru endarterectomia carotidiană. Cu toate acestea, unii autori cred că prezența bolii stenotice severe de bifurcare și sifon a arterelor carotide nu prezintă un risc major [17]. Datele recente din literatura de specialitate indică faptul că afectarea combinată de sifon carotidian, crește puțin riscul de AVC perioperator [18]. Astfel, la toți pacienții cu suspexie de stenoză de sifon carotidian le este indicată investigația prin angiografie pentru excluderea leziunilor pronunțate. În prezent leziunile de sifon carotidian mai puțin pronunțate, nu pot fi considerate o contraindicație pentru a efectua intervenția chirurgicală.

Avantajele examenului cu ultrasunete și caracteristica plăcii aterosclerotice?

Utilajul modern de înaltă rezoluție permite determinarea gradului de leziune stenotică și caracterizarea morfologică a plăcii aterosclerotice. În acest aspect (morfologia plăcii și prezența trombului intraluminal), angiografia convențională nu prezintă avantaje.

Prezența circulației colaterale?

Susținătorii metodei angiografice afirmă că angiografia selectivă cu substrație digitală este metoda cea mai bună de evaluare a fluxului sanguin în vasele colaterale ale poligonului Willis. Cu toate acestea, această afirmație nu este corectă în totalitate [23]. În prezent, dopplerografia transcranială este metoda optimă pentru studierea circulației colaterale în patul vascular cerebral, precizia căruia poate fi îmbunătățită prin compresia externă a arterei carotide comune, la baza gâtului, pentru a obține un efect similar clampă-

rii arterei carotide în timpul intervenției chirurgicale, sau de ocluzie vasculară [24].

CT angiografia?

Obținerea și prelucrarea rapidă a imaginilor, achiziția imaginii continue ("CT spiralat") și, sistemul cu multe detectoare au transformat CTA cu înaltă rezoluție într-o investigație clinică de rutină. Ca și RMA, CTA permite vizualizarea anatomică de la arcul aortic până la poligonul Willis. Reconstrucția multiplanară și analiza permite vizualizarea chiar și a vaselor cu un traiect Comparativ cu USG și RMA, CTA permite vizualizarea directă a lumenului arterial, convenabilă pentru evaluarea gradului și nivelului de stenoză.

Ca și RMA, CTA suferă o dezvoltare tehnologică rapidă. Creșterea numărului de rânduri de detectoare, facilitează viteza de investigație, oferă imagini de o rezoluție mai mare, reflectă o zonă de vizualizare în creștere. Senzorii de 16 -, 32 -, 64 -, 256 -, și cu 320 de rânduri la fel ca și sistemele cu dublă sursă găsesc astăzi o utilizare clinică vastă. Scanerile cu detector de mai multe rânduri permit achiziția de imagini mai rapid în timpul fazei arteriale, reduc influența mișcării și artefactele respiratorii, necesită un consum mai mic de contrast. Studiile recente pledează pentru CTA vis-a-vis de cateter angiografie pentru evaluarea pacienților cu patologie stenozantă a arterelor carotide, având o sensibilitate de 100% și o specificitate de 63%.

Necesitatea de volume relativ mari de substanțe de contrast iodate limitează utilizarea CTA la pacienții cu insuficiență renală. Achiziția de imagini mai rapide și un număr mai mare de rânduri de detectoare crește calitatea și micșorează riscul acestei probleme. Ca și în ecografie, într-o mare măsură calcificarea pronunțată a plăcilor duce la dificultăți în evaluarea severității stenozei și, diferențierea ocluziei arteriale totale de stenoză subtotală poate fi problematică. Implanturile dentare metalice pot produce artefacte, care pot forma con de umbră în evaluarea arterelor cervicale. Pacienții obezi sau neadecvați prezintă dificultăți de scanare cu precizie, în timp ce stimulatoarele cardiace și defibrilatoarele nu sunt un obstacol pentru CTA a arterelor cervicale.

Alte metode ca CT perfuzia pot furniza informații suplimentare cu privire la fluxul sanguin cerebral și precizează efectul hemodinamic al leziunilor stenotice a arterelor extra-și intracraniene care alimentează creierul.

Care este siguranța de studiu?

Studiul Duplex – este non-invaziv, procedură care permite să se obțină informații precise cu privire la gradul de leziuni stenotice, amploarea și morfologia plăcilor aterosclerotice. Costul studiului este relativ mic, există întotdeauna posibilitatea de re-examinare,

în plus metoda permite verificarea leziunilor distale și proximale ale arterelor carotide.

Angiografia intravenoasă cu substrație digitală este de asemenea o procedură de siguranță, dar oferă de multe ori o imagine de proastă calitate care cauzează eșecul acestei tehnici, în majoritatea centrelor cardiovasculare din Marea Britanie. Această tehnică este contraindicată pacienților cu disfuncție ventriculară stângă, pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă la limită, la care introducerea unei cantități mari de substanță de contrast poate provoca efecte adverse.

În angiografia intraarterială cu substrație digitală riscul de complicații neurologice grave este de 1 - 2% [25, 26]. Studiul angiografic are dezavantaje majore: manevra de introducere a cateterului intraarterial propriu-zisă și radiațiile ionizante la care este expus pacientul. În comparație cu scanarea duplex, angiografia este o procedură costisitoare, nu este eficientă în precizarea morfologiei plăcii aterosclerotice.

MRA – reprezintă o procedură neinvazivă, dar este foarte scumpă și nu întotdeauna accesibilă. În studiul prospectiv recent, rezultatele MRA nu au modificat strategia de bază a tratamentului pacienților cu leziuni ale arterelor carotide [27]. Dezvoltarea de programe, reducerea costurilor și creșterea accesibilității – servesc drept bază pentru introducerea acestei tehnologii în practica largă de examinare a pacienților cu boala ocluzivă carotidiană.

În concluzie, investigațiile de tip duplex în mâini cu experiență reprezintă în diagnosticul leziunilor stenotice o sensibilitate mai mare de 70% și o specificitate în investigațiile de tip duplex de peste 90%. Prezența de boli vasculare intracraniene stenotice, ocluzive sau aneurismale rar modifică tactica de tratament. Procedeele standard de efectuare tandem a echodiagnosticului duplex și CT angiografiei ne oferă informația pentru deciderea asupra tacticii de tratament medicamentos sau chirurgical, iar RMN cerebral, echocardiografia, FGDS și examenele de laborator contribuie la stabilirea gradului de risc operator.

Bibliografie

1. Blackshear W.M. Jr., Connar R.G. Carotid endarterectomy without angiography. *Journal of Cardiovascular Surgery* 1982; 23: 477-482.
2. Ricotta J.J., Holen J., Schenk E. et al. Is routine angiography necessary prior to carotid endarterectomy? *Journal of Vascular Surgery* 1984; 1: 96-102.
3. Crew J.R., Dean M., Johnson J.M. Carotid surgery without angiography. *American Journal of Surgery* 1984; 148: 217-220.
4. Shifrin E.G., Bornstein N.M., Kantarovsky A. et al. Carotid endarterectomy without angiography. *British Journal of Surgery* 1996; 83: 1107-1109.
5. Chen J.C., Salvian A.J., Taylor D.C., Teal P.A., Ma-

- rotta T.R., Hsiang Y.N. Can duplex ultrasonography select appropriate patients for carotid endarterectomy? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1997; 14: 451-456.
6. Khaw K-T. Does carotid duplex imaging render angiography redundant before carotid endarterectomy? *British Journal of Radiology* 1997; 70: 235-238.
7. Mc Collum P.T., da Silva A., Ridler D.M., de Cosart L. and the Audit Committee for the Vascular Surgical Society Carotid endarterectomy in the UK and Ireland: audit of 30-day outcome. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1997; 14:386-391.
8. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 445-453.
9. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-19%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-1243.
10. Bladin C.F., Alexandrov A.V., Murphy J., Maggiano R., Norris J.W. Carotid stenosis index. A new method of measuring internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1995; 26: 230-234.
11. Padayachee T.S., Cox T.C.S., Modaresi K.B., Colchester A.C.F., Taylor P.R. The measurement of internal carotid artery stenosis: comparison of duplex with digital subtraction angiography. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1997; 13: 180-185.
12. Faught W.E., Mattos M.A., van Bemmelen P.S. et al. Colour flow Duplex scanning of carotid arteries: new velocity criteria based on receiver operator characteristic analysis for threshold velocities used in the symptomatic and asymptomatic carotid trials. *Journal of Vascular Surgery* 1994; 19:818-828.
13. Moneta G.L., Edwards M., Chitwood R.W. et al. Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70-99% stenosis with Duplex scanning. *Journal of Vascular Surgery* 1993; 17: 152-159.
14. Neale M.L., Chambers J.L., Kelly A.T. Reappraisal of duplex criteria to assess significant carotid stenosis with special reference to reports from NASCET and ECST. *Journal of Vascular Surgery* 1994; 20: 642-649.
15. Lee D.H., Gao F.Q., Rankin R.N., Pelz D.M., Fox A.J. Duplex and color Doppler flow sonography of occlusion and near occlusion of the carotid artery. *American Journal of Neuroradiology* 1996; 17: 1267-1274.
16. Akers D.L., Markowitz I.A., Kerstein M.D. The value of aortic arch study in the evaluation of cerebrovascular insufficiency. *American Journal of Surgery* 1987; 154: 230-232.
17. Mackey W.C., O'Donnell T.F., Callow A.D. Carotid endarterectomy in patients with intracranial vascular disease: short-term risk and long-term outcome. *Journal of Vascular Surgery* 1989; 1: 432-438.
18. Rothwell P.M., Slattery J., Warlow C.P. A systematic review of clinical and angiographic predictors of stroke and death due to carotid endarterectomy. *British Medical Journal* 1997; 315: 1571-1577.
19. Delcker A., Turowski B. Diagnostic value of three-dimensional transcranial contrast duplex sonography. *Journal of Neuroimaging* 1997; 7: 139-144.
20. Pansegrau I., Robicsek F. The clinical value and cost effectiveness of intracranial angiography in the management of carotid bifurcation disease; is it necessary? *Cardiovascular Surgery* 1997; 5 (Suppl. 1): 38-39.
21. Steffen C.M., Gray-Weale A.C., Byrne K.E. et al. Carotid atheroma: ultrasound appearance in symptomatic and asymptomatic patients. *Australia and New Zealand Journal of Surgery* 1989; 59: 529-534.
22. Geroulakos G., Domjan J., Nicolaides A. et al. Ultrasonic carotid plaque characterisation and the risk of cerebral infarction on computed tomography. *Journal of Vascular Surgery* 1994; 20: 263-266.
23. Abu Rahma A.F., Robinson P.A., Short Y., Lucente F.C., Boland J.P. Cross-filling of circle of Willis and carotid stenosis by angiography, duplex ultrasound and oculo-pneumoplethysmography. *American Journal of Surgery* 1995; 169:308-312.
24. Giller C.A., Mathews D., Walker B., Purdy P., Roseland A.M. Prediction of tolerance to carotid artery occlusion using transcranial Doppler ultrasound. *Journal of Neurosurgery* 1994; 81: 15-19.
25. Hankey G.J., Warlow C.P., Sellar R.J. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke* 1990; 21: 209-222.
26. Heiserman J.E., Dean B.L., Hodak J.A. et al. Neurologic complications of cerebral angiography. *American Journal of Neuroradiology* 1994; 15: 1401-1407.
27. Erdoes L.S., Marek J.M., Berman S.S. et al. The relative contributions of carotid duplex scanning, magnetic resonance angiography and cerebral angiography to clinical decision making: a prospective study in patients with carotid occlusive disease. *Journal of Vascular Surgery* 1996; 23: 950-956.
28. Loftus I.M., Mc Carthy M.J., Pan H. et al. Carotid endarterectomy without angiography does not compromise operative outcome. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1998; 16: 489-493.

MANAGEMENTUL HIDROCEFALIEI ÎN STATUSUL VEGETATIV PERSISTENT. (Caz clinic)

**Safta Radu – doctor în științe medicale, cercetător științific,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,
Sibgatullina Dina – doctorand, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,
Peciul Andrei – rezident neurochirurg, USMF ”Nicolae Testemițanu”
rsafta@gmail.com, + 373 79519130 (mob).**

Rezumat

Statusul vegetativ persistent (SVP) este definit ca stare de păstrare a funcțiilor autonome și a reflexelor primitive, fără abilitatea de a interacționa evident cu mediul înconjurător, care este prezent timp de o lună după suportarea unei leziuni cerebrale traumatice sau nontraumatice. Hidrocefalia este întâlnită foarte des la pacienții în stare vegetativă. Noi descriem un caz de recuperare excelentă a unui pacient din starea vegetativă posttraumatică după efectuarea intervenției chirurgicale de șuntare ventriculoperitoneală pentru hidrocefalie.

Cuvinte-cheie: hidrocefalie, status vegetativ, șuntare ventriculoperitoneală

Summary: Management of hydrocephalus in persitent vegetative state. Case presentation

Persistent vegetative state (PVS) is defined as a state of preservation of autonomic function and primitive reflexes, without the ability to interact meaningfully with the external environment, present one month after an acute traumatic or non-traumatic brain injury. Hydrocephalus is a very common sign in vegetative state patients. We describe a case of a patient with excellent recovery from posttraumatic vegetative state after ventriculoperitoneal shunt surgery for hydrocephalus.

Keywords: hydrocephalus, vegetative state, ventriculoperitoneal shunt

Резюме: Лечение гидроцефалии у пациентов в вегетативном состоянии. Клинический случай

Вегетативное состояние (ПВС) определяется как состояние сохранности вегетативных функций и примитивных рефлексов, без способности осмысленно взаимодействовать с внешней средой, которое сохраняется больше одного месяца после травматического или нетравматического поражения головного мозга. Гидроцефалия очень часто развивается у пациентов в вегетативном состоянии. Мы описываем случай пациента с отличным восстановлением после посттравматического вегетативного состояния, которому была произведена шунтирующая операция для лечения гидроцефалии.

Ключевые слова: гидроцефалия, вегетативное состояние, вентрикулоперитонеальный шунт

Introducere

Statusul vegetativ persistent (SVP) este definit ca stare de păstrare a funcțiilor autonome și a reflexelor primitive, fără abilitatea de a interacționa evident cu mediul înconjurător, care este prezent timp de o lună după suportarea unei leziuni cerebrale traumatice sau nontraumatice [6]. Jennett et al. raportează o incidență de 77% a hidrocefaliei în SV [3], însă nu toate ventriculomegaliile reprezintă ca atare hidrocefalie [8]. În acest caz hidrocefalia poate fi cauzată de dereglarea secreției, circulației sau absorbției LCR sau poate apărea o dilatare ventriculară secundară cauzată de atrofia cerebrală [1]. La pacienții cu SVP evaluarea detaliată a hidrocefaliei este dificilă. Diagnosticul de ventriculomegalie se face în baza evaluării imagistice în dinamică. Din punct de vedere a evoluției clinice, hidrocefalia frecvent decurge incert, astfel stabilirea corectă a semnelor clinice de creștere a presiunii intracraniene este deseori dificilă [2]. În cazul SVP cu hidrocefalie este important de a stabili corect indicațiile pentru efectuarea intervenției chirurgicale [5].

Caz clinic

Pacientul R. în vârstă de 27 de ani a suferit traumatism craniocerebral sever cauzat de accident rutier pe data de 04.02.2010. Pacientul a fost internat de urgență în secția reanimare a spitalului din Anenii Noi, fiind în stare de comă profundă (Glasgow Coma Scale (GCS 5 p). Pe data de 06.02.2010 a fost transferat pe linia AviaSan la Institutul de Neurologie și Neurochirurgie în stare de comă III (GCS 5 p). În regim de urgență a fost efectuată computer tomografia (CT) cerebrală (fig. 1). A fost stabilit următorul diagnostic clinic: *Traumatism asociat, grav. Traumatism craniocerebral grav, deschis, perioada acută. Contuzie cerebrală gravă. Focare multiple contuzionale cu inhibiție hemoragică fronto-parietal pe dreapta și temporo-parietal pe stânga. Fractură liniară a osului parietal pe dreapta. Fractura osului temporal pe stânga cu trecere la piramida osului temporal și foramen Magnum. Fractură cominutivă înfundată a osului parietal pe stânga. Fractura peretelui lateral al sinusului maxilar stâng. Panhemosinuită. Otolic-*

voree pe stânga. Coma III. GCS 5p. Traumatism al cutiei toracice. Pneumo-hemotorace pe stânga. Fractură închisă a osului femural stâng în 1/3 medie, cu deplasare. Echimoze palpebrale bilaterale. Contuzia țesuturilor moi în 1/3 superioară a membrului superior stâng.

Decizia consiliului medical: tratament conservator în secția de terapie intensivă.

După efectuarea tratamentului conservativ pacientul a fost externat peste 3 luni cu diagnosticul: *Stare vegetativă persistentă. Terapareza spastică, mai accentuată pe stânga.*

În octombrie 2010 pacientul se internează în secția de reabilitare a INN pentru o cură de recuperare, fiind în stare vegetativă persistentă în involuție. Pacientului i se efectuează electroencefalografia (EEG) pe data de 27.10.2010: modificări EEG aspru pronunțate, de caracter organic, cu reducerea funcției sistemelor de nivel reticulo-talamo-cortical. Pe tot parcursul traseului predomină unde lente "delta", cu asimetrie în regiunea temporală, S<D. Reacție la fotostimulare fără particularități.

Pe 28.10.2010 s-a efectuat CT cerebrală de control la care se evidențiază hidrocefalia acută pronunțată (fig. 1). În consiliu s-a decis: transferare în secția de neurochirurgie pentru intervenție chirurgicală de șuntare ventriculoperitoneală.

Pe data de 04.10.2010 se efectuează suplimentar

rezonanța magnetică cerebrală (IRM) unde se confirmă diagnosticul de hidrocefalie comunicantă activă pronunțată (fig. 2).

Pe data de 05.10.2010 se efectuează intervenția chirurgicală: șuntare ventriculoperitoneală pe dreapta (valvă de presiune medie).

În prima zi postoperator s-a observat o evoluție excelentă: pacientul reacționa la stimuli verbali și algici, își pronunța numele. Pe 08.10.2010 se repetă EEG: modificări EEG aspru pronunțate, de caracter iritativ-organic, cu reducerea funcției sistemelor de nivel reticulo-talamo-cortical, bazal. Pe tot parcursul traseului se înregistrează unde lente "delta" și "teta", cu asimetrie în regiunea temporală, S<D. Reacția la fotostimulare fără particularități. Dinamică pozitivă (fig. 3).

Peste 5 zile evoluția pozitivă s-a oprit. A fost efectuat CT cerebrală de control unde s-a evidențiat apariția unui higrom subdural pe dreapta cauzat de hiperdrenare. Pe data de 12.10.2010 pacientul a fost reoperat: schimbarea valvei șuntului pe una de presiune înaltă.

Postoperator urmează evoluția lent pozitivă a pacientului. Pe data de 15.11.2010 se efectuează CT de control: regresarea hidrocefaliei și a higromului subdural pe dreapta. Pe 19.11.2010 se efectuează repetat EEG: modificări EEG aspre, de caracter iritativ-organic, cu disfuncția sistemelor de nivel reticulo-talamo-cortical, bazal. Pe tot parcursul traseului pre-

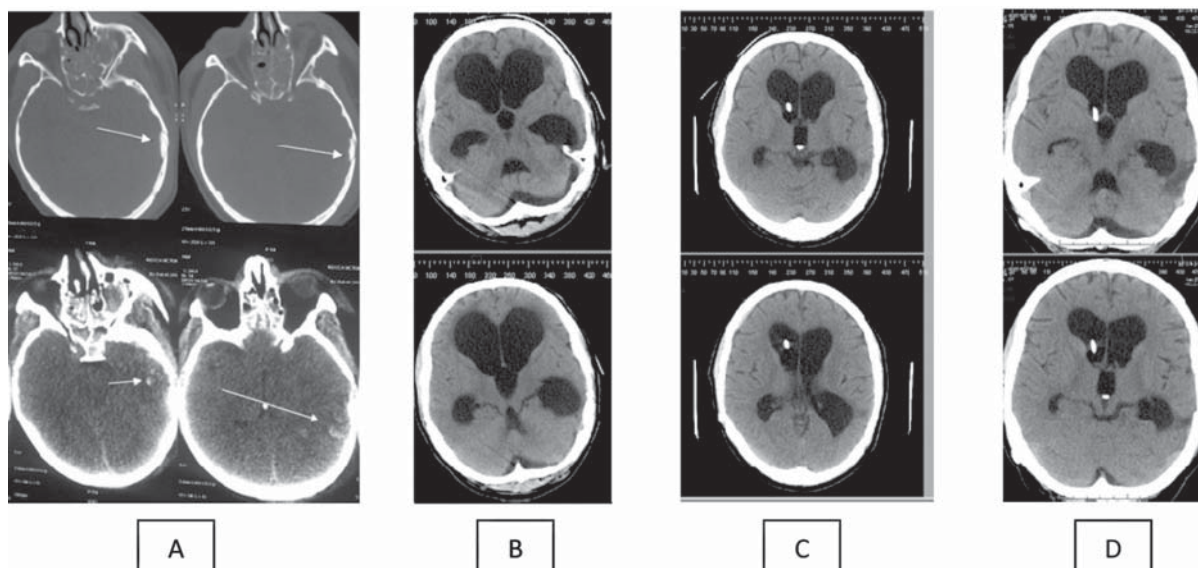


Fig. 1. Evoluția CT cerebrale în perioada pre și postoperatorie

A – CT cerebrală de pe 06.02.2010, peste 2 zile după traumatism. Se vizualizează focarele de contuzie cerebrală, fracturile craniene, precum și edemul pronunțat cerebral.

B – CT cerebrală pe 27.10.2010. Se vizualizează hidrocefalia activă pronunțată cu edem periventricular.

C – CT cerebrală peste 2 luni postoperator. Se vizualizează regresia hidrocefaliei. Dispariția edemului periventricular. Fisurile cerebrale nu sunt comprimate.

D – CT cerebrală peste 2 ani postoperator. Se vizualizează lipsa activității hidrocefaliei. Capătul proximal al șuntului plasat corect.

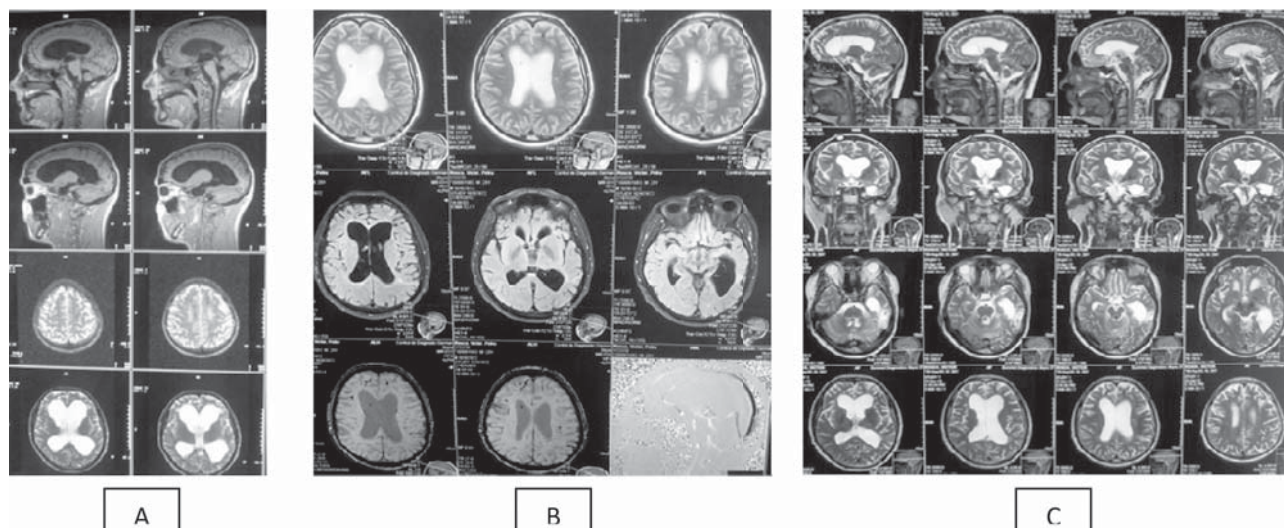


Fig. 2. Evoluția IRM cerebrale în perioada pre și postoperatorie

A – IRM preoperatorie peste 8 luni după traumatism. Se observă hidrocefalia comunicantă acută cu edem periventricular.

B – IRM postoperatorie peste 1,5 ani de la intervenția chirurgicală. Se observă regresul hidrocefaliei. Prezența circulației lichidului cefalorahidian prin apeduct și foramenul Magendie.

C – IRM cerebrală peste 2,5 ani de la intervenția chirurgicală. Se observă lipsa progresiei hidrocefaliei. Multiple focare de glioză subcorticală, paraventriculară.

domină activitate lentă “delta” și “teta” de amplitudine joasă. În regiunea occipitală se înregistrează activitate “beta”, D>S. Reacția la fotostimulare păstrată. În comparație cu EEG din 08.11.10 - dinamica evident pozitivă (fig. 3).

Pe data de 22.10.2010 pacientul s-a externat în stare de gravitate medie. La externare, răspundea la întrebări simple unde își menținea tetrapareza spastică.

Ulterior pacientul urmează mai multe cure de reabilitare și kinetoterapie în secții specializate. Peste 8 luni pacientul se deplasa cu ajutorul bastonului. Peste 2 ani de la intervenția chirurgicală pacientul se auto-deplasa. La moment pacientul se poate autodeservi în condiții de domiciliu. Se menține ataxia moderată și dereglările cognitive ușoare.

Pacientul periodic a efectuat CT (fig. 1) și IRM

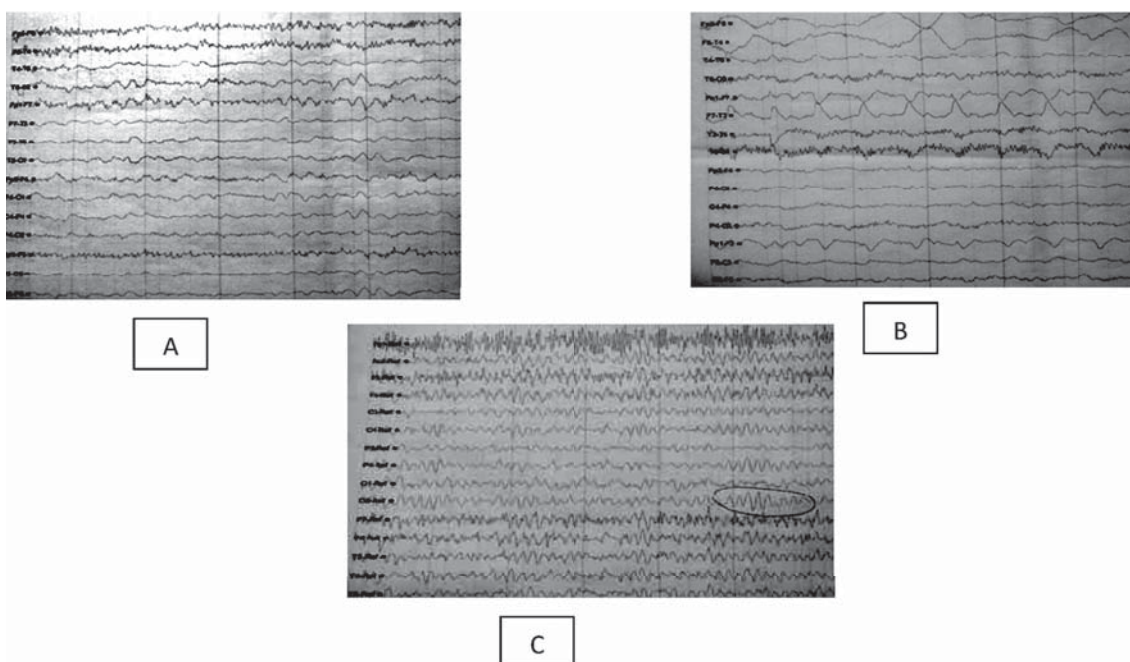


Fig. 3. Evoluția EEG cerebrale în perioada postoperatorie

- A – EEG peste 5 zile după prima intervenție chirurgicală
- B – EEG peste 6 zile după a doua intervenție chirurgicală
- C – EEG peste 2,5 ani după intervenție chirurgicală (explicații în text)

(fig. 2) cerebrale de control la care se evidențiază: regresia hidrocefaliei, poziția corectă a capătului ventricular al șuntului ventriculoperitoneal.

Pe data de 23.04.2013 s-a efectuat ultima EEG: modificări ale bioelectricității generale ale creierului de caracter iritativ, cu component organic, cu disfuncția structurilor regulatorii de nivel talamo-cortical, diencefalic. Ritmul alfa este dominant, D>S. Pe parcursul traseului EEG se înregistrează activitate lentă difuză teta. Reacția la hiperventilare adecvată. Reacția la fotostimulare fără particularități. Activitate epileptogenă nu se evidențiază (fig. 3).

Discuții

Studiul Multi-Society Task Force pentru SVP, care a inclus 434 de pacienți cu traumatism craniocerebral a determinat că 52% din pacienți au revenit în cunoștință, iar 48% au decedat sau au rămas în SV. Conform Glasgow Outcome Scale (GOS) la un an de la traumă pacienții s-au repartizat în felul următor: 33% au decedat, 15% au rămas în SVP, 28% sever dezabilitați, 17% moderat dezabilitați și numai 7% au avut a recuperare bună [7].

Ventriculomegalia este deseori depistată post-mortem la pacienții care decedază în SV [9]. Astfel, efectuarea CT sau IRM cerebrale pacienților în stare vegetativă este foarte efektivă în detectarea timpurie a hidrocefaliei, iar efectuarea imagisticii la anumite perioade de timp pot diferenția hidrocefalia de ventriculomegalie.

În anul 2006 Jong Yeon Kim et al. au publicat un studiu despre eficiența șuntării ventriculoperitoneale în managementul hidrocefaliei la pacienții cu SVP. Din 39 de pacienți cu SVP hidrocefalic 26 de pacienți au fost supuși operației de șuntare, dintre care 22 au beneficiat de șuntare ventriculo-peritoneală și 4 – șuntare lumbo-peritoneală. 13 pacienți au fost tratați conservator. Recuperarea conștienței în urma SVP hidrocefalic s-a înregistrat în 33,3% de cazuri din total, 42,3% pentru grupul operat și 18,2% pentru grupul tratat conservator. Pacienții cu operații de șuntare au prezentat o îmbunătățire a Glasgow Coma Scale. În

caz de SVP hidrocefalic, se înregistrează un rezultat mai bun dacă sunt selectați pacienți de o vârstă mai tânără, arie mai mică de afectare prin infarct cerebral și un grad mai mare de ștergere a spațiului subarahnoidian în perioada preoperatorie [4].

Concluzie

Pacienții în stare vegetativă persistentă cauzată de traumatism craniocerebral grav trebuie să beneficieze de investigații imagistice prin CT și/sau IRM cerebral, efectuate la anumite perioade de timp, pentru a exclude sau confirma dezvoltarea hidrocefaliei. Tratatamentul chirurgical al hidrocefaliei chiar și în cazul SVP poate fi benefic pentru recuperarea nivelului de conștiență a pacientului.

Bibliografie

1. Aaslid R. et al. *Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal arteries*. J Neurosurg, 1982; 57:769-774.
2. Czosnyka M. et al. *Post-traumatic hydrocephalus: Influence of craniectomy on the CSF circulation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000; 68:246-248.
3. Jennett B. et al. *Neuropathology in vegetative and severely disabled patients after head injury*. Neurology, 2001; 56:486-490.
4. Jong Yeon Kim et al. *Hydrocephalus in Persistent Vegetative State*. J Kor Neurotraumatol Soc, 2006; 2(2):101-106.
5. Licata C. et al. *Posttraumatic hydrocephalus*. J Neurosurg Sci, 2001; 45:141-149.
6. Mazzini L., et al. *Posttraumatic hydrocephalus: A clinical, neuroradiologic and neuropsychologic assessment of long-term outcome*. Arch Phys Med Rehabil, 2003; 84:1637-1641.
7. Multi-Society Task Force on PVS: *Medical aspects of the persistent vegetative state*. N Engl J Med, 1994; 330:1499-1508.
8. Pickard J. D. et al. *Hydrocephalus, ventriculomegaly and the vegetative state: A review*. Neuro-Psychol Rehabil, 2005; 15:224-236.
9. Royal College of Physicians of London. *The vegetative state: Guidance on diagnosis and management*. Clin Med, 2003; 3:249-254.

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СТЕНОЗА ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Педаченко Ю. Е.^{1,2}, Красиленко Е. П.^{1,3}, Бодю А. П.⁴

¹ГУ «Институт нейрохирургии имени акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины»

²«Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика»

³ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины»

⁴«Институт Неврологии и Нейрохирургии АН Республики Молдова»
bodiu.aurel@gmail.com

Rezumat: Evaluarea rezultatelor tratamentului chirurgical al pacienților operați pe motiv de stenoză lombară în perioada precoce și îndepărtată

Au fost prezentate rezultatele tratamentului a 570 de pacienți de diferită vârstă cu stenoză lombară la care a fost aplicată metoda de decompresie sau decompresie – stabilizare. A fost arătat că în perioada precoce au fost înregistrate rezultate excelente și bune în 94,7% din cazuri. Rezultatele satisfăcătoare se mențin la evaluarea distanței – 97,4%. Efectele pozitive ale tratamentului chirurgical s-au menținut la distanță în toate categoriile de vârstă. La pacienții de vârstă tânără rezultatele precoce și tardive au fost 96,6% și, respectiv, 96,6%, la pacienții de vârstă medie – 94,4% și 97,8%, vârstă medie – 95,2% și 97,6%, vârstă avansată – 93,3% și 97,8%, iar în vârstă senilă – 100% la ambele evaluări. În același timp la pacienții cuprinși în diapazonul de vârstă 30 – 74 de ani a fost înregistrată o tendință de păstrare a unei dureri reziduale postoperatorii, iar la pacienții cu mieloradiculopatie, poliradiculopatie s-a constatat o încetinire a regresului simptomelor în perioada tardivă. Tot în această grupă (30 – 74 de ani) s-a constatat o apreciere mai rezervată a eficienței tratamentului chirurgical (conform scării SSSS) și a fost înregistrată o scădere a rezultatelor excelente (conform scării MacNab) odată cu avansarea în vârstă a celor operați.

Cuvinte-cheie: vârstă, canal vertebral, regiune lombară, stenoză, tratament chirurgical, claudicație neurogenă

Summary: Short-term results and long-term outcomes of surgical treatment of lumbar spinal stenosis

The results of surgical treatment with decompression or decompression with stabilization of 570 patients with lumbar spine stenosis were presented. There were 94,7% excellent and good short-term results registered. The long-term outcomes were maintained high – 97,4%. The positive influence of surgical decompression was constant in all age groups. In the group of young adults the short-term and long-term outcomes were the same – 96,6%, in the group of middle-aged patients – 94,4% and 97,8% respectively, in the group of aged patients – 95,2% and 97,6% respectively, in the group of presenile patients – 93,3% and 97,8% respectively and in the group of senile patients – 100% during the both examinations. In the same time, there was a tendency of persistence of residual pain in the group of patients of 30 – 74 years old. In the patient's group with myeloradiculopathy or polyradiculopathy a slowdown of improvement at the last examination was registered. In the same group (30 – 74 years old) a less reserved appreciation of results was found (according to SSSS) and a decrease of rate of excellent results (according to MacNab scale) during the aging was registered.

Keywords: age, vertebral column, lumbar spine, stenosis, surgical treatment, claudication neurogenic claudi

Резюме

Представлены результаты хирургического лечения 570 больных разных возрастных групп со стенозом поясничного отдела позвоночного канала, которым проведены декомпрессионные или декомпрессионно-стабилизирующие операции. Показано, что положительный эффект (94,7% отличных и хороших результатов), достигнутый в раннем послеоперационном периоде, сохраняется также в отдалённом периоде (97,4%). Стойкий положительный эффект характерен для всех возрастных групп оперированных нами пациентов. Отличные и хорошие результаты у лиц молодого возраста в ближайшем и в отдалённом послеоперационных периодах составили соответственно 96,6 и 96,6%; у лиц зрелого возраста – 94,4 и 97,0%, среднего возраста – 95,2 и 97,6%, пожилого возраста – 93,3 и 97,8%, старческого возраста – 100 и 100%. Вместе с тем, в ближайшем и отдалённом послеоперационных периодах отмечены тенденции к сохранению более интенсивной остаточной боли; к замедлению регресса двигательных нарушений (у больных с полирадикулопатией, прооперированных в возрасте от 30 до 74 лет); к более негативному оцениванию пациентами выраженности клинической симптоматики и нарушения повседневной активности; к снижению удовлетворённости больных результатами хирургического лечения (согласно Swiss Spinal Stenosis score); к снижению частоты отличных результатов (по критерию MacNab) – с увеличением возраста пациентов на момент операции.

Ключевые слова: возраст, позвоночный канал, поясничный отдел, стеноз, хирургическое лечение, нейрогенная перемежающаяся хромота

cation

Вступление

Эффективность оперативного вмешательства – полифакторная результирующая, зависящая от многих составляющих. У больных со стенозом поясничного отдела позвоночного канала (СПК), как и у других пациентов спинальной нейрохирургической клиники успех базируется прежде всего на чёткой клинической неврологической диагностике, установления её соответствия конкретной морфологической ситуации, планирования и реализации адекватного хирургического вмешательства, направленного на устранение патогенетических значимых структурных изменений позвоночника.

В то же время важным фактором является возраст оперируемого. С этим фактором сопряжены преморбидный фон и психологические особенности пациента. Также от возраста пациента напрямую зависят риск, связанный с наркозом, характер патогенетически значимых структурных изменений позвоночника, степень и сроки послеоперационной реабилитации [3, 4].

Существуют разные, порой противоречивые мнения о влиянии возраста больного со СПК на исход хирургического лечения. Одни авторы указывают на отсутствие такого влияния и о высокой эффективности оперативных вмешательств даже у гериатрических пациентов (свыше 90%) [8, 27]. Другие утверждают, что с возрастом увеличивается частота неудовлетворительных результатов и осложнений во время оперативных вмешательств [24].

Сообщается как о стабильных во времени результатах у лиц разного возраста [6, 17], так и о значительном ухудшении отдалённых результатов у больных старших возрастных групп [13, 27]. В отдельных исследованиях это связывают с видом хирургического вмешательства [9, 25], отмечая у пожилых пациентов прогрессивное ухудшение после декомпрессивных операций и стабильно позитивный эффект в течение длительного периода наблюдения (4-6 лет) – после декомпрессивно-стабилизирующих [8].

Всё вышесказанное свидетельствует о недостаточной изученности возрастных аспектов хирургического лечения СПК и требует, в частности, проведения сравнительной оценки ближайших и отдалённых его результатов у больных разных возрастных групп, что и определило цель настоящего лечения.

Материалы и методы

Изучены результаты хирургического лечения 570 больных со СПК в возрасте от 16 до 80 лет

(средний возраст – 48 ± 12 лет), которым в период 2002–2010 гг. проведены декомпрессивные (интерламинэктомия, микродискэктомия, резекция краёв дужек и краевых остеофитов тел позвонков, фасетэктомия) и декомпрессивно-стабилизирующие операции (транспедикулярная фиксация, динамическая межкостистая фиксация) в отделении лазерной и миниинвазивной спинальной нейрохирургии института нейрохирургии. Среди этих 570 больных было 306 мужчин (53,7%) и 264 женщины (46,3%).

Выделены следующие возрастные группы: ВГ-1 – молодой возраст (15–29 лет) – 29 человек, ВГ-2 – зрелый возраст (30–44 года) – 197 человек; ВГ-3 – средний возраст (45–59 лет) – 250 человек, ВГ-4 – пожилой возраст (60–74 года) – 89 человек, ВГ-5 – старческий возраст (75 лет и старше) – 5 человек.

Оценивались выраженность болевого синдрома по ВАШ, нарушения двигательной функции по шкале ASIA, нарушение общего физического состояния по Swiss Spinal Stenosis Score (SSSS) в разных послеоперационных периодах (раннем, промежуточном и отдалённом). В каждом из послеоперационных периодов оценивались исход операции (по шкале MacNab) и удовлетворённость больных результатами хирургического лечения (по SSSS).

Период наблюдения после операции составил $5,9 \pm 0,1$ лет в целом и существенно не различался в отдельных возрастных периодах: в ВГ-1 – $5,5 \pm 0,5$ лет, в ВГ-2 – $5,6 \pm 0,2$ лет, в ВГ-3 – $6,0 \pm 0,1$ лет, в ВГ-4 – $6,2 \pm 0,3$ лет, в ВГ-5 – $5,0 \pm 1,2$ лет.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета статистических программ STATA 12.0. Оценка различий между всеми группами в каждом из периодов (до операции; в I-м, II-м и III-м послеоперационных) проводилась по критерию Краскела-Уоллиса [18]. Различия показателей каждой из возрастных групп по всем периодам оценивались по критерию Фридмана [1]. При попарных сравнениях использовался критерий Уилкоксона-Манна-Уитни [20, 29]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов хирургического лечения проводился комплексно, по объективным и субъективным показателям двух шкал (MacNab и SSSS [2, 19, 21]).

Частота отличных и хороших результатов (по критериям MacNab) в раннем периоде составила $94,7 \pm 0,9\%$ в целом по группе; в отдалённом периоде эффективность операции достигла $97,4 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$). Во всех возрастных группах эти пока-

Таблица 1

Эффективность хирургического лечения (по критериям шкалы MacNab) и удовлетворённость результатами операции (по критериям SSSS) у больных с СПК в разных возрастных группах

Возрастные группы	После-операционные периоды	Результаты (по критерию MacNab)								Удовлетворённость операцией (по критерию SSSS) Средний балл
		Отличные		Хорошие		Удовлетворительные		Плохие		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
ВГ-I n = 29	I	25	86,2	3	10,4	1	3,4	0	0	9,9
	II	26	89,7	1	3,4	1	3,4	1	3,4	7,17
	III	28	96,6	0	0	1	3,4	0	0	6,38
ВГ-II n = 197	I	155	78,7	31	15,7	6	3,1	5	2,5	10,02
	II	171	86,8	21	10,7	2	1,0	3	1,5	7,12
	III	180	91,4	11	5,6	2	1,0	4	2,0	6,72
ВГ-III n = 250	I	180	72,0	58	23,2	2	0,8	10	4,0	10,2
	II	218	87,2	29	11,6	3	1,2	0	0	6,94
	III	228	91,2	16	6,4	3	1,2	3	1,2	6,82
ВГ-IV n = 89	I	55	61,8	28	31,5	2	2,2	4	4,5	10,61
	II	68	76,4	19	21,4	1	1,1	1	1,1	7,65
	III	76	85,4	11	12,4	1	1,1	1	1,1	7,13
ВГ-V n = 5	I	3	60,0	2	40,0	0	0	0	0	10,8
	II	2	40,0	2	40,0	0	0	1	20,0	10,8
	III	3	60,0	2	40,0	0	0	0	0	7,8
Всего n = 570	I	418	73,3	122	21,4	11	1,9	19	3,3	10,19
	II	485	85,1	72	12,6	7	1,2	6	1,1	7,16
	III	515	90,4	40	7,0	7	1,2	8	1,1	6,82

затели стабильны – без статистически значимых различий в раннем и отдалённом послеоперационных периодах. Так, у лиц молодого возраста эффективность операции составляет 96,6±3,4% и 96,6±3,4% соответственно; у лиц зрелого возраста – 94,4±1,6 и 97,0±1,2%, среднего возраста – 95,2±1,4 и 97,6±1,0%, пожилого возраста – 93,3±2,7 и 97,8±1,6%, старческого возраста – 100 и 100%. Выявлены тенденции к снижению частоты отличных результатов с увеличением возраста пациентов (в ближайшем и отдалённом периодах) и к увеличению частоты повторных оперативных вмешательств с увеличением возраста больных (в ближайшем периоде в возрастном диапазоне 30–74 года).

Динамика оценки результатов операции в целом по группе совпадает с динамикой врачебной оценки: удовлетворённость пациентов в отдалённом периоде достоверно выше (p<0,05), чем в раннем. Существенное (p<0,05) повышение удовлетворённости операцией с течением времени отмечается в возрастном диапазоне 15–74 года. В то же время прослеживается тенденция к снижению удовлетворённости ближайшими и отдалёнными результатами операции с увеличением возраста пациента (см. табл. 1).

Так как основными показаниями к проведению хирургического лечения у больных с СПК

являются болевой синдром (практически у всех больных в исследуемой группе) и двигательные нарушения (у 65,6%), следовало оценить регресс этой симптоматики после операции.

В возрастном аспекте изучена динамика силы отдельных миотомов, страдающих в результате компрессионной монорадикулопатии, а также динамика суммарного балла мышечной силы в результате компрессионной монорадикулопатии, а также динамики суммарного балла мышечной силы ног у больных с полирадикулопатией и радикуломиелопатией (табл. 2 и 3).

Согласно представленным данным, до операции у больных с МР, ПР и РМ во всех возрастных группах преобладали лёгкие и нестойкие парезы, и различия возрастных показателей среднего балла силы миотома и среднего суммарного балла силы мышц нижних конечностей не отмечались.

Несмотря на то, что до операции частота лёгких парезов у пациентов с МР (75,5%) приближалась к показателям больных с РМ (80,8%) и была ниже (p<0,05), чем у больных с ПР (85,1%) (при отсутствии существенных различий в длительности существования двигательных нарушений (4,4±0,4, 3,9±0,9 и 6,1±1,2 лет соответственно)), полный регресс пареза в отдалённом периоде отмечался намного чаще (p<0,05) у пациентов с МР (в 88,5%), чем у больных с РМ (75%) и ПР (66,7%).

Таблица 2

Динамика распределения больных разных возрастных групп с парезом, обусловленным компрессионной монорадикулопатией, по силе миотома (по шкале ASIA)

Возрастные группы	К-во больных	Сила миотома (баллы)	До операции		Послеоперационные периоды					
					I		II		III	
			n	%	n	%	n	%	n	%
ВГ-1	9	5	0	0	6	66,7	7	77,8	8	88,9
		4	7	77,8	2	22,2	2	22,2	1	11,1
		3	2	22,2	1	11,1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0
		средний балл	3,78±0,15		4,56±0,24		4,78±0,15		4,89±0,11	
ВГ-2	61	5	0	0	44	72,1	54	88,5	54	88,5
		4	46	75,4	11	18,0	3	4,9	7	11,5
		3	8	13,1	2	3,3	4	6,6	0	0
		2	3	4,9	4	6,6	0	0	0	0
		1	4	6,6	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0
		средний балл	3,57±0,11		4,56±0,11		4,82±0,07		4,89±0,04	
ВГ-3	97	5	0	0	64	65,9	35	89,7	35	89,7
		4	69	71,1	22	22,7	4	10,3	4	10,3
		3	19	19,6	9	9,3	0	0	0	0
		2	6	6,2	2	2,1	0	0	0	0
		1	3	3,1	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0
		средний балл	3,59±0,08		4,67±0,11		4,90±0,05		4,90±0,05	
ВГ-4	39	5	0	0	30	76,9	35	89,7	35	89,7
		4	33	84,6	5	12,8	4	10,3	4	10,3
		3	4	10,3	4	10,2	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	2	5,1	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0
		средний балл	3,74±0,11		4,67±0,11		4,90±0,05		4,90±0,05	
ВГ-5	2	5	0	0	1	50,0	2	100	2	100
		4	2	100	1	50,0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0
		средний балл	4,00±0		4,50±0,50		5,0±0		5,0±0	
Всего	208	5	0	0	145	69,7	178	85,6	184	88,5
		4	157	75,5	41	19,7	23	11,0	23	11,0
		3	33	15,9	16	7,7	7	3,4	1	0,5
		2	9	4,3	6	2,9	0	0	0	0
		1	9	4,3	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0
		средний балл	3,63±0,05		4,56±0,05		4,82±0,03		4,88±0,02	

Таблица 3

Динамика распределения больных разных возрастных групп с компрессионной полирадикулярной и радикуломиелопатической симптоматикой по суммарному баллу силы мышц нижних конечностей (по шкале ASIA)

		До операции				Послеоперационные периоды											
						I				II				III			
		ПП		РМ		ПП		РМ		ПП		РМ		ПП		РМ	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
ВГ-1	50	0	0	0	0	1	100	1	100	1	100	1	100	1	100	1	100
	40-49	1	100	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30-39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	10-29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	всего больных	1		1		1		1		1		1		1		1	
средний балл	46		45		50		50		50		50		50		50		
ВГ-2	50	0	0	0	0	14	60,9	8	61,5	15	65,4	8	61,5	17	71,9	9	69,2
	40-49	19	82,6	11	84,6	9	39,1	4	30,8	8	34,8	5	38,5	6	26,1	4	30,8
	30-39	4	17,4	1	7,7	0	0	1	7,7	0	0	0	0	0	0	0	0
	10-29	0	0	1	7,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	всего больных	23		13		23		13		23		13		23		13	
средний балл	43,96±1,16		43,96±1,16		43,96±1,16		43,96±1,16		43,96±1,16		43,96±1,16		43,96±1,16		43,96±1,16		
ВГ-3	50	0	0	0	0	45	71,4	18	64,3	47	74,6	20	71,4	51	80,9	22	78
	40-49	55	87,3	21	75,0	15	23,8	8	28,5	15	23,8	8	28,6	11	17,5	6	21,4
	30-39	3	7,9	6	21,4	3	4,8	1	3,6	1	1,6	0	0	1	1,6	0	0
	10-29	3	4,8	1	3,6	0	0	1	3,6	0	0	0	0	0	0	0	0
	<10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	всего больных	63		28		63		28		63		28		63		28	
средний балл	44,3±0,72		42,46±1,32		48,08±0,51		47,07±0,99		48,83±0,39		48,89±0,4		49,22±0,34		49,29±0,34		
ВГ-4	50	0	0	0	0	5	20	3	33,3	5	20	5	55,6	6	24	6	66,7
	40-49	20	80	8	88,9	19	76	6	66,7	19	76	4	44,4	18	72	3	33,3
	30-39	4	16	1	11,1	1	4	0	0	1	4	0	0	1	4	0	0
	10-29	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	всего больных	25		9		25		9		25		9		25		9	
средний балл	43,88±1,15		43,88±1,15		45,92±0,82		47,33±0,87		46,32±0,84		49,11±0,35		46,48±0,81		49,33±0,33		
ВГ-5	50	0	0	0	0	1	50	1	100	0	0	1	100	1	50	1	100
	40-49	2	100	1	100	1	50	0	0	2	100	0	0	1	50	0	0
	30-39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	10-29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	всего больных	2		1		2		1		2		1		2		1	
средний балл	45,5±1,5		46		48,5±1,5		50		45,5±1,5		50		48,5±1,5		50		
Всего	50	0	0	0	0	66	57,0	31	59,6	68	59,6	35	67,3	76	59,6	39	75
	40-49	97	85,1	42	80,8	44	38,6	18	34,6	44	38,6	17	32,7	36	38,6	13	25
	30-39	13	11,4	8	15,4	4	3,9	2	3,9	2	1,8	0	0	2	1,8	0	0
	10-29	4	3,5	2	3,8	0	1,9	1	1,9	0	0	0	0	0	0	0	0
	<10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	всего больных	114		52		114		52		114		52		114		52	
средний балл	44,18±0,52		42,83±0,93		47,57±0,38		47,37±0,62		48,18±0,32		48,98±0,26		48,61±0,29		49,31±0,22		

Эти данные подтверждают выводы некоторых исследований, в которых изучались особенности послеоперационного восстановления больных с СПК в зависимости от исходной неврологической симптоматики или её морфологического субстрата. Их авторы показали, что результаты лечения лучше у больных с латеральным стенозом [7], который чаще ассоциируется с МР, а также при

одностороннем корешковом синдроме, по сравнению с двусторонней радикулопатией [5, 14, 22].

Что же касается возрастных особенностей послеоперационной динамики моторных нарушений, то у пациентов с МР и РМ во всех возрастных группах парезы регрессировали равномерно, и на протяжении всего периода наблюдения отсутствовали межгрупповые различия в соответствующих

Таблица 4

Динамика интенсивности болевого синдрома в разных возрастных группах больных с СПК (по ВАШ)

ВГ	Периоды		Распределение больных по баллам										Средний балл			
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		10		
ВГ-1	До операции		n	0	0	0	1	2	10	5	5	4	2	0	6,07±0,28	
			%	0	0	0	3,4	6,9	34,5	17,2	17,2	13,8	6,9	0		
	после операции	I	n	21	6	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0,55±0,26	
			%	72,4	20,7	0	3,4	0	0	0	3,4	0	0	0		0
		II	n	24	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0,38±0,18	
			%	82,8	6,9	3,4	3,4	3,4	0	0	0	0	0	0		0
III		n	27	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,14±0,11		
		%	93,1	3,4	0	3,4	0	0	0	0	0	0	0		0	
ВГ-2	До операции		n	0	1	4	43	39	57	21	14	10	5	3	4,86±0,12	
			%	0	0,5	2,0	21,8	19,8	28,9	10,7	7,1	5,1	2,5	1,5		
	после операции	I	n	134	40	12	3	1	3	1	2	0	0	1	0,62±0,1	
			%	68,0	20,3	6,1	1,5	0,5	1,5	0,5	1,0	0	0	1,0		0
		II	n	170	19	4	1	0	3	0	0	0	0	0	0,23±0,05	
			%	86,2	9,6	2,0	0,5	0	1,5	0	0	0	0	0		0
III		n	187	4	1	2	2	1	0	0	0	0	0	0,13±0,05		
		%	94,9	2,0	0,5	1,0	1,0	0,5	0	0	0	0	0		0	
ВГ-3	До операции		n	0	0	15	58	84	55	15	9	4	6	4	4,38±0,10	
			%	0	0	6,0	23,3	33,6	22,0	6,0	3,6	1,6	2,4	1,6		
	после операции	I	n	165	61	13	0	2	4	2	1	1	1	0	0,60±0,08	
			%	66,0	24,4	5,2	0	0,8	1,6	0,8	0,4	0,4	0,4	0		0
		II	n	225	20	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0,13±0,03	
			%	90,0	8,0	1,6	0	0,4	0	0	0	0	0	0		0
III		n	231	10	5	1	2	1	0	0	0	0	0	0,14±0,04		
		%	92,4	4,0	2,0	0,4	0,8	0,4	0	0	0	0	0		0	
ВГ-4	До операции		n	0	0	8	23	27	20	4	4	3	0	0	4,15±0,15	
			%	0	0	9,0	25,8	30,3	22,5	4,5	4,5	3,4	0	0		
	после операции	I	n	52	24	7	1	2	1	2	0	0	0	0	0,74±0,13	
			%	58,4	27,0	7,9	1,1	2,2	1,1	2,2	0	0	0	0		0
		II	n	72	12	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0,29±0,08	
			%	80,9	13,5	3,4	0	2,2	0	0	0	0	0	0		0
III		n	80	6	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0,16±0,06		
		%	89,9	6,7	2,2	0	1,1	0	0	0	0	0	0		0	
ВГ-5	До операции		n	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	1	7,00±0,89	
			%	0	0	0	0	0	20	40	0	20	0	20		
	после операции	I	n	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1,20±0,58	
			%	40	20	20	20	0	0	0	0	0	0	0		0
		II	n	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2,00±1,51
			%	40	40	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	
III		n	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,40±0,25	
		%	60	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Всего	До операции		n	0	1	27	125	152	143	47	32	22	13	8	4,62±0,07	
			%	0	0,2	4,7	21,9	26,7	25,1	8,3	5,6	3,9	2,3	1,4		
	после операции	I	n	374	132	33	6	5	8	5	4	1	1	1	0,63±0,06	
			%	65,6	23,2	5,8	1,1	0,9	1,4	0,9	0,7	0,2	0,2	0,2		0,2
		II	n	493	55	12	2	4	3	0	0	1	0	0	0,22±0,03	
			%	86,5	9,7	2,1	0,4	0,7	0,5	0	0	0,2	0	0		0
III		n	528	23	8	4	5	2	0	0	0	0	0	0,14±0,03		
		%	92,6	4,0	1,4	0,7	0,9	0,4	0	0	0	0	0		0	

показателях мышечной силы. В отдалённом периоде во всех возрастных группах сила полностью восстановилась у большинства больных с МР и РМ (у 87,7–100% и у 66,7–100% соответственно), и в отдельных возрастных группах (у лиц зрелого, среднего и пожилого возраста – с МР и у лиц пожилого возраста – с РМ) она существенно ($p < 0,05$) превышала показатели ближайшего послеоперационного периода.

В отличие от больных с МР и РМ, у пациентов с ПР формируются возрастные различия в динамике восстановления мышечной силы нижней конечностей. Во все послеоперационные периоды средние показатели силы нижних конечностей в зрелом и среднем возрасте, а в промежуточном периоде – кроме того, превысили ($p < 0,05$) показатели у лиц старческого возраста. Вместе с тем, в отдалённом периоде у больных с ПР только в возрастном диапазоне 15-59 лет наблюдалась высокая частота полного регресса пареза (73,9-100%), а в пожилом и старческом возрасте она составила всего 24,0 и 50,0% соответственно.

Иными словами, влияние возрастного фактора на послеоперационное восстановление двигательной функции у больных с ПР и РМ не выявлено, но установлено замедление регресса пареза по мере увеличения возраста в пределах диапазона 30-74 года у пациента с ПР.

Оценивая по ВАШ выраженность болевого синдрома (люмбалгии, радикулалгии) как ведущего в симптомокомплексе СПК, мы установили следующую динамику показателей максимальной интенсивности боли (табл. 4).

До операции у лиц самой молодой и самой старшей возрастных групп средний балл интенсивности боли существенно не различался и при этом достоверно ($p < 0,05$) превышал показатели остальных возрастных групп. Мы объясняем это высокой частотой грыжевой патологии как фактора манифестации конституционального стеноза и причины выраженной симптоматики корешковой

компрессии в молодом возрасте, а также предпочтение пациентами старческого возраста нехирургических методов лечения до момента полной их неэффективности [23, 26, 29].

В раннем послеоперационном периоде во всех возрастных группах интенсивность боли резко снизилась ($p < 0,05$), и стёрлись дооперационные возрастные различия этого показателя. Остаточная боль у лиц молодого возраста составила $9,1 \pm 5,3\%$ от испытываемой ими до операции, у лиц зрелого возраста – $12,8 \pm 2,4\%$, среднего возраста – $13,7 \pm 2,2\%$, пожилого возраста – $17,8 \pm 4,1\%$, старческого возраста – $17,1\%$. Хотя достоверные межгрупповые различия показателей остаточной боли не выявлены, следует отметить тенденцию к росту последних по мере увеличения возраста пациентов в пределах возрастного диапазона от 15 до 74 лет (табл. 5).

Предметом отдельного рассмотрения были остаточные боли в ногах, поскольку основной целью хирургического лечения СПК является регресс нейрососудистых компрессионных (в т. ч. радикулопатических) синдромов [11, 12, 30]. В раннем периоде случаи выраженной радикулалгии, явившейся показанием к повторному вмешательству, в молодом возрасте – 2,5%, в среднем – 4,0%, в пожилом – 4,5%, в старческом – 0%. В большинстве же случаев остаточные боли в ногах являлись не нейропатическим, а рефлекторными (в структуре мышечно-тонического либо миосклеротомного синдромов), что подтверждалось их хорошей реакцией на миосклеротомных болевых триггеров и недлительный приём миорелаксантов. Персистирующие нейропатические боли отмечены у пациентов с сопутствующей психоневрологической патологией (полинейропатией (в зрелом и пожилом возрасте – 0,5 и 2,3% соответственно), обострением герпесвирусного полиганглионеврита (в зрелом возрасте – 0,5%), депрессивным синдромом (в молодом и зрелом возрасте – 3,5 и 0,8%, соответственно).

В промежуточном послеоперационном перио-

Таблица 5

Динамика остаточных болей по отношению к интенсивности боли до хирургического лечения, принятой за 100% в разных возрастных группах

Возрастные группы	Послеоперационные периоды		
	I	II	III
ВГ-1	9,1	6,3	2,3
ВГ-2	12,8	4,7	2,7
ВГ-3	13,7	3,0	3,2
ВГ-4	17,8	7,0	3,9
ВГ-5	17,1	28,6	5,7
Всего	13,6	4,8	3,0

Таблица 6

Динамика выраженности симптомов заболевания и нарушения общего физического состояния у больных с СПК в разных возрастных группах (по Swiss Spinal Stenosis score)

Возрастные группы	Периоды		Выраженность симптомов заболевания		Нарушение общего физического состояния	
			Средний балл	%*	Средний балл	%*
ВГ-1	до операции		21,97±0,44	62,8	17,1±0,4	85,5
	после операции	I	11,55±0,52	33,0	8,66±0,42	43,3
		II	8,52±0,60	24,3	5,9±0,39	29,5
		III	7,38±0,35	21,1	5,24±0,21	26,5
ВГ-2	до операции		21,38±0,22	61,1	16,23±0,14	81,2
	после операции	I	11,73±0,23	33,5	8,71±0,16	43,6
		II	8,46±0,19	24,2	5,68±0,12	28,4
		III	7,69±0,17	22,0	5,40±0,11	27,0
ВГ-3	до операции		21,09±0,22	60,3	15,61±0,13	78,1
	после операции	I	11,86±0,22	33,9	8,75±0,14	43,8
		II	8,42±0,15	24,1	5,58±0,09	27,9
		III	7,76±0,14	22,2	5,41±0,09	27,1
ВГ-4	до операции		21,03±0,31	60,1	15,74±0,17	78,7
	после операции	I	12,37±0,35	35,3	9,51±0,28	47,6
		II	8,96±0,26	25,6	6,24±0,25	31,2
		III	8,19±0,25	23,4	5,81±0,19	29,1
ВГ-5	до операции		24,40±1,02	69,7	17,6±0,6	88,0
	после операции	I	13,20±1,83	37,7	9,40±0,87	47,0
		II	12,60±3,08	36,0	8,60±0,87	43,0
		III	9,80±1,46	28,0	6,2±0,8	31,0
Всего	до операции		21,25±0,13	60,7	15,94±0,08	79,7
	после операции	I	11,89±0,14	34,0	8,85±0,10	44,3
		II	8,56±0,11	24,5	5,76±0,07	28,8
		III	7,80±0,10	22,4	5,47±0,07	27,4

де средний балл интенсивности боли продолжал снижаться: в молодом возрасте – незначительно, в возрастном диапазоне 30–74 года – статистически достоверно ($p < 0,05$). И лишь в старческом возрасте этот показатель незначительно возрос за счёт радикулярной компрессии у одного (20,0%) пациента, которому в связи с этим потребовалась реоперация.

Несмотря на закономерное прогрессирующее физиологических инволютивных процессов в структурах позвоночного столба, которые обычно сопровождаются болевыми ощущениями [10, 15, 16] при дальнейшем послеоперационном наблюдении (в период от 6 месяцев до 2,3–10 лет) у пациентов зрелого возраста нами отмечено существенное ($p < 0,05$) снижение среднего балла интенсивности болевого синдрома, а в остальных возрастных группах – тенденция к снижению этого показателя. В отдалённом периоде не выявлены значительные возрастные различия средних показателей остаточной боли (составивших в молодом возрасте 2,3%, в зрелом – 2,7%, в среднем – 3,2%, в пожилом – 3,9%, в старческом – 5,7%, но отмечена тенденция к их повышению по мере увеличения возраста больных на момент операции.

Помимо посиндромного анализа проводилась посиндромная интегральная оценка (по субъек-

тивным данным) основных клинических проявлений СПК (боли, двигательной дисфункции, чувствительных нарушений) и учитывались определяемая этой симптоматикой повседневная активность пациентов (табл. 6).

- по отношению к максимально допустимому количеству баллов в соответствующем блоке.

До операции наибольшую выраженность клинической симптоматики и наиболее глубокое нарушение общего физического состояния отметили у себя лица старческого возраста; к ним приближались пациенты молодого возраста.

В раннем периоде исследуемые показатели значительно ($p < 0,05$) улучшились во всех возрастных группах и продолжали улучшаться также в промежуточном и отдалённом периодах. Намечившаяся в раннем периоде тенденция к более негативным оценкам по мере увеличения возраста больных на момент операции сохранялась и в отдалённом периоде.

Таким образом проведенный анализ показал значительное улучшение качества жизни оперированных больных всех возрастных групп за счёт регресса болевого синдрома и двигательных нарушений, улучшения повседневной активности, а также стойкость достигнутого эффекта, что в со-

вокупности свидетельствует об адекватности применявшихся хирургических подходов.

Выводы

1. Эффективность хирургического лечения больных со стенозом позвоночного канала составляет 94,7% в раннем послеоперационном периоде и не снижается в отдалённом периоде.

2. Устойчивый положительный эффект операции характерен также для всех возрастных групп в интервале от 15 до 75 лет и старше. Он достигается за счёт регресса болевого синдрома и двигательной дисфункции, улучшения общего физического состояния. Частота отличных и хороших результатов в ближайшем и отдалённом послеоперационных периодах составляет (по критериям MacNab): в молодом возрасте – 96,6±3,4%, в зрелом возрасте – 94,4±1,6 и 97,0±1,2%, в среднем возрасте – 95,2±1,4 и 97,6±1,0%, в пожилом возрасте – 93,3±2,7 и 97,8±1,6, в старческом возрасте – 100%.

3. В ближайшем и отдалённом послеоперационных периодах прослеживается общая тенденция к снижению частоты отличных результатов (по критериям MacNab) и снижению удовлетворённости результатами хирургического лечения (по Swiss Spinal Stenosis score) с увеличением возраста пациентов на момент операции.

4. В ближайшем периоде в возрастном диапазоне 30–74 года существует тенденция к увеличению частоты повторных оперативных вмешательств с увеличением возраста больных.

5. Возраст не влияет на послеоперационное восстановление двигательной функции у больных с монорадикулярным и радикуломиелопатическим синдромами. Вместе с тем он является весомым фактором для пациентов с полирадикулярной симптоматикой, у которых в течение всего периода наблюдения его увеличение в пределах диапазона от 30 до 74 лет ассоциируется с замедленным регрессом пареза.

6. Отмечена тенденция к сохранению более интенсивной остаточной боли по мере увеличения возраста пациентов на момент операции (в ближайшем периоде – в пределах диапазона от 15 до 74 лет, в отдалённом периоде – в интервале от 15 до 75 лет и старше).

7. В ближайшем и отдалённом послеоперационных периодах имеется тенденция к более негативному субъективному оцениванию выраженности клинической симптоматики и нарушения повседневной активности – с увеличением возраста больных на момент операции.

Литература

1. Афанасьев В. В., Сивов М. А. *Математическая статистика в педагогике*. — Ярославль: Издательство

ЯГПУ, 2010. — С. 63 – 65. — 76 с. — ISBN 978-5-87555-366-0.

2. Белова А. Н. *Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии*: Рук-во для врачей и научных работников. — М.: «Издательство «Самарский дом печати», 2004. — 432 с.

3. Брискин Б. С. *Полиморбидность пожилых и хирургические проблемы* / Брискин Б. С. // Клиническая геронтология. — 2007. — №5. — с. 3 – 7.

4. Лещенко И. Г. *Новая проблема гериатрической хирургии – плановые сочетанные операции* / Лещенко И. Г., Александров И. К., Кречко Н. А. // Хирургия. — 2007. — №4. — с. 28 – 31.

5. Омельченко А. В. *Стенозы поясничного отдела позвоночного канала: типы клинического течения, результаты хирургического лечения*: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.28 «Нейрохирургия» / А. В. Омельченко – СПб. – 2004. – 139 с.

6. *Опыт хирургического лечения дегенеративных поражений пояснично-крестцового отдела позвоночного столба с использованием современных технологий у лиц старше 60 лет* / Кавалерский Г.М., Кузин В.В., Макиров С.К. и др. // Центрально-азиатский медицинский журнал – 2009. – Т. XV (специальный выпуск). – с. 156 – 157.

7. *Опыт хирургического лечения стеноза позвоночного канала в пояснично-крестцовом отделе* / Л.А. Дзяк, Н.А. Зорин, И.Г. Перердерко с соавт. // Украинський нейрохірургічний журнал. – 2002. — Т. 19. – № 3. – с. 32 – 33.

8. *Отдалённые результаты хирургического лечения дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника у пациентов старше 60 лет* / Д. М. Козлов, А. В. Крутько, Е. Б. Колотов, Ш. А. Ахметьянов // Вопросы нейрохирургии. – 2011. – №3. – с. 57 – 61.

9. Симонович А. Е. *Особенности дегенеративных поражений поясничного отдела позвоночника у пациентов пожилого и старческого возраста* / А. Е. Симонович, Д. М. Козлов, Т. Ж. Ермеков // Хирургия позвоночника. – 2006. – №2. – С. 6 – 11.

10. *Acquired lumbar spinal stenosis* / Jane J. A. Sr., Jane J. A. Jr., Helm G. A. et al. // Clin. Neurosurg. – 1996. – Vol. 43. – P. 275 – 299.

11. *Alvarez J. A. Lumbar spine stenosis: a common cause of back and leg pain* / Alvarez J. A., Hardy R. H. Jr. // Am. Fam. Physician. – 1998. – Vol. 57. – P. 1825 – 1840.

12. *Associations of back and leg pain with health status and functional capacity of older adults: findings from the retirement community back pain study* / Hicks G. E., Gaines J. M., Shardell M. et al. // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 59. – P. 1306 – 1313.

13. *Caputy A. J. Long-term evaluation of decompressive surgery for degenerative lumbar stenosis* / A. J. Caputy, A. J. Luessenhop // J. Neurosurg. – 1992. – Vol. 77. – P. 669 – 676.

14. *Degenerative lumbar spinal stenosis: analysis of results in a series of 374 patients treated with unilateral laminectomy for bilateral microdecompression* / Costa F. Sassi M., Cardia A. et al. // J. Neurosurg. Spine – 2007. –

Vol. 7. – P. 579 – 586

15. Epstein N. E. *Lumbar spinal stenosis Neurological Surgery* / Ed. By R. Winn. - Philadelphia: W. B. Saunders. – 2004. – P.4521 – 4530.

16. Genevay S. *Lumbar spinal stenosis* / Genevay S. Atlas S. J. // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 253 – 265.

17. Jolles B. M. *Surgical treatment of lumbar spinal stenosis: five-year follow-up* / B. M. Jolles, F. Porchet, N. Theumann // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2001. – Vol. 83. – N. 7. – P. 949 – 953.

18. Kruskal W. H. *Use of ranks in one-criterion variance analysis.* / Kruskal W. H., Wallis W. A. // *Journal of the American Statistical Association.* — 1952. – Vol. 47. – P. 583 – 621.

19. Macnab I. *Negative disc exploration – an analysis of the cause of nerve root involvement in sixty eight patients.* / Macnab I. // *J. Bone Joint Surg Am.* – 1971. – Vol. 53. – P. 891–903.

20. Mann H. B. *On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other.* / Mann H. B., Whitney D. R. // *Annals of Mathematical Statistics.* – 1947. – № 18. – P. 50 – 60.

21. *Measurement properties of a self-administered outcome measure in lumbar spinal stenosis* / Stucki G., Daltroy L, Liang MH, et al. // *Spine.* – 1996. – Vol. 21. – P. 796 – 803.

22. *Midterm outcome after unilateral approach for bilateral decompression of lumbar spinal stenosis: 5-year prospective study* / Cavusoglu H. Kaya R. A., Turkmenoglu O. N. et al. // *Eur. Spine J.* – 2007. – Vol. 16. – P. 2133 –

2142.

23. *Minimally invasive lumbar spinal decompression in the elderly: outcomes of 50 patients aged 75 years and older* / Rosen D. S. O'Toole J. E., Eicholz K. M. et al. // *Neurosurgery.* – 2007. – Vol. 60. – P. 503 – 510.

24. *Observations on the safety and efficacy of surgical decompression for lumbar spinal stenosis in geriatric patients* / B. Friedman, Z. Arinzon, E. Zohar et al. // *Eur. Spine J.* – 2002. – Vol. 11. – P. 571–574.

25. Spader H. *Surgery in the treatment of lower back pain – lumbar stenosis and disc herniations.* / Grossberg J., Oyelese A. A. // *Med. Health.* – 2012. – Vol. 95. – P. 384 – 390.

26. *Surgical or nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis? A randomized controlled trial* / Malmivaara A. Slati P., Heliovaara M. et al. // *Spine.* – 2007. – Vol. 32. – P. 1 – 8.

27. *Surgical treatment of lumbar spinal stenosis in elderly patients* / S. Zausinger, J. H. Mehrkens. U. März et al. // *MMV Fortschr Med.* – 2006. – Vol. 148. – P. 29 – 32.

28. *Trends, major medical complication, and charges associated with surgery for lumbar spinal stenosis in older adults* / Deyo R. A. Mirza S. K., Martin B. I. et al. // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303. – P. 1259 – 1265.

29. Wilcoxon F. *Individual Comparisons by Ranking Methods.* / Wilcoxon F // *Biometrics Bulletin* 1. – 1945. – Vol. 1. – P. 80 – 83.

30. Yamashita K. *Clinical classification of patients with lumbar spinal stenosis based on their leg pain syndrome: its correlation with 2-year surgical outcome* /

Yamashita K. Aono H., Yamasaki R. // *Spine.* – 2007. – Vol. 20. – P. 980 – 985.

TRATAMENTUL CONSERVATIV VERSUS TRATAMENTUL CHIRURGICAL ÎN CAZUL HEMATOAMELOR INTRACEREBRALE SPONTANE

**Condrea Eugeniu – cercetător științific,
Institutul Neurologie și Neurochirurgie**

Condrea.eugeniu@gmail.com tel. +37369165556

Rezumat

Problema alegerii celui mai bun tip de tratament pentru hemoragiile intracerebrale spontane reprezintă un subiect aprins de discuții și controversate. Opțiunile terapeutice depind în special de localizarea, severitatea și complicațiile HICS. Până în prezent nu sunt stabilite criteriile care să delimiteze clar, care categorie de pacienți poate avea mai multe beneficii în urma intervenției chirurgicale și, care va obține rezultate mai bune ca urmare al tratamentului medicamentos. În acest articol sunt prezentate ultimele date și rezultatele trailurilor care au avut loc, precum și problemele în curs de cercetare, vizând tratamentul pacienților cu ictus hemoragic.

Cuvinte-cheie: hemoragia intracraniană spontană; tratament medicamentos; tratament chirurgical

Summary: Conservative versus surgical treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage

Best management of intracerebral hemorrhage (ICH) is a suboect to controversy. Therapeutic options especially depend on location, severity and complications of ICH. Evidence to distinguish between patient who might benefit from surgical intervention compared with best medical treatment alone is still incomplete. This article presents the latest findings and important upcoming trails in therms of general and specific treatment of patients with ICH.

Keywords: intracerebral hemorrhage; medical treatment; surgical treatment

Резюме: Консервативное и хирургическое лечение спонтанного внутримозгового кровоизлияния

Лучший тип лечения внутримозгового кровоизлияния (ВМК) является предметом длительных и давних споров. Варианты лечения в особенности зависят от расположения, тяжести состояния и осложнений ВМК. В настоящее время не существует четких критериев на основании которых можно утверждать что определенные категории пациентов могут выиграть от хирургического вмешательства по сравнению с лучшим консервативным лечением. В данной статье представлены последние результаты и предстоящие важные исследования вопроса лечения больных с ВМК.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, консервативное лечение, хирургическое лечение

Introducere

Au trecut circa 145 de ani de când Charcot și Buchard au descris pentru prima dată (în 1868) hemoragia intracerebrală. HICS constituie în jur de 15% din numărul total de ictusuri, [1], dar evoluția clinică a ictusului hemoragic este, în general, cu mult mai sever comparativ cu cea a ictusului ischemic. Mortalitatea în cazurile HICS este condiționată îndeosebi de volumul hematomului [2]; alți factori de influență sunt hemoragia intraventriculară, vârsta și originea infratentorială. O modalitate simplă de apreciere a pronosticului este aplicarea scorului ICH, care ia în considerație astfel de parametri ca scorul Glasgow, vârsta, și originea infratentorială a hemoragiei [1].

Cauzele aparente ale HICS sunt bine cunoscute, cele mai importante din ele fiind patologia vaselor capilare mici, angiopatia amiloidă, malformațiile arteriovenoase și aneurismele intracraniene [3]. Factorii majori de risc includ hipertensiunea arterială, vârsta înaintată, sexul masculin și abuzul de alcool [4]. Un alt factor de risc al HICS în ziua de astăzi este administrarea perorală de anticoagulate [5].

Simptomele clinice sunt influențate de dimensiunea și localizarea HICS. Leziunea parenchimului cerebral poate cauza un deficit neurologic sau crize convulsive. Cefaleea, vertijul și vomă prezintă simptomele inițiale ale presiunii intracraniene sporite (PIC). Expansiunea ulterioară a hematomului poate cauza deplasarea structurilor medii cu herniere cerebrală sau compresie de trunchi, astfel invocând o deteriorare a stării de cunoștință, dereglări metabolice și cardiovasculare și dereglări respiratorii. Deși evoluția clinică poate fi mult mai severă iar semnele majorării PIC pot fi persistente în cazul HICS, nu există semne clinice clare, care ar distinge HICS de ictusul ischemic [6].

Opțiunile de tratament depind de volumul și localizarea HICS, de prezența hemoragiei intraventriculare (HIV), prezența hidrocefaliei concomitente, precum și de alte patologii asociate, care pot duce la agravarea potențială a stării pacientului.

Există discuții îndelungate în ceea ce privește tipul de tratament, chirurgical sau medicamentos, care reprezintă cea mai bună opțiune în cazul ictusului hemoragic. În anumite situații, în special când este vorba de hematoame subtentoriale, HICS cu formare de hematoame mari (>3cm), care cauzează stări grave la paceinți, hidrocefalie și compresie de trunchi, tratamentul chirurgical are indicații evidente [7]. Cel mai mare studiu randomizat efectuat până în prezent (STICH) a demonstrat rezultate bune după evacuarea cheagurilor la pacienții cu hemoragii corticale superficiale fără HIV [8], dar în majoritatea altor cazuri, opiniile rămân contradictorii.

Tratamentul conservativ

Ventilarea mecanică

Aproximativ un sfert din pacienții cu HICS au nevoie de ventilație mecanică timp de cel puțin o săptămână [9]. Roch și coaut. au determinat o probabilitate de 57% de supraviețuire de peste 3 ani pentru pacienții ventilați mecanic. Șansele de supraviețuire erau mai mari dacă la momentul externării pacientul avea un scor Glasgow normal și vârsta mai mică de 65 de ani [10]. Motivele intubării sau tracheostomiei sunt absența reflexului faringian și pneumonia prin aspirație, nivelul scăzut al stării de cunoștință și dereglări respiratorii de tip central. Oxigenarea și evitarea hipercapniei sunt de o importanță vitală, în special la pacienții cu HICS, din moment ce hipercapnia provoacă vasodilatarea arterelor cerebrale neafectate, astfel diminuându-se fluxul vascular în ariile afectate și majorându-se în general PIC. Teoretic, utilizarea presiunii pozitive la finele expirației (PPFE) determină creșterea presiunii intratoracice, astfel se majorează presiunea spinală reducând refluxul LCR. Presiunea intratoracică majorată la fel reduce refluxul venos cerebral și se reduce presiunea arterială medie. Luate împreună, PPFE ar trebui teoretic să majoreze PIC, în special la pacienții cu leziuni cerebrale, dar câteva studii au demonstrat că majorarea PPR până la 12 mm Hg nu afectează PIC atâta timp cât presiunea arterială medie este strict monitorizată și este menținută în limitele normale [11, 12].

Până la 20% din pacienții cu HICS, care necesită ventilație mecanică, sunt supuși tracheostomiei [13].

Un studiu larg care a examinat impactul traheostomiei precoce în cinci trailuri retrospective și patru randomizate au demonstrat că la pacienții cu leziuni cerebrale, ce au suportat traheostomia timpurie, durata ventilației este mai scurtă și aflarea în condițiile secției de terapie intensivă este mai scurtă, comparativ cu pacienții ventilați mecanic, fara traheostomie [14]. Pentru identificarea pacienților care pot beneficia de traheostomie, Szeder și aut. au propus Scorul TRACH, care include GCS, devierea de sept pelucid și localizarea talamică a HICS. Analizând pacienții care au fost ventilați mecanic, atât prin intubare simplă, cât și prin traheostomie, ei au demonstrat că Scorul TRACH poate determina necesitatea traheostomiei [15].

Tratamentul presiunii arteriale

Controlul presiunii arteriale este vital la pacienții cu HICS. Cifrele înalte ale TA pot duce la majorarea volumului hematomului și la edem perifocal, în timp ce cifrele scăzute ale TA pot reduce presiunea de perfuzie cerebrală, provocând astfel ischemie în ariile afectate. Toate acestea prezintă un subiect de dezbatere permanente referitoare la controlul optim al TA.

Două trailuri mari au studiat diferite strategii de micșorare a TA cu scopul de prevenție secundară după instalarea HICS. Trailul ATACH a demonstrat siguranța și fezabilitatea a trei ținte diferite ale presiunii arteriale sistolice la pacienții cărora li se administrează nicardipină (170-200 mmHg, 140-170 mmHg, și 110-140 mmHg). Tratamentul nu a fost reușit doar la pacienții cu targeturi agresive; acești pacienți au demonstrat, de asemenea, cea mai mare rată de complicații și deteriorare neurologică [16].

Trailul INTERACT, un studiu larg care a comparat regimurile agresive (<140 mmHg) și moderate (<180 mmHg) ale TA la 404 pacienți cu HICS, a demonstrat siguranța și fezabilitatea tratamentului intensiv de scădere a TA [17]. De asemenea, studiul a demonstrat că gradul mediu de expansiune a hematomului poate fi redus la pacienții cărora li se aplică un tratament antihipertensiv agresiv, fără un risc major de efecte adverse sau rezultate proaste.

Siguranța, fezabilitatea și eficiența scăderii acute a TA în cadrul HICS a fost demonstrată în aceste două trailuri largi, dar ținta optimă de micșorare a TA este încă discutată. În acest sens, sunt așteptate rezultatele studiilor ATACH II și INTERACT II care la moment se află în derulare activă [18, 19].

Terapia antihipertensivă pentru prevenirea ictusului cerebral a fost investigată în trailul PROGRESS. Terapia activă a fost comparată cu placebo la 6015 de pacienți pe o perioadă de supraveghere de 4 ani. Autorii au constatat o reducere de 50% a riscului relativ de hemoragie intracerebrală pentru pacienții care urmează tratament activ [19].

În baza datelor colectate, este recomandată menținerea unei PAM de 110 mmHg sau o TA cuprinsă între 169/90 mmHg la pacienții cu HICS; o reducere agresivă intravenoasă a TA poate fi utilizată în cazurile în care presiunea arterială sistolică este mai mare de 200 mmHg [7].

Profilaxia trombozei

Prevenirea trombozei rămâne un subiect important în managementul clinic al HCIS. Hidratarea și mobilizarea precoce reprezintă o metodă sigură și simplă în acest sens. Utilizarea heparinei cu masă moleculară mică este controversată, deoarece ea poate duce la creșterea volumului hematomului. Totuși, câteva studii au demonstrat că utilizarea heparinei cu masă moleculară mică la acești pacienți este sigură și are un efect protector în ceea ce privește incidența trombozei venoase profunde și a embolismului pulmonar [20].

Compresia mecanică prin aplicarea de șosețe elastice a fost demonstrată ieșicient în prevenirea trombozei venoase profunde, paralel cu un risc major de apariție a leziunilor tegumentare, ulcere și escare [21].

Astfel, guidelineurile contemporane recomandă inițierea profilaxiei cu heparină cu masă moleculară mică începând cu ziua 1-4-a la pacienții la care hemoragia s-a stopat sau care sunt imobilizați [7].

Tratamentul PIC majorate

PIC majorată reprezintă o complicație severă a HICS, care, potențial, cauzează deplasări locale, compresie cerebrală și ischemie datorită hipoperfuziei. Astfel, este importantă nu numai de monitorizarea PIC, dar și focusarea atenției asupra presiunii centrale de perfuzie (PCP), care este direct influențată de PIC și PAM. PCP scăzută poate majora riscul de ischemie.

Tratamentul acesteia depinde de cauza maladiei, care poate fi nemijlocit efectul de masă produs de hemoragie, ori o complicație secundară în urma HIV sau a hidrocefaliei. Ultima este tratată prin drenaj ventricular extern. Efectul de masă datorit HICS poate fi tratat chirurgical prin caniotomie sau prin metode conservative. Opțiunile medicale includ poziția elevată a capului, utilizarea barbituricelor și hiperventilarea controlată.

Ventilarea controlată are ca rezultat hipocapnia, provocând astfel vasoconstricția vaselor intracraniene și reducerea PIC. Totuși, hipocapnia cu o reducere a pCO₂ sub nivelul de 28 mmHg poate cauza progresarea ischemiei cerebrale [22], care reprezintă un rezultat mai prost și, poate provoca leziunea altor organe [23].

Manitolul reprezintă o opțiune pentru scăderea rapidă a PIC. Crearea unui gradient osmotic duce la

reducerea edemului cerebral. Pentru aceasta este necesară prezența unei bariere hematoencefalice (BHE) intacte: dacă BHE este lezată, mantolul se acumulează în neuroni, schimbând astfel gradientul osmotic, care la fel este rezultatul unei administrări îndelungate [24]. Astfel, durata și dozajul administrării de manitol trebuie limitate. S-a demonstrat, de asemenea, că soluțiile hipertone au capacitatea de a reduce edemul și respectiv sunt eficiente în reducerea PIC prin inducerea gradientului osmotic. O meta-analiză largă a demonstrat că pacienții tratați cu soluții hipertone prezintă rezultate pozitive pentru toate tipurile de hipertensiune intracraniană comparativ cu manitolul, dar fără reacții adverse majore [25]. Însă din cauza riscului hipernatriemiei, nivelul de sodiu trebuie bine monitorizat.

Dacă alte măsuri sunt ineficiente pentru micșorarea PIC, atunci pot fi utilizate barbituricele [26]. În urma inducerei comei, scad necesitățile țesutului cerebral în oxigen, ceea ce scade efectiv PIC. Totuși, barbituricele trebuie privite ca o opțiune finală și nu ca o terapie standard din cauza efectelor adverse grave, cum ar fi hipotensiunea marcată, dereglarea echilibrului electrolitic și imunosupresia.

Tratamentul chirurgical

Hemoragiile intracerebrale supratentoriale

Cea mai largă meta-analiză efectuată se regăsește în baza de date Cochrane. În cadrul ei au fost comparați pacienții cu HICS supratentoriale care au fost supuși tratamentului chirurgical și conservativ sau doar celui conservativ. Analiza respectivă a inclus zece trailuri cu un număr total de 2059 de pacienți [27]. În concluzie este specificat că pacienții cu HICS supratentoriale confirmate imagistic prin CT cerebral, care au fost tratați chirurgical în combinație cu tratament medicamentos prezintă riscuri mai mici de deces și deficit neurologic, comparativ cu cei tratați doar medicamentos.

Cel mai mare dintre aceste trailuri a fost STICH [8]. S-a demonstrat că rezultatele bune nu diferă la pacienții tratați prin metode chirurgicale sau la cei tratați conservativ. Din 1033 de pacienți, 503 au beneficiat de tratament chirurgical precoce în primele 24 de ore, iar 530 au fost tratați conservativ; 24% dintre pacienții tratați chirurgical au avut rezultate bune, în comparație cu 26% din pacienții tratați conservativ. Un subgrup aparte de pacienți cu hematoame superficiale, cu un nivel de alterare a stării de cunoștință cuprins între GCS9-12 și care au fost supuși craniotomiei ca metodă de elecție, au beneficiat mai mult în urma tratamentului chirurgical. Totuși aceste rezultate nu au atins cota de semnificație statistică și pot fi privite doar ca tendințe. Autorii au menționat că tratamentul conservativ sub un monitoring minuțios este rezonabil pentru majoritatea pacienților.

În timpul de față, un alt trail multicentric randomizat, STICH II, este focusat asupra chirurgiei precoce în subgrupul de pacienți cu HICS superficiale, fără erupere în sistemul ventricular, bazat pe argumentarea că această grupă de pacienți poate obține rezultate mai bune în urma tratamentului chirurgical [8, 27].

Un studiu multicentric randomizat, care reprezintă un progres actual, este studiul MISTIE. În acest proiect multicentric randomizat este analizată eficiența chirurgiei stereotactice minim invazive, combinată cu administrarea de rt-PA în cavitatea cheagului, comparativ cu tratamentul conservativ. Rezultatele inițiale au arătat o reducere în mediu cu 46% a volumului hematoului și reacții adverse în limitele siguranței [28].

În baza datelor existente, evacuarea HICS supratentoriale prin craniotomie standard, poate fi considerată benefică pentru pacienții cu hematoame superficiale (<1cm) lobare, care sunt mai mari de 30 ml [8]. Nu există date clar stabilite, care ar confirma că evacuarea ultrarapidă (<4 ore) a cheagurilor supratentoriale îmbunătățește rezultatele funcționale, iar unele studii mici chiar demonstrează că aceasta duce la o creștere a ratei de hemoragie repetată [29].

HICS infratentoriale

Discuțiile referitoare la intervențiile chirurgicale în cazul hematoamelor infratentoriale sunt mai puțin controversate decât în cazul celor supratentoriale: proximitatea trunchiului cerebral și apeduct poate duce la o compresie potențială a acestor structuri de importanță vitală în cazul când hematoul devine mai mare. Astfel, hematoamele infratentoriale pot duce la o decompensare clinică rapidă, datorită compresiei de trunchi și/sau hidrocefaliei. După intervențiile chirurgicale, au fost constatate rezultate clinice satisfăcătoare, de la 47 la 61%, respectiv, în două studii mici [30, 31]. Rezultatele depind de starea neurologică inițială, de nivelul de cunoștință [30], implicarea trunchiului cerebral, volumul hematoului și prezența hidrocefaliei [31-35].

S-a demonstrat că craniotomiile mici sunt la fel de eficiente și sigure în evacuarea hematoamelor infratentoriale ca și cele mari, dar cu o mai mică acțiune asupra circulației de LCR; de asemenea, este mai mică necesitatea de a efectua plastie de dură, sunt mai mici pierderile sangvine, este mai scurtă perioada intervenției [35]. Rezultate similare au fost raportate într-un studiu nipon, în care au fost investigați 74 de pacienți cu hemoragii cerebelare, dintre care 23 au fost operați prin craniotomie de tip "Key hole" [33].

În cazul pacienților cu hemoragii cerebelare care se deteriorează rapid neurologic sau datorită compresiei de trunchi și/sau hidrocefalie, din cauza obstrucției ventriculare de către cheagurile de sânge, hemora-

Tabelul 1

Recomandări pentru tratamentul chirurgical al HICS, adaptate după [7]

Tipul HICS	Indicații pentru intervenție	Trailuri în derulare
HICS supratentoreală	Hematom superficial (<1cm), dimensiunea hematomului (>30ml), fără erupere în ventricol	Tratamentul trebuie racordat în corespundere cu STICH II, MISTIE
HICS infratentoreală	Deteriorare neurologică, compresie de trunchi, ocluzie lichidiană	
Hemoragiile intraventriculare	Hidrocefalie => drenaj ventricular extern Mass efect => craniotomie + drenaj ventricular	Tratamentul trebuie racordat la studiul CLEAR III

gia trebuie înlăturată chirurgical cât mai rapid posibil [7]. Drenajul ventricular solitar (fără decompresie) la pacienții cu hidrocefalie datorită compresiei de cisterne, a fost raportat că s-a soldat cu rezultate proaste și nu este recomandat [36].

Hemoragiile intraventriculare (HIV)

Hemoragia intraventriculară reprezintă o complicație severă a hemoragiei intracerebrale, care duce la hidrocefalie și este asociată cu rezultate proaste. Până în prezent niciun studiu randomizat nu a investigat diferite opțiuni de tratament.

Severitatea HIV poate fi estimată prin diferite scoruri. Scorul Graeb, spre exemplu, indică cantitatea de sânge acumulat. Un scor Graeb înalt este asociat cu hidrocefalie și cu un nivel inițial al stării de conștiință, care iarăși a fost asociat cu factori retrospectivi de pronostic [37]. Un studiu recent care a comparat scorul Graeb al HIV și scorul LeRoux a demonstrat că aceste scoruri prezic severitatea HIV cu o exactitate similară în ceea ce privește rezultatele, indicând necesitatea drenajului extraventricular la pacienții cu pronostic nefavorabil [38].

Diferite abordări au avut ca scop de a rezolva problema coagulării intraventriculare a sângelui cu dezvoltarea ulterioară a hidrocefaliei. Diferite studii promițătoare investighează drenarea ventriculară externă cu sau fără administrare de rt-PA cu scopul de lezare a cheagurilor de sânge. Rezultatele preliminare ale studiului CLEAR III au arătat că fibrinoliza intraventriculară este sigură în sensul coagulării sistemice [39]. O altă abordare cu perspectivă este utilizarea locală a ultrasunetului în combinație cu administrarea de rt-PA pentru lezarea și drenarea HIV, la fel și pentru evacuarea cheagurilor de sânge din ventricole [40]. Până la momentul actual, utilizarea terapiei fibrinolitice locale este încă în stadiu experimental, pe când aplicarea drenajului ventricular este indiscutabilă [7].

Concluzii

În timpul de față nu există recomandări generale atât pentru tratamentul chirurgical, cât și pentru tratamentul izolat medicamentos la pacienții cu HICS. Decizia trebuie să fie bazată pe caracteristicile individuale ale pacientului, pe starea clinică și patologiile asociate. În cazul hemoragiei supratentoreale, datele curente su-

gerează intervenția chirurgicală la paceinții cu hemoragii superficiale (<1cm) [8] și cheaguri lobare mai mari de 30 ml, în lipsa eruperii în sistemul ventricular [28]. În cazul hemoragiilor infratentoreale, intervenția chirurgicală trebuie efectuată în situația deteriorării neurologice, compresiei de trunchi și/sau hidrocefaliei ca rezultat al obstrucției ventriculare. Prezența hemoragiei intraventriculare și hidrocefaliei necesită instalarea rapidă a drenajului ventricular, iar în cazul mass efectului infratentoreal, craniotomia este esențială.

Actualmente mai multe trailuri sunt în stadiul de desfășurare: STICH II și MISTIE studiază hemoragiile supratentoreale și tratamentul lor chirurgical, pe când eficiența drenării ventriculare externe cu administrarea de rt-PA este investigată în cadrul studiului Clear III. Cele mai așteptate studii care privesc tratamentul conservativ optim pentru HICS acute sunt focusate asupra managementului optim al TA pentru HICS acute (ATACH II și INTERACT II), precum și asupra sistării acute de anticoagulante (INCH) Tab. 1.

Bibliografie

1. Hemphill, J.C., 3rd, et al., *The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2001. **32**(4): p. 891-7.
2. Dowlatshahi, D., et al., *Small intracerebral haemorrhages are associated with less haematoma expansion and better outcomes*. Int J Stroke, 2011. **6**(3): p. 201-6.
3. Al-Shahi Salman, R., D.L. Labovitz, and C. Stapf, *Spontaneous intracerebral haemorrhage*. BMJ, 2009. **339**: p. b2586.
4. Ariesen, M.J., et al., *Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review*. Stroke, 2003. **34**(8): p. 2060-5.
5. Fang, M.C., et al., *Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation*. Ann Intern Med, 2004. **141**(10): p. 745-52.
6. Weir, C.J., et al., *Poor accuracy of stroke scoring systems for differential clinical diagnosis of intracranial haemorrhage and infarction*. Lancet, 1994. **344**(8928): p. 999-1002.
7. Morgenstern, L.B., et al., *Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke,

2010. **41**(9): p. 2108-29.

8. Mendelow, A.D., et al., *Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial*. *Lancet*, 2005. **365**(9457): p. 387-97.

9. Mayer, S.A., et al., *Cost and outcome of mechanical ventilation for life-threatening stroke*. *Stroke*, 2000. **31**(10): p. 2346-53.

10. Roch, A., et al., *Long-term outcome in intensive care unit survivors after mechanical ventilation for intracerebral hemorrhage*. *Crit Care Med*, 2003. **31**(11): p. 2651-6.

11. Georgiadis, D., et al., *Influence of inspiration: expiration ratio on intracranial and cerebral perfusion pressure in acute stroke patients*. *Intensive Care Med*, 2002. **28**(8): p. 1089-93.

12. Caricato, A., et al., *Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance*. *J Trauma*, 2005. **58**(3): p. 571-6.

13. Pelosi, P., et al., *Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients*. *Crit Care Med*, 2011. **39**(6): p. 1482-92.

14. Dunham, C.M. and K.J. Ransom, *Assessment of early tracheostomy in trauma patients: a systematic review and meta-analysis*. *Am Surg*, 2006. **72**(3): p. 276-81.

15. Szeder, V., et al., *The TRACH score: clinical and radiological predictors of tracheostomy in supratentorial spontaneous intracerebral hemorrhage*. *Neurocrit Care*, 2010. **13**(1): p. 40-6.

16. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage, i., *Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage*. *Crit Care Med*, 2010. **38**(2): p. 637-48.

17. Anderson, C.S., et al., *Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial*. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(5): p. 391-9.

18. Qureshi, A.I. and Y.Y. Palesch, *Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II: design, methods, and rationale*. *Neurocrit Care*, 2011. **15**(3): p. 559-76.

19. Group, P.C., *Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack*. *Lancet*, 2001. **358**(9287): p. 1033-41.

20. O'Carroll, C.B., et al., *What is the effect of low-molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis compared with mechanical methods, on the occurrence of hemorrhagic and venous thromboembolic complications in patients with intracerebral hemorrhage? A critically appraised topic*. *Neurologist*, 2011. **17**(4): p. 232-5.

21. Collaboration, C.T., et al., *Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial*. *Lancet*, 2009. **373**(9679): p. 1958-65.

22. Carrera, E., et al., *Spontaneous hyperventilation and brain tissue hypoxia in patients with severe brain injury*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. **81**(7): p. 793-7.

23. Curley, G., B.P. Kavanagh, and J.G. Laffey, *Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit*. *Crit Care Med*, 2010. **38**(5): p. 1348-59.

24. McManus, M.L. and S.G. Soriano, *Rebound swelling of astroglial cells exposed to hypertonic mannitol*. *Anesthesiology*, 1998. **88**(6): p. 1586-91.

25. Mortazavi, M.M., et al., *Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis*. *J Neurosurg*, 2012. **116**(1): p. 210-21.

26. Broderick, J.P., et al., *Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association*. *Stroke*, 1999. **30**(4): p. 905-15.

27. Prasad, K., A.D. Mendelow, and B. Gregson, *Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(4): p. CD000200.

28. Pantazis, G., et al., *Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: A prospective randomized study*. *Surg Neurol*, 2006. **66**(5): p. 492-501; discussion 501-2.

29. Morgenstern, L.B., et al., *Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage*. *Neurology*, 2001. **56**(10): p. 1294-9.

30. Dammann, P., et al., *Spontaneous cerebellar hemorrhage--experience with 57 surgically treated patients and review of the literature*. *Neurosurg Rev*, 2011. **34**(1): p. 77-86.

31. Krylov, V.V., et al., *[Diagnostic and treatment of hypertensive cerebellar hematomas]*. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2009. **109**(4): p. 24-9.

32. Papacoccea, A., et al., *[Primary intracerebellar hematomas: surgical indications, prognosis]*. *Chirurgia (Bucur)*, 2010. **105**(6): p. 805-7.

33. Tokimura, H., et al., *Efficacy and safety of key hole craniotomy for the evacuation of spontaneous cerebellar hemorrhage*. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2010. **50**(5): p. 367-72.

34. Dolderer, S., et al., *Long-term outcome after spontaneous cerebellar haemorrhage*. *Eur Neurol*, 2004. **52**(2): p. 112-9.

35. Tamaki, T., et al., *Paramedian suboccipital mini-craniectomy for evacuation of spontaneous cerebellar hemorrhage*. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2004. **44**(11): p. 578-82; discussion 583.

36. van Loon, J., et al., *Controversies in the management of spontaneous cerebellar haemorrhage. A consecutive series of 49 cases and review of the literature*. *Acta Neurochir (Wien)*, 1993. **122**(3-4): p. 187-93.

37. Nishikawa, T., et al., *A priority treatment of the intraventricular hemorrhage (IVH) should be performed in the patients suffering intracerebral hemorrhage with large IVH*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009. **111**(5): p. 450-3.

38. Hwang, B.Y., et al., *Evaluation of intraventricular hemorrhage assessment methods for predicting outcome following intracerebral hemorrhage*. *J Neurosurg*, 2012. **116**(1): p. 185-92.

39. Herrick, D.B., et al., *Systemic hematologic status following intraventricular recombinant tissue-type plasminogen activator for intraventricular hemorrhage: the CLEAR IVH Study Group*. *Stroke*, 2011. **42**(12): p. 3631-3.

40. Newell, D.W., et al., *Minimally invasive evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage using sono-*

REVISTA LITERATURII

**ASIMETRIA CREIERULUI. ASPECTE ANATOMICE ȘI FUNCȚIONALE
(Revista literaturii)**

**Moldovanu Ion^{1,2} – profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale,
Director General INN,**

**Rotaru Lilia¹ – doctor în științe medicale, cercetător științific Laboratorul
Neurologie Funcțională,**

Odobescu Stela¹ – doctor habilitat în științe medicale, șef Laboratorul Neurologie Funcțională,

Rotaru Victor³ – doctor în științe medicale, conferențiar universitar,

Grosu Oxana¹ – cercetător științific stagiar Laboratorul Neurologie Funcțională,

Concescu Diana¹ – doctorand INN,

Lozan Tatiana¹ – doctorand INN,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Neurologie,

³USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Fiziologia Omului

e-mail: liliarotaru@yahoo.com, tel.: 069229543

Rezumat

Majoritatea sistemelor biologice demonstrează un anumit grad de asimetrie [1]. De la specia umană și până la animalele inferioare variațiile normale și specializarea produc asimetrie atât în funcție, cât și în structură [2]. La oameni și alte mamifere cele două emisfere sunt diferite ca și anatomie sau funcție. În timp ce examinarea trăsăturilor anatomice majore ale creierului uman nu relevă diferențe pronunțate dreapta/stânga, o examinare mai detaliată evidențiază o serie de trăsături asimetrice. Factorii ce stau la baza lateralizării specializate și a asimetriei se consideră a fi factorii evoluționari, de dezvoltare, ereditari, de experiență și anumiți factori patologici. Această lucrare reprezintă o sinteză a publicațiilor disponibile, referitoare la asimetria anatomică și funcțională a creierului.

Cuvinte-cheie: Asimetria creierului, asimetria ventriculelor cerebrale, cefaleea cronică

Summary. Brain asymmetry. Structural and functional aspects. Review

Most biological systems reveal some degree of asymmetry [1]. From humans to lower animals, normal variation and specialization produce asymmetries of function and structure. In humans and many other mammals, the two brain hemispheres differ in their anatomy and function [2]. While a superficial examination of the gross features of the human brain do not expose profound left/right differences, a careful examination of its structure emphasizes a variety of asymmetric features. This lateralized specialization and asymmetry are thought to originate from evolutionary, developmental, hereditary, experiential and pathological factors. This paper represents a review of the available studies on functional and structural asymmetry of the brain.

Keywords: Brain asymmetry, cerebral ventricles asymmetry, chronic headache

Резюме. Ассиметрия головного мозга. Анатомические и функциональные аспекты. Обзор литературы

Большинство биологических систем ассиметричны [1]. Нормальные вариации и специализация приводят к функциональной и структурной ассиметрии. У человека и других млекопитающих полушария головного мозга различны по структуре и функции [2]. Внимательное исследование поверхности мозга выявляет некое ассиметричное строение. Латерализация функций и структурная ассиметрия головного мозга обоснованы эволютивными, наследственными, а также патологическими факторами. Представляется обзор данных о функциональной и структурной ассиметрии головного мозга.

Ключевые слова: Ассиметрия головного мозга, ассиметрия желудочков головного мозга, хроническая головная боль

Asimetria funcțională a creierului

Specializarea emisferei stângi pentru limbaj a fost una din observațiile cele mai precoce de asimetrie cerebrală, raportată în secolul XIX de către Broca [3] și Wernicke [4]. Astfel, s-a observat că limbajul este mai sever afectat în caz de tumori sau ictus cu localizare în emisfera stângă. Producerea limbajului și unele aspecte ale procesării sintactice [5,6] au fost localizate primar în ariile anterioare ale emisferei stângi, inclusiv pars triangularis și pars opercularis a girusului frontal inferior (aria Broca). Înțelegerea limbajului, așa ca vorbirea adresată [7] pe de altă parte, este atribuită ariei posterioare temporo-parietale, inclusiv zonei Wernicke (ariile 39, 40 după Brodmann, ariile posterioare 21, 22 și o parte din 37). Ulterior circuitele de limbaj au fost elucidate prin aplicarea unor testări cu sarcini comportamentale (teste de procesare gramaticală, înțelegere semantică și sintaxă etc.) [5, 6, 8, 9].

Legătura dintre asimetria cerebrală și dominanța mâinii a suscitât interes considerabil și discuții multiple [10-12]. Preferința pentru mâna dreaptă este de așteptat să fie un rezultat sau chiar să inducă asimetriile ale cortexului motor. Chiar dacă este așa, asimetriile însăși a cortexului motor sunt destul de subtile [13], iar preferința mâinii corelează mai strâns cu asimetriile structurale și funcționale din structurile anatomice responsabile de procesarea limbajului, așa ca planum temporale și alte arii corticale primare auditive și de asociere ce înconjoară scizura silviană. Dominanța pentru limbaj și pentru utilizarea mâinii nu corelează între ele perfect. Dreptacii (dar nu și stângacii) în mod tipic prezintă o specializare pronunțată de stânga pentru vorbire și înțelegere a limbajului [14]. Aproximativ 97% dintre dreptaci au zona de vorbire și limbaj localizată în emisfera stângă, în timp ce 3% din ei, demonstrează o lateralizare de dreapta sau o reprezentare bilaterală a limbajului. Acest raport se reduce până la 70/30 pentru indivizii stângaci [15]. Astfel, unii pacienți dreptaci au o dominanță a emisferei drepte pentru limbaj, în timp ce unii stângacii pot avea o dominanță stângă [16]. Este evident că asimetria creierului, lateralitatea pentru limbaj și dominanța mâinii sunt corelate într-un mod complex [17-19]. O serie de factori pot afecta, însă, aceste gradientе, inclusiv: factori genetici [20, 21], evenimente din perioada de dezvoltare (Grimshaw și col., 1985), asimetriile neurochimice [23], experiența trăită și maladiile.

Asimetria anatomică-structurală a creierului

Unii cercetători au dovedit existența unei legături dintre asimetriile chimice și rolul funcțional specializat al celor două emisfere. Astfel, Tucker și Williamson [24] au constatat că emisferele stângă și dreaptă realizează procese ce depind de dopamină și nore-

pinefrină, respectiv. Studiile morfopatologice [23], precum și examinările cu lingazi prin TEP [25], au arătat o asimetrie a nivelului de dopamină în globul palid. Neuronii noradrenergici de asemenea sunt puternic lateralizați în talamus, fiind relativ abundenți în nucleii ventrali laterali pe dreapta [26]. Glick și col. au mai observat și asimetrii comportamentale ce reflectă asimetriile de neurotransmițători: medicamentele dopaminergice induc modificări motorii la șobolani făcându-i să se rotească pronunțat într-o direcție. Această asimetrie comportamentală a fost proporțională cu asimetria în activitatea dopaminergică, precum și în sensitivitatea dopaminei nigrostriate. Tucker și Williamson [24] au propus că emisfera stângă se organizează în jurul unui sistem de activare dopaminică, fapt ce o face superioară în programarea motorie complexă (conducând la preferința pentru mâna dreaptă) și vorbire. În continuare tot ei au propus că emisfera dreaptă se organizează în jurul unui sistem de activare noradrenergic, care menține starea de alertă, orientează individul spre stimuli noi și integrează informația perceptuală bilaterală. Ideea că emisferele efectuează procesare analitică (stânga) și holistică (dreapta) este una mai veche și pe larg discutată [19]. Alte modele de lateralitate [2, 27] sugerează că emisfera stângă este specializată pentru tipuri specifice de funcție motorie: verbală și non-verbală, deci lateralizarea limbajului a provenit din dominanța stângă asupra funcției motorii.

Asimetriile anatomice majore ale creierului au fost observate de mai bine de un secol [28]. Mai recent, numeroase studii structurale prin IRM au înregistrat diferențe anatomice între emisfere. Aceste investigații ale asimetriei se focusează mai des asupra planului temporal din cauza legăturii cu dominanța mâinii și lateralitatea limbajului.

Asimetriile în organizarea creierului se determină și la nivel celular. Studiile citoarhitectonice ale lui Galaburda și col. [29] au determinat o corelație perfectă dintre asimetria majoră a planului temporal și aria câmpului celular Tpt, care este localizată în planul temporal și în jurul lui. Acest câmp celular este implicat în funcțiile auditive înalt specializate. Asimetrii similare au fost depistate și pentru regiunile citoarhitectonice parietale (de exemplu, zona de limbaj PG 30). Magnitudinea asimetriei planului temporal corelează negativ cu mărimea totală a planului (stâng plus drept). Aceasta înseamnă că în loc de a avea țesut suplimentar, persoanele cu asimetrie a planului temporal au de obicei reducerea volumului (și se presupune că au și mai puțini neuroni) pe o parte, comparativ cu indivizii cu planuri simetrice. Utilizând tehnici de marcarea cu 3H-timidină a neuronilor ce efectuează ultima mitoză, Rosen și col. [31] au determinat că

nu sunt diferențe interemisferice în rata de marcarea între partea stângă și dreaptă, indiferent de gradul de asimetrie. Asimetriile ariilor corticale sunt astfel considerate a fi rezultatul unor asimetrii mai precoce, până la marcarea celulelor, în proliferarea celulelor progenitoare (și/sau moarte celulară precoce) mai degrabă decât diferențe în moartea celulară post-migrațională (care ar fi condus la diferențe de marcarea celulară). Asemenea studii care vizează modificările celulare în dezvoltarea corticală implică evenimente de dezvoltare precoce în formarea ariilor corticale asimetriche, în special, evenimente care se întâmplă în timpul proliferării și/sau morții celulelor progenitoare (adică până la nașterea primului neuron) anterior de timpul diviziunii neuroblastelor [31].

O altă descoperire provocatoare a survenit în 1985 când Scheibel și coautorii [32] au raportat că gradul de ramificare a dendritelor de ordin înalt a fost mai mare în ariile de limbaj din emisfera stângă (inclusiv aria Broca) decât în ariile lor omoloage din dreapta. Dendritele de ordin inferior au fost totuși mai lungi în emisfera dreaptă. Autorii au observat de asemenea că emisfera dreaptă se dezvoltă mai repede în cursul primului an de viață postnatală, dar este ulterior depășită de emisfera stângă. În primul an de viață postnatală regiunile de limbaj din emisfera stângă sunt considerabil în urma omologilor din dreapta în privința strării de dezvoltare, posibil pentru a aștepta dezvoltarea vorbirii [33]. Emisferele pot să urmeze programe separate de dezvoltare [34], cu o varietate de asimetrii fizice avându-și originea încă din perioada intrauterină, din copilărie și din anii de adolescență.

Printre cele mai proeminente observații ale asimetriei cerebrale sunt protruziile suprafeței unei emisfere relativ față de alta sau petalia occipitală stângă și fronatla dreaptă [35]. Aceste impresii pe suprafața internă a cutiei craniene oferă un negativ a topologiei suprafeței creierului și o semnătură a asimetriilor emisferice regionale. Studiile prin CT și IRM au arătat că aceste petalii sunt mai pronunțate la dreptaci [36, 37]. Similar, dar într-o măsură mai mică, sunt depistate asimetrii la primatele filogenetic mai vechi (și la alte specii), cum este evident din studiile oaselor craniene fosilizate (K.Zilles). Asimetriile observate în studii comparative oferă dovezi convingătoare pentru originea filogenetică a lateralizării creierului. Extinderea evoluționară masivă a cortexului prefrontal poate parțial să reflecte rolul său în producerea limbajului. Deși cele două emisfere cerebrale sunt similare după greutate și volum, distribuția țesutului este diferită între cele două emisfere. În primul rând, emisfera dreaptă proemină anterior în urma celei stângi, iar emisfera stângă se extinde posterior în urma celei

drepte. A doua trăsătură, considerată uneori separat de protruziile frontală și occipitală (sau petalia) este că regiunea frontală/centrală dreaptă este deseori mai largă decât cea stângă, iar regiunea occipitală stângă este deseori mai largă decât cea dreaptă. Aceste caracteristici ale formei generale a creierului reflectă lateralizarea diferențelor de volum a regiunilor frontală (D>S) și occipitală (S>D). O altă distorsiune geometrică pronunțată este rotirea Iacovleviană împotriva acelor ceasornice. Aceasta cuprinde trăsăturile descrise mai sus și include extinderea frecventă a lobului occipital stâng peste linia medie (peste lobul occipital drept), proeminând în fisura inetremisferică spre dreapta.

Traectoria asimetrică a fisurii silviene a fost una din primele asimetrii anatomice descrise [28, 38]. La limita posterioară scizura silviană dreaptă se curbează anterior în sus mai mult decât cea stângă, iar cea stângă are o înclinare mai lentă. Înălțimea punctului final al fisurii silviene corelează negativ cu volumul planului temporal [35]. Această regiune a lobului temporal superior posterior este importantă pentru codarea fonologică și pentru perceperea vorbirii și este epicentruul unui mozaic de regiuni responsabile pentru limbaj din emisfera stângă. Aici se analizează amplitudinea și frecvența sunetelor precum și informația acustică implicată în perceperea vorbirii. Planul temporal prezintă o asimetrie marcată spre stânga [39] comparativ cu gradul de dominanță de dreapta a mâinii [40]. Utilizând un indice de asimetrie care corijează mărimea totală a planului ($IA = (\text{dreapta} - \text{stânga}) / 0,5 (\text{dreapta} + \text{stânga})$), Steinmetz și col. [41] au analizat 154 de imagini IRM și au determinat că dreptacii au o asimetrie mai mare ($IA \text{ mediu} = -0.30 \pm 0.28SD$; $N=121$), iar stângacii au o asimetrie mai mică, dar tot spre stânga ($IA \text{ mediu} = -0.16 \pm 0.31SD$; $N=33$). În acest studiu nu au fost determinate efecte de gen sau interacțiunile dintre gen și dominanța mâinii, sugerând că acestea sunt destul de fine, în caz că există [42, 43]. Deși planul temporal stâng este o extindere a ariei posterioare Wernicke de percepție a limbajului, asimetria planului temporal de asemenea apare la primatele de ordin superior non-umanoide (inclusiv cimpanzeul, 44). Creșterea sa dramatică la oameni sugerează legătura cu evoluția limbajului. La oameni planul temporal pe stânga este de până la 10 ori mai mare decât pe dreapta și reprezintă probabil cea mai proeminentă și funcțional semnificativă asimetrie a creierului. Aria de limbaj Broca (din lobul frontal stâng) este de asemenea mai mare în volum decât omologul din partea dreaptă [45, 46].

Hochberg și Le May [47] au studiat localizarea vârfului posterior al fisurii silviene și au determinat că este mai înalt pe dreapta la 67 din 100 de indivizi

dreptaci, dar numai la 6 din 28 de indivizi nedreptaci (adică 21%). Circomvoluțiunea Heschl este de asemenea mai mare pe stânga [48], trăsătură atribuită unei cantități mai mari de substanță albă [49]. Aceste asimetrii sunt deosebite și la copii [50, 51]. Magnitudinea lor crește pe parcursul copilăriei și la vârsta de adolescență, chiar dacă se ajustează la creșterea în volum a creierului [52]. Acest fapt sugerează că pot exista diferențe interemisferice de maturizare a substanței albe, posibil în timpul multor explozii de mielinizare care au loc în copilărie [53]. În plus, expunerea la hormonii steroizi gonadali în timpul perioadelor critice de dezvoltare poate afecta în mod diferențial creșterea fiecărei părți a creierului. Conexiunea anatomică a lobilor temporal anterior și frontal inferior este de asemenea considerată mai pronunțată în emisfera dreaptă. Fasciculul uncinat, care conectează aceste două regiuni, este asimetric la ambele sexe, fiind cu 27% mai mare și conținând cu 33% mai multe fibre în emisfera dreaptă decât în cea stângă [54].

În încercarea de a cartografia asimetriile corticale, pe lângă planul temporal, au fost studiate atent și alte regiuni girale. Șanțul central, care conține cortexul motor primar, s-a determinat a fi mai adânc și mai mare în emisfera dreaptă atât la bărbați cât și la femei [55]. Asimetriile de poziție au fost specificate de gen, fiind observate doar la bărbați. Aceste măsurări rămân controversate, deoarece Amunts și col. [56] a determinat că șanțul central la bărbați este mai adânc pe stânga. Diferențele metodologice și efectul de vârstă pot explica aceste inconsistențe, totuși, asimetrii motorii evidente sunt observate în regiunile care sunt proximale efectorilor motori. Tractul cortico-spinal drept este mai mare decât cel stâng la 75% de subiecți, iar piramida stângă se încrucișează mai rostral și este mai mare pe dreapta la 82-87% din subiecți [57]. În studiile fiziologice pe unele specii de maimuțe [58] mărirea ariilor corticale somatotopice care reprezintă membrele anterioare distale, de asemenea depinde de preferința membrului. Mărirea acestor arii este mai mare în emisfera opusă extremității dominante. Însă, până în prezent nu se cunoaște cât de extinse sunt aceste asimetrii citoarhitectonice.

Teorii care explică „De ce creierul este asimetric?” și corelațiile anatomo-funcționale

Asimetriile funcționale a creierului au fost considerate inițial strict umane, reflectând procesele unice de cerințe necesare pentru producerea și înțelegerea limbajului. Totuși, asimetriile funcționale și structurale au fost identificate la primate non-umanoide și la multe alte specii [59]. Unele păsări produc cântece primar sub controlul emisferei stângi [60], iar maimuțele japoneze macaca, prezintă un avantaj în procesarea stimulilor auditivi cu urechea dreaptă [61].

Limbajul este frecvent lateralizat în emisfera stângă și unii cercetători confirmă că aceasta este avantajos: în primul rând se evită competiția între emisfere în controlul mușchilor implicați în vorbire, în al doilea rând, poate fi mai eficient la transferarea informației de limbaj între o serie de arii localizate într-o singură emisferă. Creierul mai asimetric are un corp calos cu o arie sagitală medie redusă comparativ cu creierul mai simetric [62]. Aceasta poate reflecta un conținut de fibre mai mic sau fibre mai subțiri care conectează cele două emisfere, posibil datorită diferențelor în scurtarea axonală. Extinderea evoluționară masivă a creierului ar fi putut rezulta cu un nivel de complexitate unde duplicarea structurilor nu mai este eficientă, comparativ cu specializarea funcțiilor într-o emisferă. Limita de timp în transferul prin corpul calos între cele două emisfere în creierul mai mare a putut de asemenea favoriza dezvoltarea unor rețele unilaterale. Cel mai mare pericol în argumentarea dominanței emisferei stângi ca un avantaj evoluționar este că reprezentarea bilaterală a limbajului sau dominanța de dreapta sunt la fel de frecvente. În plus, dominanța de stânga nu oferă în general un avantaj cognitiv [63]. Alți autori sugerează că dominanța emisferei stângi pentru limbaj a evoluat din controlul său asupra mâinii drepte (idee propusă primul de Condillac în 1746): programarea mișcărilor fine și a gesturilor a putut evolua pentru a include și controlul sistemelor motrice implicate în vorbire [2]. Aria Broca în particular este un modul premotor în neocortex. Ea asigură secvența articularilor complexe care nu se limitează la vorbire. Maimuțele mari, inclusiv cimpanzeul și gorila au de asemenea aria 44 (parte a ariei Broca) mai mare. Această arie controlează mușchii feței și tractului vocal, deși această arie nu este atât de masiv interconectată cu omologul din aria Wernicke așa ca la oameni [64]. Cantalupo și Hopkins [65] au sugerat că primatul non-umanoide au dezvoltat o arie omologă ariei Broca datorită unei legături între vocalizarea primară și gest: maimuțele din captivitate, de obicei, gesticulează cu mâna dreaptă în timpul vocalizării. Lieberman [66] sugerează că limbajul este o adaptare evoluționară relativ recentă (nu mai mult de 200 000 ani) și că tractul vocal al neandertalienilor era incapabil de a articula varietatea de sunete de limbaj moderne ale omului. Cercetările limbajelor indigene gesturale inventate de copii în Taiwan [67] și Nicaragua (68) oferă anumite dovezi despre legătura strânsă între gest și limbaj. Studiile de neuroimagică funcțională de asemenea sugerează că subiecții surzi care utilizează un limbaj de semne și gesturi activează multe sisteme implicate în producerea verbală a limbajului [69]. Aceste congruențe în anatomia funcțională pot susține ipoteza că limbajul

verbal a evoluat din limbajul de gesturi ca o creștere a sistemului de control motor deja asimetric [70].

Care sunt factorii ce influențează asimetriile anatomice? Previc [84] sugerează că influențele asimtrice în mediul prenatal, chiar și datorită posturii fetale, pot duce la asimetrie motorie și perceptuală. Două treimi din fete sunt situați într-o poziție fetală spre stânga în al treilea semestru, cu partea dreaptă spre exterior. Lateralizarea percepției limbajului poate rezulta din aceste asimetrii în experiența lor auditivă. Urechea dreaptă poate chiar să fie poziționată mai bine pentru a deosebi sunetele de limbaj de frecvență înaltă. Într-un model elaborat de dominanță motorie, Previc [84] a sugerat că stimularea vestibulară asimetrică în utero poate produce asimetrii comportamentale mai târziu pe parcursul vieții. Într-un studiu epidemiologic interesant Kieler și col. [85] au supravegheat 179 395 de bărbați născuți în Suedia între 1973-1978 și au conchis că expunerea lor la ultrasunet în viața fetală crește șansele de a fi stângaci cu circa 30%. Această sugestie controversată că ultrasunetul prenatal de rutină afectează creierul fetal a stimulat cercetări ulterioare asupra efectelor potențiale asupra embriogenezei, deoarece expunerea la ultrasunet nu a fost asociată anterior cu nici o malignitate de copilărie sau sechelă comportamentală.

Procesele embrionare care conduc la asimetria funcțională și structurală a cortexului de limbaj sunt obiectul unor studii intense, deoarece nereușita lor poate conduce la scăderea specializării funcționale a cortexului. Schlaug și col. [86] au studiat muzicieni cu tonalitate perfectă (adică abilitatea de a identifica o notă muzicală fără a o compara cu o notă de referință). La muzicieni asimetria planului temporal a fost de două ori mai mare decât la nemuzicieni și mai mare la cei cu tonalitate perfectă. Asimetriile exagerate pot astfel indica capacități crescute de procesare a anumitor caracteristici auditive [41]. Un studiu de supraveghere a 87 de subiecți a relevat că asimetria exagerată în grupul de tonalitate perfectă a fost atribuită unui plan mai mic pe dreapta (mai degrabă decât a unui plan mărit pe stânga) comparativ cu grupul de control nemuzicieni și muzicieni fără tonalitate perfectă. Mărimea absolută a planului temporal drept (dar nu stâng) a prezis apartenența de grup, posibil implicând reducerea de neurodezvoltare a planului drept la muzicienii cu tonalitate perfectă. Autorii au indicat despre o posibilă determinantă genetică a asimetriei crescute a planului temporal. Tehnicile recente de cartografiere cerebrală aplicate la IRM cerebrală de la gemeni identici și frați au sugerat că ereditatea are un rol important în structura cortexului perisilvian. Volumul substanței cenușii perisilviene este sub control genetic strâns și este puternic transmis prin

moștenire [88, 89]. Paternul șanțurilor girale pare a fi mai puțin transmis prin ereditate (90.91, Thompson și col., 2002). Studiile cu gemeni monoziagoți (care sunt genetic identici) relevă corelații scăzute pentru indicele de asimetrie ale planului temporal ($r \leq 0.2$) [41]. Totuși, puterea statistică joasă poate împiedica depistarea acestor efecte genetice [88, 92]. Lateralitatea nu poate să fie influențată exclusiv de genotipul unui individ, deoarece mulți gemeni identici sunt discordanți pentru utilizarea mâinii și diferă considerabil după asimetria planului temporal [93]. Un studiu recent cu gemeni discordanți pentru utilizarea mâinii a determinat că factorii genetici au influențat volumul emisferei drepte și stângi de două ori mai puternic la perechile de gemeni dreptaci comparativ cu perechile discordante. Această scădere în controlul genetic al volumului cerebral la perechile non-dreptaci sugerează noțiunea unui shift de dreapta a genotipului [11] care este pierdută la non-dreptaci, rezultând cu asimetrie cerebrală crescută [94]. Indiferent de determinantele genetice ale lateralității, mulți factori pre și postnatali (dar nu genetici) modulează asimetria anatomică și funcțională. Aceștia includ afecția cerebrală asimetrică [95], poziția embrionului în uter [84], gradientele chimice și genetice [96] și efectele testosteronului fetal [97]. Laland și col. [98] au propus un model populațional genetic a dominanței mâinii care să includă factori genetici și de mediu. Ei au sugerat că factorii culturali care sunt aduși de părinții copiilor influențează puternic dominanța mâinii la copil, posibil mai mult decât influențele genetice. Acești factori de mediu complică discuțiile despre moștenirea strictă mendelină a dominanței mâinii sau pentru un shift genetic de dreapta ca componente determinante ale dominanței mâinii.

Câteva studii au indicat diferențele în asimetria creierului între femi și bărbați, unii autori sugerând că, în mediu, creierul masculin poate fi mai lateralizat sau mai asimetric decât cel feminin [99]. În testele concepute pentru a evalua asimetriile perceptuale (vezi ascultarea dihotomică, mai jos) unele studii au raportat o lateralizare mai mare a capacităților de procesare auditivă sau vizuală la bărbați decât la femei [101, 102]. Kimura [102] a sugerat că aceasta poate însemna fie că funcția emisferelor poate să nu fie atât de strict delimitată la femei ca la bărbați sau sistemele comisurale mai mari la femei pot influența pentru a reduce diferențele în scorul de răspunsuri între emisfere. Indiferent de care din aceste posibilități este corectă, diferențele de gen, atât inter cât și intraemisferice, se consideră a sta la baza diferențelor de gen în abilitățile motorii și vizuospatiale, performanțele lingvistice și vulnerabilitatea la deficite după ictus sau alte leziuni focale [102]. Diferențele de gen au fost de

asemenea raportate în asimtria structurală a planului temporal, cu asimetrii mai mari la bărbați [103], dar aceste rezultate au fost contestate. O diferență mai robustă între genuri pare a fi în anatomia planului parietal, o altă structură asimetrică a lobului parietal la capătul posterior al scizurii silviene. Această structură este în mod tipic mai mare în emisfera dreaptă, iar la dreptaci această asimetrie este mai mare la bărbați, la stângaci această asimetrie fiind mai mare la femei [103]. Cum aceste asimetrii ar putea fi legate de diferențele în procesarea vizuospațială nu este cunoscut.

În studiile animale au fost determinate diferențe mai convingătoare dintre genuri în paternul asimetriilor cerebrale structurale și determinantele lor sunt mai bine cunoscute. La șobolani de gen masculin neocortexul pe dreapta este mai gros decât pe stânga, iar femelele au o tendință nesemnificativă spre paternul opus [104]. Asimetria masculină este mediată parțial de expunerea precoce la androgeni, deoarece castrarea la naștere, care previne fluxul de androgeni de la testicule spre creier, blochează formarea asimetriei cerebrale normale spre dreapta. Paternul de tip feminin poate fi reversat spre paternul masculin prin ovariectomie neonatală. Mediul maternal sau stresul nutrițional de asemenea pot reversa asimetria tipică masculină spre paternul feminin la șobolani de gen masculin, ambele inhibă o creștere a testosteronului care apare în mod normal la vârsta gestațională de 18 zile [105]. Aceste date sugerează că nivelul de steroizi androgeni și ovarieni, până la, și după naștere, au un rol în modularea asimetriei cerebrale, cel puțin la rozătoare. Efectul lor modulator asupra ratelor de moarte celulară și eliminare a axonilor de asemenea au probabil specificitate de gen [106]. În sfârșit, efectul de masculinizare a androgenilor asupra asimetriei corticale masculine pare să fie mediat de conversia lor în estrogen, mai degrabă decât prin acțiunea directă a testosteronului, deoarece efectul lor este blocat de inhibitorul aromatazei ATP 1,4,6-androstatriene-3,17-dione [107]. Totuși este mai puțin clar de ce aceste asimetrii specifice de gen sunt depistate și la oameni. La fetele masculine umane a fost identificat un volum mai mare a emisferei drepte, dar până acum nici un patern echivalent nu a fost raportat la adulți [102]. În teoria lor pe larg citată a lateralizării cerebrale, Geschwind și Galaburda [51] au sugerat că nivelul crescut de testosteron poate fi responsabil de deviația de la paternul normal (de exemplu dominanța mâinii drepte și dominanța stângă pentru limbaj, precum și dominanța vizospațială dreaptă). Conform acestei teorii, dacă nivelul de testosteron este mai mare decât norma în utero consecințele includ masculinizarea, o emisferă stângă mai mică și chiar dominanța anormală, datorită unui retard în creșterea emisferelor. Acest

model a fost poziționat să explice ratele diferite de maturizare între sexe, femeile maturizându-se în general mai repede [34] și superioritatea relativă a bărbaților în sarcinile vizuospațiale de dreapta și superioritatea femeilor în sarcinile lingvistice de stânga [108] și de asemenea poate explica incidența mai mare a stângacilor printre bărbați [109]. Rolul androgenilor în modularea asimetriei cerebrale este atractiv, având în vedere rolul lor în inducerea altor diferențe de gen la oameni și alte specii [110, 111].

Plasticitatea dependentă de experiență și comportamentul asimetric de asemenea pot induce diferite modificări neuronale în cele două emisfere. La șobolani utilizarea asimetrică a unei singure extremități anterioare induce un volum asimetric mai mare a axonilor și o densitate celulară mai joasă în cortexul motor [12]. Preferința pentru utilizarea extremității poate fi asociată cu asimetrii în aferența senzorială, deși nu este cunoscut dacă aceasta este o relație cauzală. Aceste date sugerează că unele asimetrii cerebrale nu sunt în mod necesar genetice și pot rezulta din stimularea senzorială în perioada pre și postnatală de dezvoltare.

Reducerea asimetriei planului temporal a fost raportată la unii subiecți cu tulburări de citire sau dislexie de dezvoltare [114-116] și la unii oameni cu o dominanță neobișnuită a emisferei drepte pentru vorbire. Hynd și col. [114] au raportat o asimetrie planară inversată (dreapta mai mare) la 9 din 10 copii dreptaci dislexici investigați prin IRM. Dislexicii cu deficit de procesare fonologică, de asemenea, au o asimetrie redusă a planului temporal [115]. În mod analogic, studiile prin IRM funcțională au relevat un patern de activare cerebrală la gângăviți care este deviat spre dreapta în ariile de limbaj motorie și auditivă. Aceasta poate sugera o diferență inerentă în modul în care subiecții normali și gângăviții procesează limbajul [117]. De asemenea există controverse despre reducerea sau alterarea asimetriei planare în schizofrenie [43, 118, 119]. În același timp, există un interes deosebit pentru regiunea perisilviană în schizofrenie, deoarece aici se localizează cortexul auditiv primar, care poate fi implicat în halucinațiile auditive [120]. Procesele patologice de asemenea pot interacționa cu asimetriile cerebrale existente sau le pot exacerba. O asimetrie crescută a funcției cerebrale la bărbați este considerată a fi la baza unei incidențe mai mari a afectării limbajului după ictus și posibil a incidenței crescute de tulburări de învățare la bărbați. Emisfera dreaptă are o vascularizare mai bună decât cea stângă [121] și există o mortalitate mai mare în cazurile similare de leziuni ale emisferei drepte [122]. Unele afecțiuni de asemenea progresează asimetric. Pacienții cu demență semantică au în general o atrofiere asi-

metrică anterolaterală temporală (tipic mai severă pe stânga) cu păstrarea relativă a formațiunii hipocam-pice. În boala Alzheimer răspândirea pierderii neuronale este inițiată în cortexul entorinal și temporo-parietal, trece spre cortexul frontal și în ultimul rând spre teritoriul senzitivomotor pe măsura progresării maladiei [123, 124]. Această secvență apare în ambele emisfere, deși regiunile din emisfera stângă sunt afectate mai precoce și mai sever. Emisfera dreaptă urmează un patern similar în circa doi ani. Volumul de LCR în fisura silviană de asemenea crește mai brutal pe stânga decât pe dreapta în demență (pe stânga cu 32% mai mare decât la grupul control, cu 20% mai mare pe dreapta) [125]. Studiile prin TEP arată de asemenea o disfuncție metabolică mai mare pe stânga decât pe dreapta în caz de demență precoce [126, 127]. Aceste procese patologice asimetrice sugerează că emisfera stângă este mai susceptibilă decât cea dreaptă la neurodegenerare în boala Alzheimer sau că procesul patologic în emisfera stângă rezultă cu modificări structurale mai pronunțate și deficit metabolic lobar [126].

Determinarea asimetriei anatomice a creierului

Hărțile cerebrale-mapping. Mai recent hărțile cerebrale digitale au vizualizat profilul asimetriilor corticale în trei dimensiuni [13, 71, 72]. Utilizând metode computerizate, modelele tridimensionale de șanțuri corticale pot fi reflectate în planul interemisferic și distanța tridimensională poate fi calculată între structura medie pe stânga și o versiune reflectată a structurii medii pe dreapta. Magnitudinea acestei asimetriei poate fi aplicată pe o hartă codificată color. Gradul de asimetrie este diferit în diferite părți ale creierului (asimetriile mai mari sunt colorate în roșu). Prin compararea magnitudinii medii a acestor asimetrii cu eroarea standard (sau în tridimensional, cu câmpul de covariație) regiunile cu asimetrii statistic semnificative sunt ușor de identificat. Cum indică aceste hărți, fisura silviană este în general mai lungă în emisfera stângă decât în cea dreaptă. Inerent este că unele structuri de dreapta sunt rotite anterior comparativ cu stânga, ceea ce este în acord cu direcția petaliilor, în care lobul frontal drept proiemină înainte comparativ cu cel stâng. Totuși, acest efect este comparativ localizat, iar structurile perisilviene au cea mai puternică asimetrie. Alte studii au evaluat incidența șanțurilor într-o emisferă comparativ cu alta, translând hărțile stereotaxice pentru planul temporal în coordonate standardizate de atlas [74]. Paus și col. [75] au generat o hartă probabilistică pentru a descrie localizarea șanțurilor cingulat și paracingulat (dacă este prezent) în fiecare emisferă. În datele IRM a 247 de indivizi tineri sănătoși șanțul paracingulat a fost mai frecvent determinat în emisfera stângă [75], o trăsătură

considerată legată cu participarea cortexului cingulat anterior pe stânga în sarcinile de limbaj. Studiile de IRM funcțională au relevat că activarea creierului la o sarcină anumită în timpul unei sarcini de generare a cuvintelor, rareori se extinde în șanțul cingulat dacă era prezent șanțul paracingulat proieminent, dar în cazul absenței șanțului paracingulat aceste activări se răspândeau în șanțul cingulat [76]. Studiile de grup de anatomie funcțională rareori stratifică eşantioanele de studiu în grupe după variațiile anatomice normale și sunt necesare cercetări pentru a elucida cum aceste variații normale influențează asupra organizării funcționale și asimetriilor cerebrale.

Hărțile statistice. În afară de examinarea șanțurilor sau altor trăsături de pe suprafața creierului analizele morfometrice au caracterizat în continuare gradul de asimetrie cerebrală [77, 78]. În acest tip de abordare, întreg volumul creierului este evaluat în voxelii prin IRM. Evitând delinierile manuale ale regiunilor de interes, dar necesitând date mai fine (12 mm), aceste abordări sunt automatizate și permit studii largi eficiente. Good și col. [77] au determinat asimetrii pronunțate în distribuția substanței albe și cenușii în lobii occipitali, frontali și temporali, inclusiv circumvoluțiunea Heschl, planul temporal și hipocampusul, iar Watkins și col. [78] au descoperit asimetrii de volum nedepsitate anterior, la ambele sexe, în cortexul insular anterior (D > S). În cel mai mare studiu până în prezent Good și col. [77] nu au determinat vreo legătură între asimetrie și dominanța mâinii, dar au depistat câteva diferențe legate de gen. Bărbații prezintă o asimetrie de stânga mai mare în planul temporal și în circumvoluțiunea Heschl comparativ cu femeile, ceea ce este în acord cu noțiunea că structura creierului este mai lateralizată la bărbați decât la femei [79].

Cartografierea asimetriei cu atlase cerebrale. Bazându-se pe aceste metode automate, atlasele cerebrale digitale includ date de la sute sau chiar mii de subiecți [60, 81]. Aceste instrumente permit studii la scală largă a asimetriei cerebrale, deoarece ele relevă cum factori așa ca vârsta [52], genul [45] sau anumite patologii [72] pot afecta sau modula aceste asimetrii. Structura creierului este atât de complexă și variabilă, încât este dificilă localizarea asimetriilor sistematice și deosebirea lor de fluctuațiile întâmplătoare. Atlasele cerebrale populaționale permit depășirea acestei probleme prin obținerea unei medii de modele tridimensionale anatomice între subiecți, cu păstrarea statisticii din variațiile anatomice.

Asimetria ventriculară este un exemplu de efect statistic semnificativ care devine clar în harta cerebrală medie a unui grup, dar nu este universal aparentă la subiecții individuali și este totuși în acord

cu măsurările volumetrice [82]. La subiecții normali coarnele occipitale sunt în medie cu circa 17% mai mari pe stânga (4070 ± 480 mm³ vs. 3475 ± 334 mm³, $p < 0.05$), dar nu este observată vreo asimetrie semnificativă în coarnele superioare sau inferioare ($p > 0.19, 0.37$). Această asimetrie ventriculară poate reflecta o creștere rapidă asimetrică a sistemelor de limbaj și poate fi ocazional observată în creierul fetal, prin utilizarea de ultrasunt, la circa 29-31 de săptămâni după concepție [83].

Determinarea asimetriilor funcționale

Gradul de paralelism între asimetriile structurale și cele funcționale a fost studiat printr-o varietate de metode. Acestea includ măsurarea modificărilor neuronale și hemodinamice în timpul comportamentului lateralizat. În afară de aceasta, modelele care izolează sau inhibă activitatea corticală și circuitele dintr-o emisferă, oferă date fundamentale despre asimetria funcțională.

Măsurarea asimetriei funcționale. Multe dintre testele de asimetrie cerebrală funcțională rezultă din tehnicile chirurgicale (stimulare, anestezie locală și înregistrare corticală) și sunt destinate pentru identificarea și evitarea rezecției ariilor cruciale pentru limbaj. Aceste tehnici determină care emisferă este dominantă pentru limbaj. Lucrările de pionerat ale lui Wilder Penfield și colegii [127] au relevat că vorbirea a fost blocată de stimularea electrică a emisferei stângi, dar rareori și a celei drepte [128] și invers, halucinațiile și iluziile au fost provocate mai des de stimularea cortexului temporal drept decât stâng. O tehnică înrudită este testul Wada [129]. Această procedură utilizează o injecție intracarotidiană de amital de sodiu pentru a localiza aria de limbaj [130]. Anestezia tranzitorie apare în emisfera ipsilaterală injecției. În emisfera dominantă această injecție blochează tranzitor vorbirea. Erorile afazice apar până la restabilirea pe deplin a funcției de vorbire. La subiecții cu dominanța stângă injecția în emisfera dreaptă afectează vorbirea minimal, dar poate afecta cântatul, făcându-l monoton [131]. Dominanța de limbaj, demonstrată prin testul Wada, de asemenea corelează cu asimetria planului temporal [132]. Totuși, chiar și la subiecții cu o lateralizare pronunțată, unele aspecte ale funcției lingvistice așa ca procesarea aspectelor prozaice, emoționale și de melodie ale limbajului se consideră a fi efectuate de emisfera non-dominantă. Mai degrabă decât procesarea înțelesului literal al cuvintelor, emisfera dreaptă se consideră a interpreta sensul figurat în limbaj, oferit de umor, metafore, ca și de ezitări și de tonul vocii.

Pacienții cu creierul divizat. Testele cognitive la pacienții cu creierul divizat au oferit informație crucială despre specializarea emisferică. La acești paci-

enți corpul calos a fost rezecat chirurgical pentru a controla convulsiile intratabile. Aceasta de asemenea a întrerupt comunicarea informației perceptuale, cognitive, mnemonice, învățate și volitive între cele două emisfere [133]. Ca rezultat au fost efectuate teste unice prezentând stimuli auditivi sau vizuali selectiv unei singure emisfere [134, 135]. În timp ce se fixau pe un punct central pe un ecran pacienții puteau să raporteze verbal cuvintele prezentate pe partea dreaptă a ecranului (procesate de emisfera stângă). Pacienții nu puteau să repete verbal cuvintele prezentate pe partea stângă a ecranului (procesate de emisfera dreaptă), dar puteau să le identifice prin apucarea obiectului cu mâna stângă care corespundea cuvântului. Astfel, limbajul era izolat în emisfera stângă, dar procesarea informației necesare pentru a recunoaște și identifica obiectul nu era lateralizată.

Testul de ascultare dihotomică. Teste mai puțin invazive pot evalua asimetriile funcționale la subiecții normali care nu au suportat intervenții chirurgicale. În mod tipic, acestea utilizează stimuli care sunt prezentați asimetric. Studiile cu ascultarea dihotomică [102, 136, 137] au relevat că materialul verbal este mai bine analizat dacă este prezentat la urechea dreaptă (care are acces preferențial la emisfera stângă). Materialul muzical, din contra, este analizat mai efectiv dacă este prezentat la urechea stângă (emisfera dreaptă). Utilizând ascultarea dihotomică, Kimura [27] a prezentat perechi de cifre (1-2, 5-3 etc.) prin căști, transmițând o pereche de cifre spre o ureche și altă pereche de cifre spre cealaltă. Majoritatea subiecților își aminteau cifrele de la urechea dreaptă mai exact decât la urechea stângă, reflectând un avantaj de procesare auditivă a emisferei stângi.

Studiile de neuroimagică funcțională. Din anii 1980 fluxul sangvin cerebral și metabolismul au devenit măsurabile la subiecții vii. Tehnicile de imagistică funcțională ca tomografia cu emisie de pozitroni și mai recent IRM funcțională au fost aplicate pe larg în studierea asimetriilor cerebrale funcționale. Cu diferiți compuși radiofarmaceutici, scanarea prin TEP permite determinarea fluxului sangvin regional, precum și utilizarea glucozei și a oxigenului. Prin IRM funcțional se poate determina fluxul sangvin în timp real în perioada efectuării sarcinilor cognitive, pe baza efectului paramagnetic al hemoglobinei deoxigenate. Tehnicile de cartografiere statistică [138] pot procesa aceste imagini funcționale și fixează variațiile legate de sarcini (prin TEP și RMN f) prezentând regiunile corticale activate în timpul lecturii, audierii sau vorbirii. Succesul cartografierei cerebrale a fost promovat de adoptarea unui sistem internațional de coordonate 3D pentru baza de date. După alinierea imaginilor și hărților cu atlase cerebrale standarde, hărțile cortica-

le și localizările pot fi referite în coordonate standard 3D. Aceasta permite adunarea datelor din diferite studii și analiza diferențelor de grup și a asimetriilor emisferice în activarea corticală. În studiile cu TEP de înțelegere a limbajului (ascultarea unei povestiri) Tzourio și col. [139, 140] au determinat că subiecții stângaci, spre deosebire de cei dreptaci, activează girusul temporal mediu din dreapta și prezintă o activare lateralizată a girisului temporal superior pe stânga și a polului temporal mai puțin pronunțată. Creșterea procentuală a fluxului sanguin cerebral regional în girusul temporal superior stâng de asemenea corelează cu mărirea planului temporal stâng (deși nu cu gradul de asimetrie). În sarcinile de repetare a unui singur cuvânt, Karbe și col. [141] au observat scăderea metabolismului regional cerebral al glucozei în emisfera dreaptă, iar în unele regiuni de limbaj din emisfera stângă - creșterea fluxului cerebral, proporțional cu asimetria de stânga a planului temporal. Acestea și alte studii de mapping cerebral au sugerat că asimetriile anatomice, atât de frecvent raportate în această regiune a creierului, pot avea și corelații funcționale. Alte studii de dominanță cognitivă și mapping cerebral au examinat dominanța emisferei drepte pentru unele sarcini de procesare vizuospațială. În sarcina clasică de rotație mentală Shephard-Metzler [142], subiecților li se arată perechi de desene de forme variate tridimensionale și li se cere să le rotească mental una în alta, să decidă dacă două forme sunt diferite sau imagini în oglindă. Unele studii au arătat un efect de lateralitate a emisferei drepte, cu timp de reacție mai rapid la formele prezentate în ochiul stâng [143, 144], indicând o dominanță a emisferei drepte. Studiile mai recente de neuroimagică [145, 146] au implicat în principal lobulul parital drept în aceste sarcini, sugerând o dominanță a emisferei drepte, deși acest fapt nu este în întregime identic între subiecți [147].

Concluzii. Au fost revăzute o serie de studii care examinează asimetriile în structura și funcția cerebrală. Anatomia macroscopică și baza funcțională a creierului sunt organizate asimetric, cu specializări emisferice pentru aspectele cheie ale limbajului și funcția motorie. Aceste asimetrii au fost inițial observate în jurul vârstei gestaționale de 29-31 săptămâni. Diferite programe de dezvoltare structurează cele două emisfere în perioada copilăriei și după, conducând la diferențe lateralizate în rata de maturizare, în arborizarea dendritică, metabolism și activarea funcțională. Paternul de asimetrie variază în dependență de dominanța mâinii, gen, vârstă, de o serie de factori genetici și influențe hormonale. Asimetriile determinate în studiile pe animale nu pot să fie extrapolate atât de ușor la oameni, deoarece precursorii asimetriilor legate de limbaj pot să nu fie prezenți și la alte specii.

Analizele neuroimagistice la scară largă de asemenea optimizează depistarea trăsăturilor asimetriche. Acestea pot identifica sau confirma factori care modulează paternul de asimetrie cerebrală, așa ca polimorfisme genetice specifice, modificări hormonale, factori demografici și diferențe de dezvoltare.

Bibliografie

1. Geschwind N., Galaburda A.M. Cerebral lateralization. In: Biological mechanisms, associations and pathology. Arch Neurology, 1985, p. 428-459.
2. Kimura D. The asymmetry of the human brain. In: Sci Am, 1973, vol. 228(3), p. 70-80.
3. Broca P. Remarques sur le siege de la faculte du langage articule, suivies d'une observation d'aphemie. En: Bulletin de la Societe d'anthropologie, 1861, vol. 6, p. 330-357.
4. Wernicke C. Der Aphasische Symptomenkomplex: Eine Psychologische Studie auf Anatomischer Basis. Breslau, 1874.
5. Dapretto M., Bookheimer S.Y. Form and content: dissociating syntax and semantics in sentence comprehension. In: Neuron, 1999, vol. 24(2), p. 427-32.
6. Binder J. The new neuroanatomy of speech perception. In: Brain, 2000, vol. 123(12), p. 2371-2374.
7. Price C. J. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. Review In: J Anat, 2000, vol. 197(3), p. 335-59.
8. Zatorre R.J. On the representation of multiple languages in the brain: old problems and new directions. In: Brain Lang, 1989, vol. 36(1), p. 127-174.
9. Pouratian N. et al. Utility of preoperative functional magnetic resonance imaging for identifying language cortices in patients with vascular malformations. In: J Neurosurg, 2002, vol. 97(1), p. 21- 32.
10. Geschwind N., Levitsky W. Left-Right Asymmetries in Temporal Speech Region. In: Human Brain: Science, 1968, vol. 161, p. 186.
11. Annett M. Left, Right, Hand and Brain. In: The Right Shift Theory. Lawrence Erlbaum, London, 1985.
12. Beaton A. A. The relation of planum temporale asymmetry and morphology of the corpus callosum to handedness, gender and dyslexia: a review of the evidence. In: Brain and Language, 1997, vol. 60, p. 255-322.
13. Zilles K. et al. Structural asymmetries in the human forebrain and the forebrain of non-human primates and rats. In: Neurosci Biobehav Rev, 1996, vol. 20(4), p. 593-605.
14. Witelson S.F., Kigar D.L. Sylvian fissure morphology and asymmetry in men and women: bilateral differences in relation to handedness in men. In: J Comp Neurol, 1992, vol. 323, p. 326-340.
15. Coren S. The Left-Hander syndrome. In: The Causes and Consequences of Left-Handedness, Free Press, New York, 1992.
16. Desmond J.E. et al. Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. In: Brain, 1995, vol. 118(6), p. 1411-1420.

17. Koff E. et al. Computed tomographic scan hemispheric asymmetries in right- and left-handed male and female subjects. In: *Arch Neuro*, 1986, vol. 43(5), p. 487-491.
18. Davidson R.J. Hugdahl K. *Brain asymmetry*. Cambridge, Massachusetts, 1995.
19. Hellige J.B. *Hemispheric asymmetry: What's right and what's left*. Harvard Press, 2001.
20. Annett M. Genetic and nongenetic influences on handedness. In: *Behaviour Genetics*, 1978, vol. 8, p. 227-249.
21. McManus I.C., Bryden M.P. The genetics of handedness, cerebral dominance and lateralization. In: *Developmental Neuropsychology*, 1992, vol. 6, p. 115-144.
22. Grimshaw G.M. et al. Relations between prenatal testosterone and cerebral lateralization in children. In: *Neuropsychology*, 1995, vol. 9, p. 68-70.
23. Glick S.D. et al. Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain. *N Brain Res*, 1982, vol. 234(1), p. 53-63.
24. Tucker D.M., Williamson P.A. Asymmetric neural control systems in human self-regulation. In: *Psychological Review*, 1984, vol. 91, p. 185-215.
25. Wagner, H.N. et al. Imaging dopamine receptors in the human brain by positron emission tomography. In: *Science*, 1983, vol. 221, p. 1264-1266.
26. Oke A. et al. Lateralization of norepinephrine in human thalamus. In: *Science*, 1978, vol. 200(4348), p. 1411-1414.
27. Kimura D. Cerebral dominance and the perception of verbal stimuli. In: *Canadian Journal of Psychology*, 1961, vol. 15, p. 156-165.
28. Eberstaller O. Zür Oberflächen Anatomie der Grosshirn Hemisphaeren. In: *Wien Med*, 1884, vol. 7, p. 642-644.
29. Galaburda A. et al. Left-right asymmetries in the brain. In: *Science*, 1988, vol. 199, p/ 852-856.
30. Eidelberg D., Galaburda A.M. Symmetry and Asymmetry in the Human Posterior Thalamus. In: *Arch Neurol*, 1992, vol. 39(6), p. 325-332.
31. Rosen G.D. Cellular, morphometric, ontogenetic and connective substrates of anatomical asymmetry. Review. In: *Neurosci Biobehav Rev*, 1996, vol. 20(4), p. 607-615.
32. Scheibel A.B., et al. Dendritic organization of the anterior speech area. In: *Exp Neurol*, 1985, vol. 87(1), p. 109-117.
33. Stromswold K. The cognitive and neural bases of language. In: *The cognitive neurosciences*, MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1995, p. 855-870.
34. Taylor D.C. Different rates of cerebral maturation between sexes and between hemispheres. *Lancet* 2, 1969, p. 140-142.
35. LeMay M. Morphological cerebral asymmetries of modern man, fossil man, and nonhuman primate. In: *Ann N Y Acad Sci*, 1976, vol. 280, p. 349-366.
36. LeMay M., Kido D.K. Asymmetries of the cerebral hemispheres on computed tomograms. In: *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1998, vol. 2, p. 471-476.
37. Kertesz A. et al. Cerebral asymmetries on magnetic resonance imaging. In: *Cortex*, 1986, vol. 22(1), p. 117-144.
38. Cunningham D.J. Contribution to the Surface Anatomy of the Cerebral Hemispheres. In: *Cunningham Memoirs (R. Irish Acad.)*, 1892, vol. 7, p. 372.
39. Fleschig P. Bemerkungen Über die Hörsphäre des Menschlichen Gehirns. In: *Neurologie Zentral Blatt*, 1908, vol. 27, p. 2-7.
40. Habib M. et al. Diverging asymmetries of temporo-parietal cortical areas: a reappraisal of Geschwind/Galaburda theory. In: *Brain Lang*, 1995, vol. 48(2), p. 238-258.
41. Steinmetz H. Structure, functional and cerebral asymmetry: in vivo morphometry of the planum temporale. In: *Neurosci Biobehav Rev*, 1996, vol. 20(4), p. 587-591.
42. Kulynych J. et al. A 3D surface rendering in MRI morphometry: a study of the planum temporale. In: *J Comput Assisted Tomogra*, 1993, vol. 17, p. 529-535.
43. Narr K.L. et al. 3D Mapping of Gyrus Shape and Cortical Surface Asymmetries in Schizophrenia: Gender Effects. In: *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 158(2), p. 244-255.
44. Yeni-Komshian G.H., Benson D.A. Anatomical study of cerebral asymmetry in humans, chimpanzees and rhesus monkeys. In: *Science*, 1986, vol. 192, p. 387-389.
45. Falzi G. et al. Right-left asymmetry in anterior speech region. In: *Arch. Neurol*, 1992, vol 39, p. 239-240.
46. Amunts K. et al. Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. In: *J Comp Neurol*, 1999, vol. 412(2), p. 319-341.
47. Hochberg F, LeMay M. Arteriographic correlates of handedness. In: *Neurology*, 1975, vol. 25, p. 218-222.
48. Rademacher J. et al. Topographical Variation of the Human Primary Cortices: Implications for Neuroimaging, Brain Mapping and Neurobiology. In: *Cerebral Cortex*, 1993, vol. 3(4), p. 313-329.
49. Penhune V.B. et al. Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. In: *Cereb Cortex*, 1996, vol. 6(5), p. 661-672.
50. Galaburda A.M., Geschwind N. Anatomical Asymmetries in the Adult and Developing Brain and their Implications for Function, In: *Adv Pediatr*, 1991, vol. 28, p. 271-292.
51. Geschwind N., Galaburda A.M. *Cerebral Lateralization*. The MIT Press, London, 1987.
52. Sowell E.R. et al. Mapping sulcal pattern asymmetry and local cortical surface gray matter distribution in vivo: Maturation in perisylvian cortices, In: *Cerebral Cortex*, 2002, vol. 12, p. 17-26.
53. Thompson P.M. et al. Growth Patterns in the Developing Brain Detected By Using Continuum-Mechanical Tensor Maps. In: *Nature*, 2000a, vol. 404(6774), p. 190-193.
54. Highley J.R. et al. Asymmetry of the uncinat fasciculus: a post-mortem study of normal subjects and patients with schizophrenia. In: *Cereb Cortex*, 2002, vol. 12(11), p. 1218-1224.

55. Davatzikos C., Bryan R.N. Morphometric analysis of cortical sulci using parametric ribbons: a study of the central sulcus. In: *J Comput Assist Tomogr*, 2002, vol. 26(2), p. 298-307.
56. Amunts K. et al. Asymmetry in the human motor cortex and handedness. In: *Neuroimage*, 1996, vol. 4(3 Pt 1), p. 216-222.
57. Yakovlev P.I., Rakic P. Patterns of decussation of bulbar pyramids and distribution of pyramidal tracts on two sides of the spinal cord. In: *Trans Am Neurol Assoc*, 1966, vol. 91, p. 366-367.
58. Nudo R.J. et al. Neurophysiological correlates of hand preference in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. In: *J Neurosci*, 1992, vol. 12(8), p. 2918-2947.
59. Glick S.D., Hinds P.A. Differences in amphetamine and morphine sensitivity in lateralized and non-lateralized rats: locomotor activity and drug self-administration. In: *Eur J Pharmacol*, 1985, vol. 118(3), p.239-244.
60. Nottebohm F. Neural lateralization of vocal control in a passerine bird. I. Song. In: *J Exp Zool*, 1971, vol. 177(2), p. 229-261.
61. Petersen M.R. et al. Neural lateralization of species-specific vocalizations by Japanese macaques (*Macaca fuscata*). In: *Science*, 1978, vol. 202(4365), p. 324-337.
62. Witelson S.F. The brain connection: the corpus callosum is larger in left-handers. In: *Science*, 1985, vol. 229(4714), p. 665-673.
63. Hardyck C. et al. Left-handedness and cognitive deficit. In: *Cortex*. 1976, vol. 12(3), p. 266-279.
64. Aboitiz F., Garcia R. The anatomy of language revisited. In: *Biol Res*, 1997, vol. 30(4), p. 171-183.
65. Cantalupo C., Hopkins W.D. Asymmetric Broca's area in great apes. In: *Nature*, 2001, vol. 414(6863), p. 505.
66. Lieberman P. *The biology and evolution of language*. Harvard University Press, 1984.
67. Goldin-Meadow S., McNeill D. The role of gesture and mimetic representation in making language the province of speech (eds Corballis, M. C. & Lea, S.) *The Descent of Mind*. Oxford UP, New York, NY, 1999.
68. Kegl J., McWhortner J. Perspectives on an emerging language (ed Clark, E.) *Proceedings of the Stanford Child Language Research Form*, p. 15-36. Palo Alto: Center for the Study of Language and Information, 1997.
69. Emmorey K et al. Neural systems underlying spatial language in American Sign Language. In: *Neuroimage*, 2002, vol. 17(2), p. 812-824.
70. Corballis M.C. *The Gestural Origins of Language*. In: *American Scientist*, 1999, vol. 87, p. 138-145.
71. Steinmetz H. et al. Variation of Perisylvian and Calcarine Anatomic Landmarks within Stereotaxic Proportional Coordinates. In: *Amer J Neuroradiol*, 1990, vol. 11(6), p. 1123-1130.
72. Thompson P.M., et al. Cortical variability and asymmetry in normal aging and Alzheimer's Disease. In: *Cereb Cortex*, 198, vol. 8, p. 492-509.
73. Thompson P.M. et al. Detecting Disease-Specific Patterns of Brain Structure using Cortical Pattern Matching and a Population-Based Probabilistic Brain Atlas, *IEEE Conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI)*, UC Davis, 2001.
74. Westbury, C. F. et al. Quantifying variability in the planum temporale: a probability map. In: *Cereb Cortex*, 1999, vol. 9(4), p. 392-405.
75. Paus T. et al. Human cingulate and paracingulate sulci: pattern, variability, asymmetry, and probabilistic map. In: *Cereb Cortex*, 1996, vol. 6(2), p. 207-214.
76. Crosson B. et al. Activity in the paracingulate and cingulate sulci during word generation: an fMRI study of functional anatomy. In: *Cereb Cortex*, 1999, vol 9(4), p. 307-316.
77. Good C.D., et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. In: *Neuroimage*, 2001, vol. 14(1 Pt 1), p. 21-36.
78. Watkins K. E. et al. Structural asymmetries in the human brain: a voxel-based statistical analysis of 142 MRI scans. In: *Cereb Cortex*, 2001, vol. 11(9), p. 868-877.
79. Hiscock M. et al. Is there a sex difference in human laterality? An exhaustive survey of auditory laterality studies from six neuropsychology journals. In: *J Clin Exp Neuropsychol*, 1994, vol. 16(3), p. 423-435.
80. Mazziotta J.C. et al. A Probabilistic Atlas and Reference System for the Human Brain. In: *Journal of the Royal Society*, 2001, vol. 356(1412), p. 1293-1322.
81. Thompson P.M., Toga A.W. A Framework for Computational Anatomy In: *Computing and Visualization in Science*, 2002, vol. 5, p. 1-12.
82. Shenton M.E., et al. Application of automated MRI volumetric measurement techniques to the ventricular system in schizophrenics and normal controls. In: *Schizophr Res*, 1991, vol. 5(2), p.103-113.
83. Chi G.J. et al. Left-right asymmetries of the temporal speech areas of the human fetus. In: *Arch Neurol*, 1977, vol. 34, p. 346-352.
84. Previc F.H. A general theory concerning the prenatal origins of cerebral lateralization in humans. In: *Psychological Review*, 1991, vol. 98(3), p. 299-334.
85. Kieler H. et al. A side-effect of prenatal sonography: a comparative study of young men. In: *Epidemiology*, 2001, vol. 12(6), p. 618-623.
86. Schlaug G. et al. Increased corpus callosum size in musicians. In: *Neuropsychologia*, 1995, vol. 33(8), p. 1047-1055.
87. Keenan J.P. et al. Absolute pitch and planum temporale. *Neuroimage*, 2001, vol. 14(6), p. 1402-1410.
88. Thompson P.M. et al. Genetic Influences on Brain Structure. In: *Nature Neuroscience*, 2001b, vol. 4(12), p. 1253-1261.
89. Posthuma D. et al. The association between brain volume and intelligence is of genetic origin. In: *Nat Neurosci*, 2002, vol. 5(2), p. 83-87.
90. Lohmann G. et al. Sulcal variability of twins. In: *Cereb Cortex*, 1999, vol. 9(7), p. 754-163.
91. Thompson P.M. et al. Detecting Dynamic and Genetic Effects on Brain Structure using High-Dimensional Cortical Pattern Matching. In: *Proc International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI2002)*, Washington, DC, 2002.

92. Plomin R., Kosslyn S.M. Genes, brain and cognition. In: *Nature Neuroscience*, 2001, vol. 4(12), p. 1153-1157.
93. Steinmetz H. et al. Discordant brain-surface anatomy in monozygotic twins. In: *N Engl J Med*, 1994, vol. 331(14), p. 951-953.
94. Geschwind D. H. et al. Heritability of lobar brain volumes in twins supports genetic models of cerebral laterality and handedness. In: *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, vol. 99(5), p. 3176-3181.
95. Satz P. et al. The pathological left-handedness syndrome. In: *Brain Cogn*, 1995, vol 4(1), p. 27-46.
96. Corballis M.C., Morgan M.J. On the biological basis of human laterality: I. Evidence for a maturational left-right gradient. In: *Behavioral and Brain Sciences*, 1978, vol. 2, p. 261-336.
97. Geschwind N., Behan P. Left-handedness: association with immune disease, migraine, and developmental learning disorder. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1982, vol. 79(16), p. 5097-5198.
98. Laland K.N. et al. A gene-culture model of human handedness. In: *Behav Genet*, 1995, vol. 25(5), p. 433-445.
99. Shaywitz, B.A. et al. Sex differences in the functional organization of the brain for language. In: *Nature*, 1995, vol. 373(6515), p. 607-609.
100. Lake D.A., Bryden M.P. Handedness and sex differences in hemispheric asymmetry. In: *Brain and Language*, 1976, vol. 3, p. 266- 282.
101. Weekes N.Y. et al. The effects of sex and sex role attribution on the right ear advantage in dichotic listening. In: *Neuropsychology*, 1976, vol. 9, p. 62-67.
102. Kimura D. *Sex and Cognition*. MIT Press, 2000.
103. Jancke, L. et al. Asymmetry of the planum parietale. In: *Neuroreport*, 1994, vol. 5(9), p. 1161-1163.
104. Diamond M.C. et al. Morphological changes in the young, adult and aging rat cerebral cortex, hippocampus, and diencephalon. In: *Behav Biol*, 1975, vol. 14(2), p. 163-174.
105. Fleming D.E. et al. Effects of prenatal stress on sexually dimorphic asymmetries in the cerebral cortex of the male rat. In: *Brain Res Bull*, 1986, vol. 16(3), p. 395-398.
106. Witelson S.F. Neural sexual mosaicism: sexual differentiation of the human temporo-parietal region for functional asymmetry. In: *Psychoneuroendocrinology*, 1991, vol. 16(1-3), p. 131-153.
107. Diamond M.C. Hormonal effects on the development of cerebral lateralization. In: *Psychoneuroendocrinology*, 1991, vol. 16, p. 121- 129.
108. Benbow C.P., Stanley J.C. Sex differences in mathematical reasoning ability: more facts. In: *Science*. 1983, vol. 222(4627), p. 1029-1031.
109. Oldfield R.C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. In: *Neuropsychologia*, vol. 9(1), p. 97-113.
110. Gorski, R. A. et al. Evidence for the existence of a sexually dimorphic nucleus in the preoptic area of the rat. *J Comp Neurol*, 1980, vol. 193(2), p. 529-539.
111. Arnold A.P. Sexual differentiation of the zebra finch song system: positive evidence, negative evidence, null hypotheses, and a paradigm shift. In: *J Neurobiol*, 1997, vol. 33(5), p.572-584.
112. Diaz E. et al. Interhemispheric structural asymmetry induced by a lateralized reaching task in the rat motor cortex. In: *Eur J Neurosci*, 1994, vol. 6(7), p. 1235-1238.
113. Barneoud P., Van der Loos H. Direction of handedness linked to hereditary asymmetry of a sensory system. In: *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, vol. 90(8), p. 3246-3250.
114. Hynd G.W. et al. Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD): Morphometric analysis of MRI. In: *Archives of Neurology*, 1990, vol. 47, p. 919-926.
115. Larsen J.P. et al. MRI evaluation of the size and symmetry of the planum temporale in adolescents with developmental dyslexia. In: *Brain Lang*, 1990, vol. 39(2), p. 289-301.
116. Galaburda A.M. Anatomic Basis of Cerebral Dominance. In: *Brain Asymmetry* (eds Davidson R. J., Hugdahl K.), MIT Press, Boston, 1995, p. 51- 73.
117. Barinaga M. Brain researchers speak a common language. In: *Science*, 1995, vol. 270(5241), p. 1437-1438.
118. Crow T.J. et al. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. In: *Arch Gen Psychiatry*, 1989, vol. 46, p. 1145-1150.
119. Bilder R.M. et al. Cerebral volume asymmetries in schizophrenia and mood disorders: a quantitative magnetic resonance imaging study. In: *Int J Psychophysiol*, 1999, vol. 34(3), p. 197-205.
120. Lennox B.R. et al. Spatial and temporal mapping of neural activity associated with auditory hallucinations. *Lancet*, 1999, vol. 353(9153), 644p.
121. Risberg J. et al. Hemispheric specialization in normal man studied by bilateral measurements of the regional cerebral blood flow. A study with the 133-Xe inhalation technique. In: *Brain*, 1975, vol. 98(3), p. 511-524.
122. Gerendai I. Lateralization of neuroendocrine control. In: *The biological foundations*. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1984, p. 167-178.
123. Thompson P.M. et al. Cortical Change in Alzheimer's Disease Detected with a Disease-Specific Population-Based Brain Atlas. In: *Cerebral Cortex*, 2001c, vol. 11(1), p. 1-16.
124. Thompson P.M. et al. Dynamics of Gray Matter Loss in Alzheimer's Disease. In: *Journal of Neuroscience*, 2003, vol. 11(6), p. 134-139.
125. Wahlund L.O. et al. Cognitive functions and brain structures: a quantitative study of CSF volumes on Alzheimer patients and healthy control subjects. In: *Magnetic Resonance Imaging*, 1993, vol. 11(2), p.169-174.
126. Loewenstein D.A. et al. Predominant left hemisphere metabolic dysfunction in dementia. In: *Arch Neurol*, 1989, vol. 46, p. 146-152.
127. Penfield, W., Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston, Little, Brown, 1954.

128. Ojemann J.G. et al. Cortical stimulation mapping of language cortex by using a verb generation task: effects of learning and comparison to mapping based on object naming. In: *J Neurosurg*, 2002, vol. 97(1), p. 33-38.
129. Wada, J. A. et al. Control speech zones in 100 adult and 100 infant brains. In: *Arch Neurol*, 1975, vol. 32, p. 239-246.
130. Zatorre R.J. Perceptual asymmetry on the dichotic fused words test and cerebral speech lateralization determined by the carotid sodium amytal test. In: *Neuropsychologia*, 1989, vol. 27(10), p. 1207-1219.
131. Gordon H.W., Bogen J.E. Hemispheric lateralization of singing after intracarotid sodium amylobarbitone. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1974, vol. 37(6), p. 727-738.
132. Foundas A.L. et al. Morphologic cerebral asymmetries and handedness. The pars triangularis and planum temporale. In: *Arch Neurol*, 1995, vol. 52, p. 1137-1138.
133. Bogen J.E. et al. Cerebral commissurotomy. A second case report. *JAMA*, 1965, vol. 194(12), p. 1328-1329.
134. Gazzaniga M.S. et al. Collaboration between the hemispheres of a callosotomy patient. Emerging right hemisphere speech and the left hemisphere interpreter. In: *Brain*, 1996, vol. 119 (Pt 4), p. 1255-1262.
135. Zaidel E., Iacoboni M. *The Corpus Callosum*. MIT Press, 2002.
136. Deutsch D. Dichotic listening to melodic patterns and its relation to hemispheric specialization of functions. In: *Music Perception*, 1985, vol. 3, p. 127-154.
137. Jancke L. et al. Dichotic listening: what does it measure? In: *Neuropsychologia*, 1992, vol. 30(11), p. 941-950.
138. Friston K.J. et al. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. In: *Human Brain Mapping*, 1995, vol. 2, p. 189-210.
139. Tzourio N et al. Left planum temporale surface correlates with functional dominance during story listening. In: *Neuroreport*, 1998a, vol. 9(5), p. 829-833.
140. Tzourio N et al. Functional anatomy of dominance for speech comprehension in left handers vs right handers. In: *Neuroimage*, 1998b, vol. 8(1), p. 1-16.
141. Karbe H. et al. Planum temporale and Brodmann's area 22. Magnetic resonance imaging and high-resolution positron emission tomography demonstrate functional left-right asymmetry. In: *Arch Neurol*, 1995, vol. 52(9), p. 869-874.
142. Shepard R.N., Metzler J. Mental rotation of three-dimensional objects. In: *Science*, 1971, vol. 171(972), p. 701-704.
143. Corballis M.C., Sergent J. Imagery in a commissurotomy patient. In: *Neuropsychologia*, 1988, vol. 26(1), p. 13-26.
144. Dittunno P. L., Mann V.A. Right hemisphere specialization for mental rotation in normals and brain damaged subjects. In: *Cortex*, 1990, vol. 26(2), p. 177-188.
145. Cohen M.S. et al. Changes in cortical activity during mental rotation. A mapping study using functional MRI. In: *Brain*, 1996, vol. 119(1), p. 89-100.
146. Richter W. et al. Time-resolved fMRI of mental rotation. In: *Neuroreport*, 1997, vol. 8(17), p. 3697-3702.
147. Hugdahl K. Lateralization of cognitive processes in the brain. In: *Acta Psychol (Amst)*, 2000, vol. 105(2-3), p. 211-235.
148. Geschwind D.H., Miller B.L. Molecular approaches to cerebral laterality: development and neurodegeneration. In: *Am J Med Genet*, 2001, vol. 101(4), p. 370-381.

SINDROMUL GUILLAIN-BARRÉ (Revista literaturii)

Lisnic Vitalie¹ – dr. hab. în medicină, prof. universitar,

Sangheli Marina¹ – dr. în medicină, conf. universitar,

Pleşca Svetlana² – dr. în medicină,

Chetrari Larisa²,

Gavriliuc Eugeniu¹,

Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”¹,

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie²

e-mail - vlisnic@mednet.md , tel. +37379456641 (mob.)

Rezumat

Sindromul Guillain-Barré reprezintă o maladie în cadrul căreia preponderent suferă teaca mielinică a fibrelor nervoase periferice. Diagnosticul corect al acestei maladii se bazează pe cunoașterea amănunțită a manifestărilor clinice și aprecierii rezultatelor examenului electromiografic. Imunoglobulinele aplicate intravenos rămân a fi tratamentul preferențial în sindromul Guillain-Barré. Prognosticul evoluției maladii este unul favorabil în două treimi de cazuri. În pofida facilităților contemporane de terapie intensivă și tratament imunomodulatoriu, circa 20-30% din pacienți rămân cu deficit funcțional.

Cuvinte-cheie: sindromul Guillain-Barré, poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie acută, electromiografie, tratament imunomodulator

Summary: Guillain-Barré syndrome (literature review)

Guillain-Barré syndrome is a disease in which mostly suffer the myelin sheath of peripheral nerve fibers. The correct diagnosis of this disease is based on thorough knowledge of clinical and electromyographic examination. Intravenous immunoglobulins remain preferential treatment of Guillain-Barré syndrome. The disease evolution prognosis is favorable in two thirds of cases. Despite modern intensive care facilities and immunomodulatory treatment, about 20-30% of patients remain functionally deficient.

Keywords: Guillain-Barre syndrome, acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, electromyography, immunomodulatory treatment

Резюме: Синдром Гийена-Барре (обзор литературы)

Синдром Гийена-Барре является заболеванием, при котором в основном страдают миелиновые оболочки нервных волокон. Правильный диагноз этого заболевания основан на глубоком знании клинических и электромиографических результатов экспертизы. Внутривенное введение иммуноглобулинов остается основным методом лечения синдрома Гийена-Барре. Прогноз эволюции заболевания является благоприятным в двух третях случаев. Несмотря на современные методы интенсивной терапии и иммуномодулирующее лечение, около 20-30% пациентов остаются функционально недостаточными.

Ключевые слова: рассеянный склероз, острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, электромиография, иммуномодулирующее лечение

Introducere

Neuropatiile imunomediate reprezintă un grup eterogen de maladii în cadrul cărora preponderent suferă teaca mielinică a fibrelor nervoase cu manifestări clinice diverse [1]. Procesul imunologic în cadrul acestor neuropatii este adresat nervilor periferici sau vaselor sanguine, care le înconjoară. Diagnosticul corect și inițierea tratamentului depind de cunoașterea manifestărilor clinice ale acestor entități și de utilizarea adecvată a testelor diagnostice.

Discuții

Una din primele descrieri a entității, pe care azi o considerăm sindromul Guillain-Barré (SGB) a fost găsită în raportul lui Landry din 1859, axat pe descrierea “paraliziei ascendente” la 10 pacienți. În 1916 Guillain, Barré și Strohl au descris cazurile clinice la doi ostași francezi cu slăbiciune motorie, areflexie și “disociere albuminocitologică” în lichidul cefalorahidian [2]. Ulterior au mai fost descrise cazuri similare și entitatea clinică a fost evidențiată prin eponimul Guillain și Barré.

Datele recente obținute prin meta-analiză a 13 studii epidemiologice din Europa și America de Nord indică existența de la 0,81 până la 1,89 cazuri/100.000 [6,7]. Sindromul poate fi întâlnit la orice categorie de vârstă. Curba specifică vârstei pare a avea o distribuție bimodală, două maxime fiind înregistrate la adulții tineri și la vârstnici. Bărbații se îmbolnăvesc de 1,78 ori mai frecvent decât femeile [5].

Un eveniment antecedent se determină în 60% din cazuri, deseori fiind o infecție a căilor respiratorii sau gastroenterită. Cele mai frecvente sunt infecțiile respiratorii, care sunt raportate în circa 40% din cazuri cu o lună înaintea debutului SGB. La 20% din pacienți gastroenterita precede manifestările SGB.

Cel mai frecvent virus asociat SGB este citomegalovirusul, iar cea mai frecventă bacterie – *Campylobacter jejuni*, cauza gastroenteritei. În asociere cu *C. jejuni* pacienții tind să dezvolte mai frecvent neuropatia acută motorie axonală (NAMA) sau neuropatia acută motorie-senzitivă axonală (NAMSA). Această infecție rămâne și cea mai frecventă infecție antecedentă sindromului Miller Fisher. S-a demonstrat că SGB urmat de *C. jejuni* se caracterizează printr-o recuperare mai lentă, dezabilitate reziduală mai severă și degenerare axonală.

Alte infecții incriminate declanșării SGB includ virusul Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* [8].

Până în prezent nu este clar dacă vaccinarea ar putea majora riscul dezvoltării SGB [9,10]. Cazuri izolate și studii epidemiologice au atras atenția la posibila asociere dintre SGB și unele vaccine ca cea antirabică, polio orală, gripală, rujeolică, rubeolică/parotidică, antitetanică și contra hepatitei B. Însă, o asociere temporală dintre aceste două evenimente încă nu înseamnă o relație cauză-efect.

Importantă este constatarea celor mai frecvente tipuri clinico-morfologice de evoluție a SGB: PDIA, NAMA, NAMSA, sindromul Miller Fisher.

Poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie acută (PDIA) este cel mai frecvent tip al SGB. Simptomele PDIA evoluează rapid timp de câteva zile sau câteva săptămâni. Prezentarea clinică clasică este o paralizie ascendentă rapidă. Cea mai frecventă manifestare clinică este slăbiciunea în membre, fiind mai exprimată în porțiunile proximale. Pacienții acuză senzația de pierdere a balanței sau coordonare proastă în timpul mersului.

Simptomele senzitive sunt caracteristice. În circa

jumătate din cazuri maladia este precedată de semne senzoriale. În total circa 80% din pacienți vor avea simptome senzoriale. Durerea este un simptom frecvent întâlnit la pacienții cu SGB, manifestată în 90% din cazuri, deseori fiind accentuată. Hipo- sau areflexia evoluează precoce în cursul maladii. Prezența reflexelor pune semne de întrebare referitor la diagnosticul de SGB [1,4]. Slăbiciunea bifacială se manifestă în circa 50% din cazuri. Semnele bulbare cu disartrie și disfagie de asemenea sunt frecvente. Alte neuropatii craniene nu sunt caracteristice. Disfuncția vegetativă se întâlnește în circa 2/3 cazuri, manifestată prin activitate excesivă sau redusă din partea sistemului nervos parasimpatic sau simpatic. Modificările pulsului sau tensiunii arteriale sunt cele mai frecvente manifestări ale disautonomiei vegetative. Progresia semnelor clinice cu durata ce depășește 4 săptămâni rareori se întâlnește la pacienții cu PDIA. Reconvalescența treptată survine după o fază platou. În studii multicentrice s-a determinat, că reconvalescența clinică durează de la 12 până la 200 de zile [6].

Neuropatia acută motorie axonală (NAMA). Pe parcursul epidemiilor de SGB în perioada de vară a anilor 1991 și 1992 în nordul Chinei la o parte considerabilă de pacienți s-a determinat o formă pur axonală a neuropatiei și a fost propus termenul de NAMA [12]. Circa 55-65% de pacienți corespundeau acestei categorii, dintre care 76% erau seropozitivi pentru *C. jejuni*, în comparație cu 42% pentru cazurile PDIA. Printre cazurile sporadice ale SGB, circa 10-20% sunt de tipul NAMA. În această grupă pot fi determinați anticorpi antigangliozidici anti-GM1, GD1a și GD1b [13,14].

Reflexele tendinoase pot fi păstrate sau exacerbate, ceea ce este frecvent întâlnit în cazurile NAMA. Hiperreflexia este menționată în circa o treime din cazuri, de obicei în faza precoce de recuperare și ocazional în faza acută. Această modificare este în strânsă asociație cu prezența anticorpilor anti-GM1 [14] și o evoluție mai puțin gravă a maladii. NAMA se caracterizează prin evoluție progresivă a slăbiciunii, deseori cu insuficiență respiratorie și recuperare bună.

Neuropatie acută motorie senzorială axonală (NAMSA). Prezența degenerării axonale a fost raportată de unii cercetători în trecut. În 1984 Brown și Feasby au descris răspunsuri musculare cu amplitudini foarte joase, care pot avea loc din cauza degenerării axonale în SGB, ce se corelau cu denervarea mușchilor și cu un prognostic rezervat. Evoluția bolii în cazurile de NAMSA este de obicei fulminantă, cu recuperare lentă și incompletă. Această grupă probabil are cea mai severă formă de afectare axonală imunmediată în cadrul SGB [15].

Sindromul Miller Fisher. În 1956, Fisher a descris 3 pacienți cu ataxie, areflexie și oftalmoplegie (internă și externă) – triada clasică de semne specifice pentru sindromul Miller Fisher [16]. În cadrul sindromului pot fi menționate: o slăbiciune moderată în membre, ptoză, paralizii facială și bulbară. Această entitate se întâlnește la circa 5% din bolnavi cu SGB. S-a demonstrat că sindromul Miller Fisher se asociază cu infecții preexistente cauzate de două tulpini de *C. jejuni*, serotipul penner 2 și lior 4. Majoritatea absolută a pacienților vor avea anticorpi contra gangliozidei GQ1b, care joacă un rol cheie în patogenie.

Examenul electromiografic

Pe parcursul primelor câteva zile ale maladii rezultatele examenului de stimulodectecție pot fi în limitele normei. Primele manifestări constau în prelungirea latențelor sau absența undelor F, reflexului H, ce reflectă demielinizarea proximală la nivel radicular. Ulterior, examenul conductibilității în fibrele motorii relevă prelungirea latențelor distale (LD), ca și alte semne evidente pentru procesul de demielinizare segmentală, așa ca blocul de conducere și dispersia temporală. Pacienții cu SGB necesită a fi spitalizați și strict monitorizați în stadiul acut al maladii deoarece tulburările de respirație se întâlnesc la circa 25% din pacienți. Este necesară oximetria, spirometria, monitorizarea presiunii de inspirație și expirație [18].

Plasmafereza și imunoglobulinele administrate intravenos (IGIV) sunt eficiente în egală măsură fiind administrate în primele 2 săptămâni ale maladii [19, 20]. Selecția metodei de tratament depinde de accesibilitate și contraindicații pentru o metodă sau alta. Nici una din metode nu ameliorează imediat starea pacienților. În unele cazuri manifestările clinice pot chiar progresa după inițierea tratamentului specific. După o stabilizare inițială un puseu se constată la circa 10% din pacienți. Se recomandă administrarea unei noi cure de plasmofereză sau IGIV [1, 21].

Rezultate și prognostic

Rezultatele și prognosticul SGB depind de câțiva factori. În general, peste un an circa două treimi se vindecă complet. Suportul ventilator este necesar la o pătrime din pacienți. La un an de la debutul maladii 18% din pacienți nu pot alerga, 9% nu pot merge fără de ajutor și 4% sunt imobilizați la pat sau chiar dependenți de respirația dirijată.

Prognosticul este influențat de câțiva factori cum ar fi etiologia, particularitățile clinice, electrofiziologice și biochimice [6]. Pacienții cu SGB sunt mai bine tratați în centrele terțiare, unde sunt accesibile facilitățile și expertiza necesară. Depistarea strategiilor pentru sporirea posibilităților de recuperare rămâne o necesitate primordială.

Bibliografie

1. Léger J.M., Larue S., Dashi F., *Dysimmune neuropathies: Current diagnosis and therapy*. Rev Prat. 2008;58(17):1887-9, 1892-1894.
2. Guillain G., Barre' J.A., Strohl A., *Radiculoneuritis syndrome with hyperalbuminosis of cerebrospinal fluid without cellular reaction. Notes on clinical features and graphs of tendon reflexes. 1916*. AnnMed Interne (Paris) 1999; 150(1):24-32.
3. Yuen T. So., *Immune-mediated neuropathies*. Continuum Lifelong Learning Neurol 2012; 18(1):85-105.
4. Barohn R.J., Saperstein D.S., *Guillain-Barre' syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Semin Neurol. 1998; 18:49-61.
5. McGrogan A., Madle G.C., Seaman H.E. et al., *The epidemiology of Guillain-Barre' syndrome worldwide*. Neuroepidemiology 2009;32:150-163.
6. Rajabally Y.A., Uncini A., *Outcome and its predictors in Guillain-Barre' syndrome*. J Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2012;711-718.
7. Sejvar J.J., Baughman A.L., Wise M. et al., *Population incidence of Guillain-Barre' syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Neuroepidemiology 2011;36:123-133.
8. Van Doorn P.A., Ruts L., Jacobs B.C., *Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barre' syndrome*. Lancet Neurol. 2008; 7:939-950.
9. Kuitwaard K., Bos-Eyssen M.E., Blomkwist-Markens P.H., van Doorn P.A., *Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP*. J. Peripher. Nerv. Syst. 2009; 14(4):310-315.
10. Pritchard J., Mukherjee R., Hughes R.A.C., *Risk of relapse of Guillain-Barre' syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following immunization*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002; 73:343-350.
11. Asbury A.K., Cornblath D.R., *Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome*. Ann. Neurol. 1990; 27(suppl):S21-4.
12. McKhann G.M., Cornblath D.R., Griffin J.W. et al., *Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China*. Ann Neurol 1993; 33:333-342.
13. Willison H.J., Yuki N., *Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies*. Brain 2002; 125:2591-2625.
14. Gong Y., Tagawa Y., Lunn M.P. et al., *Localization of major gangliosides in the PNS - Implications for immune neuropathies*. Brain 2002; 125:2491-2506.
15. Walgaard C., Lingsma H.F., Ruts L. et al., *Early-recognition of poor prognosis in Guillain-Barre' syndrome*. Neurology 2011; 76(11):968-975.
16. Fross R.D., Daube J.R., *Neuropathy in the Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiological findings*. Neurology 1987; 37:1493-8.
17. Albers J.W., Kelly J.J., *Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies: clinical and electrodiagnostic features*. Muscle Nerve 1989; 12:435-451.
18. Koski C.L., *Guillain-Barre' syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: pathogenesis and treatment*. Semin. Neurol. 1994; 14:123-130.
19. Van der Meche' F.G., Schmitz P.I., *A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre' syndrome*. Dutch Guillain-Barre' Study Group. N. Engl. J. Med. 1992; 326(17):1123-1129.
20. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre' Syndrome Trial Group., *Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined-treatments in Guillain-Barre' syndrome*. Lancet 1997; 349(9047) :225-230.
21. Guillain-Barre' Study Group., *Plasmapheresis and acute Guillain-Barre' syndrome*. Neurology 1985; 35(8):1096-1104.

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМЫ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА И СПИННОГО МОЗГА. Обзор литературы

Сибгатуллина Дина – докторант, Институт Неврологии и Нейрохирургии,

Сафта Раду – кандидат медицинских наук, научный сотрудник,

Институт Неврологии и Нейрохирургии,

Тимиргаз Валерий – доктор медицинских наук, профессор,

Институт Неврологии и Нейрохирургии,

Герман Игорь – кандидат медицинских наук, доцент, ГУМФ "Николае Тестимицану",

Кондря Евгений – научный сотрудник, Институт Неврологии и Нейрохирургии

e-mail: drsibgatullina@gmail.com, тел + 373 69 415 455 (mob)

Rezumat: Aspecte contemporane în diagnosticul și tratamentul traumatismului vertebromedular mielocervical. Reviul literaturii

Traumatismul vertebromedular cervical este o arie vastă, care include câteva discipline medicale, necesită o atenție deosebită în legătura cu particularitățile de incidență, se întâlnește preponderant la populația tânără aptă de muncă,

și, cu părere de rău, are un procent înalt de invalidizare, mortalitate și rezultate nesatisfăcătoare. În această lucrare sunt prezentate tendințele contemporane ale metodelor de diagnostic și tratament al traumatismului vertebromedular cervical complicat, implementate în practica spitalicească și care încă mai rămân în perioada de cercetare științifică. În ultimii ani au fost publicate o serie de lucrări și recomandări cu grad diferit de veritabilitate, o parte din ele deja pot fi încadrate în activitatea neurochirurgicală de rutină.

Cuvinte-cheie: traumatism vertebromedular cervical, neuroprotecție, tractografie, metilprednizolon, decompresia precoce, SCIM III, recomandări.

Summary: Advanced methods in the diagnosis and treatment of complicated injuries of the cervical spine and spinal cord. Review

Injury of the cervical spine and spinal cord is a wide area, consisting of several medical disciplines and requiring close attention by reason of distribution width, affection of predominantly young, efficient population and, unfortunately, with high percentage of disability, mortality and poor results. In this article we tried to describe current and the most advanced trends implemented in clinical practice or methods which are still in the period of laboratory testing for diagnosis and treatment of complicated cervical spine injury. Over the past years there were published many researches and recommendations of various degrees of evidence, some of them can be already implemented in neurosurgeon routine practice.

Keywords: cervical spine injury, neuroprotection, tractography, methylprednisolone, SCIM III, recommendations

Резюме

Травма шейного отдела позвоночника и спинного мозга – широкая область, вовлекающая несколько медицинских дисциплин, требующая пристального внимания в связи с широтой распространения, поражением преимущественно молодого, работоспособного населения, и, к сожалению, высоким процентом инвалидизации, смертности и неудовлетворительных исходов. В данной работе представлены современные тенденции, внедренные в клиническую практику или все еще находящиеся в периоде лабораторных исследований методы для диагностики и лечения осложненной травмы шейного отдела позвоночника. За последние годы было опубликовано множество работ и рекомендаций различной степени доказательности, часть из которых уже может быть внедрена в рутинную практику нейрохирурга.

Ключевые слова: травма шейного отдела позвоночника, нейропротекция, трактография, метилпреднизолон, ранняя декомпрессия, SCIM III, рекомендации

Травма шейного отдела позвоночника представляет собой тяжелую патологию, страдают от которой в основном молодые и наиболее работоспособные люди. Частота травмы составляет, по разным данным, около 2 на 100 000 населения в год и постоянно увеличивается. Среди травматических повреждений позвоночника доля травм шейного отдела составляет 19-22%, средний возраст пострадавших – 30 лет, большая часть из которых – мужчины (соотношение мужчин и женщин 3:1). Повреждения шейного отдела составляют 60-80%, на долю травмы С3-С7 позвонков приходится около 75% травмы на шейном уровне, на долю С1-С2 25%. Повреждение спинного мозга при травме шейного отдела в 45-60% наблюдений сопровождается грубыми неврологическими расстройствами в виде тетраплегии, нарушениями чувствительности и функции тазовых органов. Летальность в остром периоде (включены пациенты, умирающие в течение 4 недель после травмы) пациентов данной группы, по данным разных авторов, колеблется от 11 до 50 процентов, в течении первого года после травмы умирают 40% пациентов с тетраплегией, которым была оказана

специализированная медицинская помощь. Около 40% больных нуждаются в повторной госпитализации в течение первого года после выписки из стационара, трудоспособность сохраняют у менее 50% пациентов с травмой шейного отдела позвоночника [16,22].

Продолжаются исследования диагностических, лечебных и общеклинических методов ведения больных с травмой шейного отдела позвоночника. Не определен препарат, отвечающий требованиям доказательной медицины, для проведения адекватной и эффективной нейропротекции при повреждении спинного мозга, нет единого мнения о преимуществах раннего или отсроченного хирургического вмешательства. Появляются новые методы, позволяющие проводить раннюю диагностику и прогностические заключения у этой группы больных. Постоянно публикуются новые рекомендации, результаты исследований различного уровня доказательности, посвященных вопросам травмы позвоночника и спинного мозга в шейном отделе.

Новые направления в диагностике

В настоящее время общепринятым стандартом

в обследовании больных с травмой шейного отдела позвоночника являются компьютерная томография, позволяющая оценить состояние костных структур, и магнитно-резонансная томография (МРТ), визуализирующий дисколигаментозный комплекс. Сочетание этих методов максимально точно определяет тип и объем повреждения костных, связочных и нервных структур шейного отдела позвоночника.

Относительно новый метод исследования – диффузно-взвешенная магнитно-резонансная томография (трактография) – диагностический метод, позволяющий визуализировать ориентацию и целостность проводящих путей головного мозга *in vivo*. До недавнего момента метод являлся лишь предметом научных исследований. Использование трактографии в исследовании головного мозга стало доступной и информативной методикой, удлинняя проведение процедуры МРТ всего на 7-9 минут. При наличии специального программного обеспечения обработка диффузно-взвешенных изображений занимает менее 5 минут. Методика реконструкции трактограмм не обременительна для неврологов или специалистов по лучевой диагностике. Правда, следует указать, что она имеет определенные ограничения:

- хорошо отображает анатомическую структуру проводящих путей, но не дает информации о процессах, происходящих в синапсах. Пространственное разрешение 1,5-тесловых томографов составляет приблизительно 1-2 мм. В воксел такого объема помещается множество синаптических соединений, которые не могут быть видны, поэтому крупные проводящие пути, как кортикоспинальный тракт или мозолистое тело, хорошо видны при помощи трактографии, в то время как визуализация, например, мозжечково-таламо-кортикальных соединений, и проводящих путей спинного мозга затруднена;

- трактография определяет пространственную ориентацию и связи проводящих путей, но подвержена ошибкам, связанным с эффектом частичного объемного усреднения, шумом, не корректным выделением области интереса;

- техника проведения трактографии зависит от исследователя – его знания анатомии проводящих путей и умения соотнести их с изображениями;

- результаты трактографии определяются исследователем визуально, поэтому они весьма субъективны. Эта методика нуждается в дальнейшей стандартизации;

- интерпретация трактограмм осложнена отсутствием «золотого стандарта», поскольку это единственный метод визуализации проводящих

путей *in vivo*, в то время как при гистологическом исследовании *in vitro* мозг подвергается деформации из-за выполнения секции, охлаждения, дегидратации, фиксации [7, 8].

Для работы с травматическими повреждениями спинного мозга возможности применения трактографии в настоящее время уточняются. Предлагается использование диффузно-взвешенной томографии для определения сохранности и более точной локализации поражения функционально значимых проводящих путей:

К. Shanmuganathana и соавт. в 2008 году в исследовании, посвященном диффузно-взвешенной МРТ при травмах спинного мозга заключили:

«Предварительное исследование показывает, что нарушения параметров диффузно-взвешенной трактографии наблюдаются по всему травмированному участку шейного отдела спинного мозга. Эти изменения не видны на обычных магнитно-ядерных томограммах. Изменения наиболее выражены на непосредственном участке травмы, и отражают степень тяжести травмы» [25].

Исследование, посвященное этому методу в позднем и отдаленном периодах травмы шейного отдела спинного мозга (В.М. Ellingson и соавт., 2011 год), продемонстрировало изменения результатов диффузно-взвешенной томографии при хронической спинальной травме шейного отдела. Кроме того, метод, используемый в этом исследовании, обеспечивает специалиста клинически значимой информацией о месторасположении и размере поражения вместе с данными об общей целостности спинного мозга при хронической ТСМ [8].

Область применения трактографии постоянно расширяется. Исследователи и фирмы-производители магнитно-резонансного оборудования предлагают новое и усовершенствованное программное обеспечение для реконструкции итоговых изображений. На настоящий момент диффузно-взвешенная МРТ в клинической практике применяется в диагностике патологии головного мозга. Применение его для определения состояния спинного мозга является в большей степени экспериментальным приемом, требующим дальнейшей активной разработки, а использование в рутинной практике для диагностики и особенно с целью реабилитационного прогноза чрезвычайно многообещающе. Необходимо проведение дальнейших исследований, уточняющих области клинического применения метода.

Не менее интересным и многообещающим полем для исследований является **фармакологическая помощь при травмах спинного мозга.**

Как известно, травма спинного мозга вызывает немедленную патофизиологическую реакцию, характеризующуюся нарушением электролитного гомеостаза, локальной ишемией, образованием свободных радикалов и воспалением. В настоящее время выделяют несколько классов фармакологических препаратов, действие которых направлено на редуцирование вторичного повреждения.

Глюкокортикоиды

Нейропротекторный эффект стероидов связан с ингибированием процессов перекисного окисления липидов. Кроме того, эффективность стероидов способствует восстановлению кислотно-основного состояния внутри клетки, нормализации энергообразования, оказывает благоприятное влияние на вне- и внутриклеточный баланс кальция, Na/K+Т Фазу. Метилпреднизолон уменьшает деградиацию нейрофиламентов, способствует восстановлению локального кровотока в посттравматический период. Было проведено несколько клинических исследований, посвященных метилпреднизолону, в том числе два мультицентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследования: Национальное Исследование Острой Травмы Спинного Мозга 2 (NASCIS 2) и NASCIS 3 (более раннее исследование NASCIS 1 не дало каких-либо значимых результатов) [2,30].

В 1990 и в 1997 годах соответственно были опубликованы результаты исследований NASCIS II и III по результатам которых была выработана тактика применения метилпреднизолона в первые 48 часов после травмы [2, 15, 22, 30]. Однако после опубликования нескольких аналитических статей и проведения критического анализа подгрупп исследуемой популяции оказалось, что улучшение функционального состояния при использовании метилпреднизолона не является клинически значимым [16, 22]. В критических статьях, посвященных результатам исследования NASCIS рассматриваются также гормон – продуцированные осложнения, такие, как острая кортикостероидная миопатия, пневмония и прочие септические осложнения, стероидные язвы желудочно-кишечного тракта [16,22]. Несмотря на эти публикации и заключения многих профессиональных обществ об отсутствии клинических показаний к применению метилпреднизолона, хирурги продолжают его назначать. До марта 2013 года метилпреднизолон являлся самым общепринятым средством ранней фармакологической защиты спинного мозга. Однако в новом руководстве по ведению пациентов с острыми травмами шейного отдела позвоночника и спинного мозга,

выпущенного Конгрессом Нейрохирургов (CNS) и Американской Ассоциацией Нейрохирургов (AANS), впервые за все время существования руководств в данной области, эксперты выступают против использования стероидов в раннем периоде после острых травм спинного мозга [14].

В отличие от предыдущего руководства, в разделе “Фармакологическая терапия при острых травмах спинного мозга” указывается, что метилпреднизолон нельзя использовать при лечении острой травмы шейного отдела позвоночника в первые 24 – 48 часов. Данный стандарт был пересмотрен ввиду отсутствия медицинских доказательств, которые бы поддерживали пользу от этих препаратов в данной клинической ситуации. Руководство содержит сильную доказательную базу в пользу того, что применение высоких доз стероидов связано с вредными побочными эффектами [14].

Учитывая вышеизложенное, поиск эффективного и относительно безопасного нейропротективного средства для пациентов с травматическим повреждением шейного отдела спинного мозга продолжается.

Лазароиды

На сегодняшний день синтезированы вещества со стероидным ядром, не имеющие глюкокортикоидной активности (21 – аминостероид тирилазад, U-74006F) и, следовательно, не влекущие к тяжелым побочным эффектам, свойственным стероидным гормонам. Способность тирилазада блокировать процессы перекисного окисления липидов в 100 раз выше по сравнению с метилпреднизолоном. Кроме того, препарат обладает свойствами связывать ионы железа, нейтрализовать свободные радикалы. Хотя по результатам NASCIS III назначение тирилазада пациентам с травмой спинного мозга в 48-часовом режиме (в дозе 2,5 мг/кг внутривенно болюсно каждые 6 ч) было эквивалентно по эффективности назначению метилпреднизолона в течение 24 ч, исследования клинической эффективности тирилазада продолжаются [2, 26].

Антагонисты калиевых каналов

4-аминопиридин – антагонист потенциал-зависимых «быстрых» калиевых каналов (в эксперименте препарат способствовал восстановлению проведения импульса через демиелинизированные участки аксонов). В небольшом клиническом исследовании отмечено восстановление неврологических функций при назначении 4-аминопиридина в острый период травмы спинного мозга; в посттравматический период выявлено улучшение двигательной и чувствительной функций по

сравнению с плацебо, однако через некоторый промежуток времени неврологическая симптоматика соответствовала исходной, что было связано со снижением концентрации препарата в плазме крови. Мультицентровое трехфазное исследование, проведенное Acorda Therapeutics, показало улучшение двигательной функции у пациентов с выраженной спастичностью [16, 22].

Антагонисты NMDA-рецепторов

В эксперименте исследован только препарат МК-801. При травме спинного мозга у крыс назначение МК-801 достоверно улучшало восстановление двигательной и чувствительной активности и снижало клеточные проявления воспалительного процесса [9, 16].

Нейротрофические препараты

Наиболее исследован GM1 (monosialotetrahexosylganglioside) – комплекс кислых гликофинголипидов, которые находятся в высокой концентрации в мембранах нейронов (наружная часть билипидного слоя мембраны). Также, как и в случае с метилпреднизолоном, применению GM-1 в лечении острой ТСМ были посвящены два значительных клинических исследования, результаты которых весьма расплывчаты. Статистическая значимость не была продемонстрирована. Исследователи, тем не менее, считают что GM-1 «некоторым образом активен при ТСМ: в некотором отношении, при применении некоторого режима и у некоторых групп больных» [6, 16].

Текущие исследования фармакологической помощи при спинальной травме включают:

- миноциклин как нейропротектор при острой спинальной травме шейного отдела позвоночника (Phase II, University of Calgary, 2013). Доклинические исследования приписали нейропротекторные свойства к антибиотику миноциклину. Проведены две фазы двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования. Опубликованные результаты говорят, что использование миноциклина является возможным, безопасным и показывает тенденцию к лучшим результатам по сравнению с плацебо-группой. Безусловно обнадеживающие результаты требуют, тем не менее, дальнейшего исследования в рамках III фазы [5].

Блокаторы NOGO-рецепторов

В последние три десятилетия исследовательские группы занимаются изучением факторов, ингибирующих нейрональную регенерацию после травмы, и в свою очередь факторов, их блокирующих, как метод стимуляции функциональной регенерации. Продемонстрировано, что нейроны спинного мозга, обычно неактивно регенерирующие, способны к росту, если их поместить в пе-

риферическую нервную систему. Эти находки позволили предположить, что фактор окружающей среды ЦНС, отсутствующий в ПНС, ингибирует регенерацию нейронов. Доказано, что фактор связан с миелином ЦНС, и выделен протеин, получивший название NOGO, который сдерживает попытки к регенерации конусов роста аксонов. Чтобы скорректировать данное явление, разработаны антитела, которые связываются с рецепторами NOGO, блокируя его [31].

Rho-ингибитор СЗ (ВА-210, цетрин) как средство нейропротективной и нейрорегенеративной терапии (Phase I/IIa.; Lord-Fontaine et al., 2008). Исследования на животных подтвердили, что травма спинного мозга стимулирует выделение Rho белковой молекулы, ингибирующей рост аксона и регенерацию, и инициирует апоптоз близлежащих нейрональных клеток. Цетрин, по-видимому, блокирует эти побочные эффекты, восстанавливая регенеративный потенциал и предотвращая гибель клеток. Опубликованные результаты клинического исследования цетрина демонстрируют его безопасность и отсутствие грубых побочных эффектов, а также доза-зависимое улучшение исходов у 48 пациентов, получавших терапию цетрином. Пациенты с шейным уровнем поражения добивались лучших результатов, чем пациенты с повреждением спинного мозга на грудном уровне. Исследования препарата продолжаются [10, 16, 22].

Литий – антагонист натриевых каналов (Phase II, China Spinal Cord Injury Network, 2013). Исследуется карбонат лития, как перспективный препарат в лечении хронического болевого синдрома у пациентов с шейной травмой [29].

Эритропоэтин (Phase I; Gorio et al., 2005; Matisand Birbilis, 2008). Было показано, что эритропоэтин блокирует апоптоз, предотвращает вызванную травмой гипоксию, снижает воспаление в месте травмы, усиливает локальное кровоснабжение, усиливает нейрональную регенерацию [13, 16].

Рилузол – блокатор натриевых каналов, антагонист NMDA рецепторов (Phase I/IIa; Miller et al., 2003). Рилузол оказывает нейропротекторное воздействие через ряд механизмов, включая ограничение посттравматического поступления ионов натрия в нейроны, блокируя мембранные каналы или ингибируя вызванное травмой выделение определенных возбуждающих аминокислотных нейротрансмиттеров, которые при достижении избыточного уровня становятся нейротоксичными [11, 17]. Многочисленные клинические исследования направлены на способность рилузола

лечить широкий спектр неврологических заболеваний, включая боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, шизофрению, болезнь Паркинсона, синдром Туретта, депрессию и т.д. [11, 16, 17].

Другие препараты и методы

В то время как многочисленные исследования подтверждают церебропротекторный эффект даже умеренной гипотермии в случае церебральной ишемии, эффекты гипотермии в случае травмы спинного мозга все еще обсуждаются. Семьдесят одна тысяча фанатов наблюдали игру «Буффало Биллс» на открытии сезона 2007 г., когда Кевин Эверетт получил неполную травму спинного мозга в результате перелома-вывиха шейного отдела позвоночника после попытки перехвата мяча у соперника. Системная гипотермия была начата уже во время транспортировки в госпиталь, где ему были выполнены декомпрессия и спондилодез шейного отдела. Через 4 месяца он ходил. Применение гипотермии при травме спинного мозга продолжает возбуждать общественный интерес. В аспекте нейропротекции гипотермия замедляет ферментативную активность и уменьшает потребность в энергии. Данные о применении системной и локальной гипотермии у животных имеют противоречивый характер, то есть в одних исследованиях выявлялось благоприятное действие, в других - отсутствие эффекта [1,16, 22]. Локальная гипотермия активно исследовалась в 70-х гг. XX в. как метод лечения острого травматического повреждения спинного мозга у человека, но сообщения о сериях случаев такого вмешательства стали публиковаться с 1984 г. Не найдено рецензируемых клинических публикаций, описывающих применение системной гипотермии при острых травматических повреждениях спинного мозга. Таким образом, несмотря на то что существует вероятное обоснование использования локальной или системной гипотермии после травмы спинного мозга, экспериментальных и клинических данных в поддержку этого метода очень мало. В новом руководстве по ведению больных с острыми травмами позвоночника и спинного мозга на шейном уровне вопрос гипотермии не был затронут в связи с отсутствием достаточного количества доказательных данных [14].

Новые методы лечения

Современные стратегии лечения могут быть представлены следующим образом:

- ❖ Комбинированная терапия
- Регенеративная
 - Шунтирование места повреждения

- Факторы роста
- Подавление ингибиторов роста
 - Ремиелинизирующая
- Стимулирование ремиелинизации
 - Ремиелинизация с помощью шванновских клеток, OEG, O2A, эмбриональных стволовых клеток
 - Восстановительная
 - 4-аминопиридин
 - Biofeedback-терапия (терапия с использованием обратной биологической связи)
 - ❖ Новые виды терапии
 - Вакцины
 - Регенеративные вакцины
 - Нейропротективные вакцины
 - Ремиелинизирующие вакцины
 - Стволовые клетки
 - Нейрональное замещение
 - Реверсия атрофии
 - Замещение мотонейронов
 - Генная терапия *in vivo*
 - Генная терапия, направленная на выработку нейротрофинов и других факторов роста
 - Молекулы клеточной адгезии, направляющие рост аксонов.

Терапия нового поколения будет включать комбинации регенеративных, ремиелинизирующих и восстановительных методов лечения. Рассматриваются некоторые, действительно, новые виды терапии, включающие терапевтические вакцины, замещение стволовыми клетками погибших нейронов и средства управления аксональным ростом. Эти методы даже не снились ученым еще 20 лет назад, поскольку никто не мог заставить животных производить свои собственные антитела для стимуляции нейропротекции, регенерации и ремиелинизации. Концепция генной терапии появилась около 1995 года, но не было инструментальных средств для генной терапии *in vivo*. Вероятные гены включают нейротрофины и другие факторы роста, молекулы клеточной адгезии [16].

Предложение клеточных стратегий с целью замещения нейронов, погибших при травме и с целью создания благоприятной среды для регенерации аксонов, давно привлекают внимание как узкой научной среды, так и широкой общественности. Учитывая относительную доступность технологии, позволяющей изолировать и выращивать клетки *in vitro*, многие клиники предлагают «лечение стволовыми клетками» для широкого спектра заболеваний, в том числе и для лечения и восстановления больных с травмами спинного мозга. В настоящее время проводится 1 фаза начатого в

2010 году исследования препарата GRNOPC1. В январе 2009 года FDA выдала разрешение на проведение фазы первого в истории клинического исследования по имплантации эмбриональных стволовых клеток человека пациентам с острой травмой спинного мозга. Препарат GRNOPC1 содержит прогениторные клетки олигодендроцитов из эмбриональных стволовых клеток человека, показавшие многообещающие результаты в опытах на животных. Прогениторные клетки олигодендроцитов, инъецированные крысам через семь дней после травмы спинного мозга, дифференцировались в олигодендроциты и в итоге усиливали ремиелинизацию, улучшали двигательную функцию. Конечной целью является восстановление функции у пациентов путем введения прогениторных клеток олигодендроцитов непосредственно в травмированную область спинного мозга. Критерием включения пациентов в исследование первой фазы было наличие полной травмы спинного мозга и согласие на инъекцию препарата в период между седьмым и четырнадцатым днем после травмы. Для участия в этом знаковом проекте отобрано семь медицинских центров [16, 19, 20, 24].

Несмотря на активную рекламу некоторыми клиниками «чудесного исцеления», до тех пор, пока не будет получено клиническое доказательство 1-го уровня, показывающее, что эмбриональные стволовые клетки человека приводят к улучшению функционального статуса, клиницисты несут моральную ответственность за предоставление пациентам рецензированной информации, дающей реальную оценку предлагаемых методов лечения.

Ранняя декомпрессия

Несмотря на то, что эксперименты на животных продемонстрировали ускорение восстановления функции после ранней хирургической декомпрессии, отсутствие клинических данных первого уровня доказательности продолжает рождать споры относительно благоприятности ранней хирургической декомпрессии после травмы спинного мозга [1, 14, 15, 16, 22].

Это послужило основанием для организации проекта STASCIS (Surgical Treatment for Acute Spinal Cord Study — исследование хирургического лечения острой травмы спинного мозга), многоцентрового международного рандомизированного проспективного исследования с целью определения времени выполнения декомпрессии после травмы спинного мозга [21]. Пациенты рандомизированно распределялись в группу ранней декомпрессии, которая выполнялась в течение

24 ч после травмы, или в группу поздней декомпрессии, результаты оценивались на основе рентгенографических и функциональных исходов. Результаты оценивались по шкале ASIA через 6 месяцев после проведенного лечения. Всего 313 пациентов было включено в исследование, из которых 182 проводилось хирургическое лечение в первые 24 часа (в среднем 14 часов после травмы), оставшимся 131 оперативное вмешательство было выполнено позже (в среднем 48 часов после травмы). В течение 30 дней после травмы был зафиксирован один летальный исход в обеих группах, процент осложнений составил 24,2% в группе ранней декомпрессии и 30,5% в группе отсроченной хирургии. Результаты, опубликованные авторами исследования, говорят о том, что у пациентов со спинальной травмой шейного отдела шанс на значительное неврологическое восстановление был в 2 раза больше, когда операция была выполнена в первые 24 часа после травмы, хотя такая находка могла стать результатом того факта, что у этих пациентов было меньше осложнений, нежели факт раннего выполнения операции [21]. Возможно, именно поэтому в руководстве 2013 года по лечению острой травмы шейного отдела позвоночника тема времени проведения операции не была затронута — опять-таки, по словам авторов, в связи с «отсутствием достаточных доказательных данных, чтобы поддержать ту или иную рекомендацию по этому пункту» [14].

Критерии оценки исхода и результатов лечения

В последние годы в хирургических сообществах, занимающихся травмами спинного мозга, особенное внимание уделяется прогностическим факторам смертности и оценке функциональных исходов. С 2006 г. в журнале «The Journal of Spinal Cord Medicine» продолжается публикация докладов, представляемых на конференции по оценке травм спинного мозга, организуемой Национальным Институтом Исследований Инвалидности и Реабилитации (NIDRR). В одном из исследований разработаны рекомендации по оценке критериев исхода травмы спинного мозга с особым вниманием к методам и принципам, применяемым при систематическом обзоре. Исследование было основано на том факте, что, несмотря на характеристику многих критериев исхода как достоверных и валидных, нет указаний на степень их достоверности или валидности или на то, в каких группах пациентов они могут применяться. Авторы разработали метод из пяти пунктов для градации критериев здоровья, функционального статуса и качества жизни и применили его к оценке

критериев исхода травмы спинного мозга. В другом докладе очередной конференции рассматривается оценка функционального статуса после травмы спинного мозга, поскольку неврологическое восстановление не всегда переходит в функциональное. Международная рабочая группа проанализировала четыре метода оценки функционального исхода и сделала вывод, что последняя версия SCIMIII (Spinal Cord Independence Measure – критерий независимости при травме спинного мозга) может применяться для оценки функционального восстановления при травме спинного мозга. В результате, последнее обновленное руководство рекомендует именно шкалу SCIMIII (вместо шкалы FIM – functional independence measure 2002 года) в качестве инструмента для оценки исхода травмы шейного отдела позвоночника [3, 4, 12, 14, 15, 16].

При рассмотрении современных и новых методов, применяемых в диагностике и лечении пациентов с повреждением позвоночника и спинного мозга в шейном отделе наибольший интерес, безусловно, представляют практически пригодные, прикладные методы.

Наиболее демонстративный среди них – опубликованное в марте 2013 года в журнале «Neurosurgery» новое руководство по ведению пациентов с острыми травмами шейного отдела позвоночника и спинного мозга, выпущенного Конгрессом Нейрохирургов (CNS) и Американской Ассоциацией Нейрохирургов (AANS). Этот документ является обновленной версией оригинального набора рекомендаций, который был опубликован в 2002 году и содержал 76 рекомендаций [15]. В новой версии их 112, из которых 19 рекомендаций I-го уровня, каждая из которых поддерживается доказательством класса I. Также документ содержит 16 рекомендаций II-го уровня, основанных на доказательствах класса II, и 77 рекомендаций III-го уровня, основанных на доказательствах класса III. Новый документ содержит 250 страниц. Отличительной особенностью является легко используемая суммирующая таблица, которая показывает разницу между старым и новым руководством. С одного взгляда читатели могут увидеть, произошли ли изменения в рекомендации, и была ли рекомендация введена впервые. Для нейрохирургов при постоянно поступающем огромном количестве информации наличие такой таблицы с указанием новых рекомендаций будет очень полезным. Произошли изменения и в номенклатуре. Например, “стандарты” были заменены на “уровень I”, “руководства” заменены на “уровень II” и “опционально” заменено на “уровень III” [14].

Помимо уже описанных в нашей статье пунктов нового руководства, описывающих применение стероидов, гипотермию, раннее versus отсроченное хирургическое вмешательство и оценку результатов лечения, присутствует множество других более или менее значительных изменений. Например, изменены рекомендации о ведении пациентов с подозрением на травму позвоночной артерии, оценки боли после травм позвоночника и спинного мозга в шейном отделе, радиологического обследования, диагностики вывиха в атлanto-окципитальном сочленении и детских спинальных травм, лечению и классификации субаксиальных повреждений шейного отдела позвоночника. В новом руководстве также отсутствуют рекомендации по использованию электрофизиологического мониторинга во время операции по поводу ТСМ [14].

Заключение

Травма шейного отдела позвоночника и спинного мозга – широкая область, вовлекающая несколько медицинских дисциплин, требующая пристального внимания в связи с широтой распространения, поражением преимущественно молодого, работоспособного населения, и, к сожалению, высоким процентом инвалидизации, смертности и неудовлетворительных исходов. Данные литературы, опубликованные за последние годы, страдают недостаточно четкими лечебно-методическими рекомендациями, отсутствием единых классификационных систем и шкал оценки исхода, что делает обзор состояния данной области медицины затруднительным. Большинство исследовательских групп предлагают результаты работы и, соответственно, рекомендации третьего и, реже, второго класса с точки зрения доказательной медицины. Будущие исследования нуждаются в более строгом отборе пациентов, более придирчивой оценке исхода лечения, унификации систем классификации и более строгих протоколах лечения.

Библиография

1. Arun P. Amar, Michael L. Levy. *Surgical controversies in the management of spinal cord injury*. Cord injury management, 1999;188(5):550-66.
2. Bracken M.B., Shepard M.J., Collins W.F. et al. *A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study*. The New England Journal of Medicine. 1990; 322(20): 1405-11.
3. Bluvshstein V., Front L., Itzkovich M. et al. *SCIM III is reliable and valid in a separate analysis for traumatic spinal cord lesions*. Spinal Cord, 2011; 49(2):292-6.

4. Bluvshstein V., Front L., Itzkovich M., Benjamini Y. *A new grading for easy and concise description of functional status after spinal cord lesions*. Spinal Cord, 2012; 50(1):42-50.
5. Casha S., Zygun D., McGowan M.D. et al. *Results of a phase II placebo-controlled randomized trial of minocycline in acute spinal cord injury*, 2012; Vol. 135:1224-36.
6. Chinnock P., Roberts I. *Gangliosides for acute spinal cord injury (Review)*. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd., 2009, Issue 1.
7. Ducreux D., Lepeintre J.F., Fillard P. et al. *MR diffusion tensor imaging and fiber tracking in 5 spinal cord astrocytomas*. American journal of neuroradiology, 2006;27(1):214-6.
8. Ellingson B.M., Ulmer J.L., Kurpad S.N., Schmit B.D. *Diffusion tensor MR imaging in chronic spinal cord injury*. American journal of neuroradiology, 2008; 29(10):1976-82.
9. Emanuela Esposito et al. *MK801 attenuates secondary injury in a mouse experimental compression model of spinal cord trauma*. BMC Neuroscience, 2011; 12:31.
10. Fehlings M.G. et al. *A phase I/IIa clinical trial of a recombinant Rho protein antagonist in acute spinal cord injury*. Journal Neurotrauma, 2011; 28(5):787-96.
11. Fehlings M.G. et al. *Riluzole for the treatment of acute traumatic spinal cord injury: rationale for and design of the NACTN Phase I clinical trial*. Journal of Neurosurgery: Spine. 2012;17(1 Suppl):151-6.
12. Fekete C. et al. *Development and validation of a self-report version of the Spinal Cord Independence Measure (SCIM III)*. Spinal Cord, 2012;51(1):40-7.
13. Georgios K. Matis, Theodossios A. Birbilis. *Erythropoietin in spinal cord injury* European Spine Journal. 2009; 18(3): 314-323.
14. Mark N. Hadley et al. *Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries*. Neurosurgery, 2013;72 (Supplement 2):1-259.
15. Mark N. Hadley et al. *Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries*. Neurosurgery, 2002; 50 (Supplement 3):1-198.
16. Joost Verhaagen, John W. McDonald. *Spinal cord injuries: handbook of clinical neurology series*. Elsevier Science, 2012, p.1-656.
17. Caroline Helwick. *Riluzole may be neuroprotective in spinal cord injury*. Medscape Medical News : Conference News, on <http://www.medscape.com/viewarticle/803536> May, 2013.
18. Hook M.A. et al. *An IL-1 receptor antagonist blocks a morphine-induced attenuation of locomotor recovery after spinal cord injury*. Brain Behav Immun., 2011; 25(2):349-59.
19. Keirstead H.S. et al. *Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury*. The Journal of Neuroscience, 2005; 25(19):4694-705.
20. Lebkowski J. *GRNOPCI: the world's first embryonic stem cell-derived therapy*. Interview with Jane Lebkowski. The Journal of Regenerative Medicine, 2011; 6(6 Suppl):11-3.
21. Michael G. et al. *Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the surgical timing in acute spinal cord injury Study (STASCIS)*. On www.plosone.org, 2012; 7(2).
22. Michael G. Fehlings, Alexander R. Vaccaro et al. *Essentials of spinal cord injury: basic research to clinical practice*. Theme Medical Publishers, 2013.
23. Mona Bains, Edward D. Hall. *Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury*. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease, 2012;1822(5):675-684.
24. Ross M. Okamura, Jane Lebkowski, et al. *Immunological properties of human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cells*. Journal of Neuroimmunology, 2007; 192(1-2):134-144.
25. Shanmuganathan K., Gullapalli R.P., Zhuo J., Mirvis S. E. *Diffusion tensor MR imaging in cervical spine trauma*. American journal of neuroradiology, 2008;29(4):655-9.
26. Wayne M. Clark, J. Samantha Hazel et al. *Lazaroids: CNS pharmacology and current research*. Drugs, 1995;50(6):971-83.
27. Woller S.A., Hook M.A. *Opioid administration following spinal cord injury: Implications for pain and locomotor recovery*. Experimental Neurology. 2013; 15: 091-5.
28. Winkler et al. *An L-type calcium channel blocker, nimodipine influences trauma induced spinal cord conduction and axonal injury in the rat*. Acta Neurochirurgica Supplements, 2003; 86:425-432.
29. Yang M.L. et al. *Efficacy and safety of lithium carbonate treatment of chronic spinal cord injuries: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial*. Spinal Cord. 2012;50(2):141-6
30. Zeidman S.M., Ling G.S., Ducker T.B., Ellenbogen R.G. *Clinical applications of pharmacologic therapies for spinal cord injury*. Journal Spinal Disorders. 1996; 9(5):367-80.
31. Zörner B., Schwab M.E. *Anti-Nogo on the go: from animal models to a clinical trial*. Annals of New York Academy of Sciences. 2010; 1: 22-3.

APLICAREA METODEI DE ALGOMETRIE ÎN PRACTICA NEUROLOGICĂ (Repere bibliografice)

Grosu Oxana

Cercetător științific, laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

nicolenco.oxana@gmail.com, tel: 079562814.

Rezumat

Algometria de presiune este o metodă validată, ușor de efectuat, ce încearcă să măsoare percepția senzației de durere cu ajutorul unui dispozitiv numit algometru. Această metodă este recent introdusă în practica neurologică fiind implementată pentru măsurarea senzației de durere la pacienții cu fibromialgie, cefalee cronică, migrenă, scleroză multiplă, disfuncție temporomandibulară, durere lombară, neuropatii și altele. Utilitatea pe termen lung urmează a fi studiată pe un număr mai mare de populație.

Cuvinte-cheie: algometria de presiune, măsurarea senzației de durere, pragurile de durere, praguri de toleranță

Summary: The algometry in the neurological practice: Theoretical review

Pressure algometry is a validated, easy to perform method which tries to objectively measure the pain perception with an instrument named - algometer. These method was recently been used in the neurologic practice for the evaluation of pain sensation in the fibromyalgia, chronic headache, migraine, multiple sclerosis, temporomandibular dysfunction, low back pain and neuropathies patients. The long term utility of the method need to be further investigated on the larger population.

Keywords: Pressure algometry, measure the pain perception, pain pressure thresholds, pain tolerance thresholds

Резюме: Применение алгометрии в неврологической практике: Обзор литературы

Тензоалгометрия (механическая алгометрия) это новый, хорошо проверенный метод исследования боли, используя инструмент под названием алгометр. Метод недавно был внедрен в неврологическую практику для исследования боли у больных с фибромиалгией, хронической головной болью, мигренью, рассеянным склерозом, синдромом височно-нижнечелюстного сустава, болью в спине, невралгиями и др. Для будущего применения этого метода нужны более широкие исследования.

Ключевые слова: механическая алгометрия, исследования боли, болевые пороги, пороги толерантности к боли

Introducere. Algometria este metoda de măsurare a senzației dureroase cu ajutorul unui dispozitiv numit algometru. Această metodă este esențială pentru diagnosticul și monitorizarea sindroamelor algice în practica neurologică. În ultimii ani tehnici avansate au fost dezvoltate pentru inducția și măsurarea durerii. Diferite tipuri de durere (termică, electrică, chimică și mecanică) sunt evaluate dintre care sensibilitatea dureroasă mecanică este cel mai frecvent utilizată în cercetare [1].

Libman în 1934 a fost primul care a prezentat rezultatele examinării percepției durerii produsă prin presiunea cu degetul mare asupra procesului stiloid. Perner în 1941 a introdus măsurarea toleranței la durerea produsă prin apăsarea cu degetul mare demonstrată pe o scală gradată, iar Magora în 1992 a introdus algometrele electronice [2]. Fisher a fost printre primii care a dezvoltat măsurarea percepției senzației dureroase cu ajutorul algometriei de presiune. A definit principalele repere fiziologice utilizate și până în prezent în măsurarea senzației de durere: pragurile de

durere și toleranța la durere. Pragul de percepere a durerii este definit ca nivelul la care presiunea nedureroasă se transformă în senzație dureroasă și pragul de toleranță la durere este nivelul cel mai crescut de durere pe care subiectul poate să-l tolereze. Pragul de durere (PD) este punctul unde totalitatea presiunii aplicate produce o schimbare a senzației de la presiune la durere [3]. Fisher a investigat sensibilitatea la presiune și pragul de toleranță la durere a mai multor mușchi scheletali și a demonstrat sensibilitate crescută (prag de durere scăzut) a mușchilor la bărbați comparativ cu femeile, cât și sensibilitate diferită la diferite grupe de mușchi. De asemenea durerea produsă de presiune mai mare de 3 kg/cm² el o considera caracteristica unui țesut afectat, iar diferența dintre părțile corpului mai mare de 2 kg/cm² este dovada unei patologii în limitele țesutului dat [4].

Pe parcursul ultimilor 25 de ani algometria a devenit pe larg utilizată în cercetare și clinică fiind un instrument validat pentru evaluarea și cuantificarea senzației dureroase [5]. Algometria de presi-

une este metoda preferențială de evaluare a pragurilor de percepție a durerii în multe patologii inclusiv: fibromialgia, sindroame algice cronice, disfuncția temporo-mandibulară, diabet zaharat, schizofrenie, scleroză multiplă, sindromul oboselii cronice, durere lombară, durere abdominală și pelviană cronică, durere postoperatorie, cefalee cronică tip tensional, migrena [6]. Metoda este utilă în evaluarea efectului tratamentului aplicat: terapia manuală, kinetoterapia, administrarea medicamentelor analgetice, stimularea electrică transcraniană [7]. Unele studii au determinat că algometria de presiune este utilă în diferențierea punctelor trigger prezente în multe patologii musculo-scheletale cronice și chiar la subiecții sănătoși [4, 8, 9]. De asemenea algometria a fost utilizată pentru a măsura sensibilitatea dureroasă asociată cu unele patologii inflamatorii, durerii musculare după efort fizic exagerat [4, 10]. Algometria a fost utilizată și la studii cu inducerea durerii musculare experimentale pentru a măsura efectul exercițiilor fizice sau diferitor metode de tratament (dexametazon, ultrasunet, laser) [11].

Algometria de presiune a fost introdusă în practica clinică în scopul diagnosticului patologiilor neuromusculare care sunt cunoscute a fi asociate cu hiperalgezie mecanică, adică creșterea sensibilității la presiune. Sunt două căi de a examina sensibilitatea la presiune: palpația manuală sau cu algometru [12, 13]. Evaluarea cu ajutorul algometrului este mai obiectivă, eliminând subiectivismul persoanei examinate și indecizia referitor la nivelul durerii. Hiperalgezia mecanică este asociată cu prezența punctelor trigger la palpația cărora durerea se reproduce. Datorită prezenței punctelor trigger sensibilitatea variază în aceeași zonă a corpului, iar efectuarea mai multor măsurări asupra zonelor dureroase locale este foarte laborios și necesită timp. Aceste puncte trigger pot fi foarte bine depistate cu ajutorul palpației manuale, dar palpația manuală nu poate măsura gradul de modificare a senzației de durere în aceste puncte și atunci în ajutor vine algometria de presiune ce permite cuantificarea obiectivă a durerii. Totuși algometria nu este un instrument de diagnostic validat pentru a diferenția afecțiunile țesuturilor moi de alte patologii deoarece sunt unii factori (prolaps de disc, luxații ale articulațiilor, fracturi osoase) ce pot crește sensibilitatea locală a țesuturilor moi și modifica tabloul algometric [13].

Algometria de presiune a fost propusă în practica clinică datorită faptului că posedă coeficient de corelație cu alte metode utilizate anterior foarte bun, totuși acest coeficient are sensibilitate scăzută la modificări de sistem sau deteriorare datorită utilizării repetate. Acest coeficient variază între 0.43 și 0.94 pentru populația de pacienți și puțin mai bine pentru subiecții

sănătoși [1]. Variațiile mari dintre acești coeficienți la diferite studii pot depinde de mai mulți factori cum ar fi locuri de aplicare diferite, numărul mic al populațiilor cercetate cât și experiența examinerilor. Au fost efectuate studii unde au fost analizate eroarea între examineri, coeficientul de reproducere și variație al procedurii cu rezultate pozitive [1, 14].

Studii de evaluare a exactității examinării algometrice a fost efectuat atât asupra diferitor grupe de mușchi, cât și la măsurarea repetată peste același mușchi, dar cu diferite paterne de repetare: 10-50 aplicări repetate, trialuri la fiecare 45 min, trialuri la 1 oră cât și trialuri la 1 săptămână [9, 15, 16]. Fisher și col. au studiat 10 mușchi diferiți la 50 subiecți utilizând algometrul non-electronic și a recomandat o rată de aplicare a presiunii de 1 kg/cm²/s, iar Jensen și col. a propus utilizarea unei rate standardizate de aplicare a compresiei din care motiv unii autori au utilizat algometre electronice pentru a standardiza rata de aplicare [4, 8, 9, 16, 17].

Algometria de presiune este considerată o măsurare obiectivă. Deși, este o măsurare cantitativă ea poate fi alterată de subiectivismul pacientului în raportarea durerii și poate fi influențată subconștient de examiner în timpul aplicării presiunii, deci randomizarea este necesară și atenție la interpretarea rezultatelor în practica clinică.

Procedul de examinare: Sunt utilizate diferite metode și locuri de aplicare. Cel mai frecvent este recomandat ca pacientul să se afle într-o cameră cu temperatură confortabilă, în poziție relaxată, femeile sunt examinate în faza foliculară a ciclului menstrual. Toți subiecții referiți pentru examinare sunt rugați să nu administreze substanțe analgetice, alcool, cafea, să nu fumeze ultimele 12-24 de ore, să evite efortul fizic și procedurile de terapie fizică. Punctele de aplicație sunt selectate conform necesităților de studiu ce pot include mușchi, fascii, trunchiuri nervoase, repere osoase. Toate punctele sunt prealabil palpate manual, unii autori recomandă marcarea locului viitoare aplicații. De obicei este utilizat un algometru manual sau staționar ce se aplică cu o singură mână și are un arc, deși în ultimul timp au fost introduse și modele mai sofisticate cu manșon sau manșetă pneumatică. Presiunea maximală pe care o suportă este 10 N, unele pot fi conectate la computer și deci au transmiterea continuă a datelor. Algometrul de presiune este aplicat perpendicular suprafeței pielii și presiunea este gradată cu o rată constantă. Ratele de aplicare a presiunii variază de la 0.05 la 20 N/sec [17]. Pragurile mai ridicate au fost determinate la rate de aplicare a presiunii mai crescute. În mod ideal compresivitatea trebuie efectuată atât de lent ca să-i permită persoanei examinate să reacționeze când simte durerea. Când

subiectul raportează durere compresivă ulterioară trebuie oprită. Aplicarea graduală a presiunii pe un sector de piele și mușchi este detectat de forța de deplasare a unui transductor în interiorul algometrului. Dezvoltarea progresivă a presiunii produsă de aplicarea capului algometrului este rezultatul deplasării suprafeței pielii [9]. Pragurile de durere măsurate cu probă de 1.6 mm în diametru sau mai largi reflectă sensibilitatea țesuturilor profunde pe când anestezia pielii poate fi măsurată cu probe mai mici. Cea mai utilizată suprafață a probelor este de 0.5 sau 1 cm. Rolke și col. au efectuat un studiu de comparare a modelelor de mână cu arc, electronic și nu au determinat diferențe statistic semnificative dacă sunt utilizate pentru scopuri clinice [18]. Marea majoritate a algometrelor sunt manuale și stimulul este aplicat cu un pendul bont și nu ascutit pentru a minimiza acțiunea nociceptivă aplicată asupra pielii [3]. Senzația de durere indusă este datorată excitării terminațiilor polimodale activate de presiune transmisă către țesutul muscular prin piele și țesutul adipos [19]. Nociceptorii cutanați nu sunt activați de presiunea exercitată asupra țesuturilor musculare adânci. Sensibilitatea la presiune a țesuturilor moi este denumită valoarea inferioară ce cauzează durere [4]. Factorii care pot influența sensibilitatea sunt: sexul, patologii musculo-scheletale, alte tipuri de durere, patologii psihiatrice. Sunt enumerați câțiva factori care pot influența rezultatele algometrie printre ele: sensibilitatea pielii, diferența dintre timpul de reacție între diferiți examinatori, cât și expectanța examinatorului sau examinatului [8]. Factorii pot fi clasificați în externi: dimensiunea probei algometrului, abilitatea examinatorului sau intrinseci: caracteristica anatomică a țesutului și caracteristicile geometrice a locului de aplicare. Pragurile de durere prezintă variații largi la subiecții sănătoși [18, 20]. Nu sunt determinate anumite valori prag după care poate fi considerată patologie. Sensibilitatea variază în diferite porțiuni ale aceleiași regiuni ale corpului în subiecții sănătoși dar studiile nu au depistat diferențe între partea dreaptă și stângă în aceleiași regiuni [21]. Deci, partea sănătoasă poate fi considerată de referință în patologii unilaterale. Țesutul adipos și încordarea musculară (efortul fizic) pot influența pragurile de durere deoarece ambele participă la transmiterea în profunzime a presiunii aplicate extern. Țesutul adipos redus poate distribui presiunea aplicată în așa mod ca presiunea și deformația care ajunge la mușchi să fie redusă [22]. Un mușchi încordat poate afecta presiunea transmisă către nociceptorii musculari, în algometria de presiune încordarea musculară este definită ca partea dreaptă a curbei de presiune. Clinic încordarea musculară a fost asociată cu hiperalgezia musculară pe când s-a deter-

minat că mușchii pericranieni sunt mai încordați la pacienții cu cefalee cronică tip tensional comparativ cu sănătoșii [23]. La moment nu este cunoscut care țesut este primar compresat pentru excitarea nociceptorilor în timpul stimulării de presiune. Caracteristicile mecanice ale țesuturilor umane sunt complexe, dependente de vârstă, sex cât și locul de stimulare. Țesutul uman superficial este neomogen, anizotrop și material cu multe straturi caracteristicile mecanice ale căruia poate fi descrisă printr-o relație non-lineară între greutate și deformație și este de obicei stresată anterior (supusă unui stres continuu) [24].

Studii anterioare referitor la relația dintre durere ca răspuns la presiune externă și obezitate prezintă rezultate inconsistente. Studii clinice au demonstrat că pragurile de durere la persoanele obeze sunt mai înalte decât la cei cu greutate obișnuită [25]. Alte studii din contra au demonstrat că persoanele obeze și șoarecii Zucker (model de sindrom metabolic) sunt mai sensibili la stimuli dureroși decât subiecții cu greutate normală [26]. Obezitatea la oameni și majoritatea animalelor depinde nu de greutatea corporală ci de cantitatea de țesut adipos. Durerea provocată de presiune este dependentă de excitarea mecanică a nociceptorilor musculari și potențial poate fi afectată de factori care influențează distribuția mecanică printre straturile țesuturilor. Totuși datele precedente contradictorii despre obezitate și pragurile de durere pot fi determinate de diferența de factori anatomici [27].

În studii anterioare pragurile de durere au fost determinate a fi crescute în timpul și imediat după contracție izometrică [9]. Alte studii au prezentat influența inhibitorie a contracției izometrice asupra percepției cutanate a durerii [28]. Pentru a explica acest fenomen a fost propus mecanismul central de modulare bazat pe aferențele proprioceptive de asemenea un mecanism de inhibiție aferentă de la fibrele senzoriale ce inervează articulațiile, mușchii și pielea ce sunt activate în timpul contracției musculare poate fi o explicație adițională a diferenței în sensibilitatea de presiune la durere [28]. La durerea indusă de presiune rolul fasciei musculare a fost evocat, iar importanța țesutului conjunctiv a fost evaluat într-un model de durere cronică lombară. În sumar rezultatele arată că pragurile de durere sunt ridicate și cea mai mare tensiune este exercitată asupra mușchiului mai încordat decât asupra celui relaxat. Rezultatele studiului arată că presiunea distribuită asupra mușchiului în timpul algometriei este semnificativ influențată de încordarea musculară și mai puțin de grosimea țesutului adipos [29].

Evaluarea percepției senzației de durere în practica neurologică

Sensibilitatea este determinată și studiată prin di-

ferite metode din timpurile lui Hipocrate. Pe parcursul anilor, odată cu dezvoltarea tendințelor de luptă contra durerii accent mai mare se aplică asupra evaluării și în special cuantificării percepției și toleranței senzației dureroase. Au fost pe larg investigate mai multe tipuri de examinare a senzației dureroase dar mai bine poate fi cuantificată senzația de percepție a senzației de presiune.

Algometria de presiune în practica neurologică a fost împrumutată de la specialiștii în terapie manuală și medicină sportivă unde era pe larg utilizată pentru a măsura senzația dureroasă înainte și după procedeele efectuate sau exercițiile fizice [30]. Inițial a fost utilizată la pacienții cu fibromialgie care sunt preponderent femei. La acești pacienți conform criteriilor de diagnostic sunt obligatoriu prezente puncte dureroase în anumite locuri de aplicare. Pentru cercetători doar numărul acestor puncte dureroase a devenit insuficient și au decis să cuantifice senzația dureroasă prin aplicarea unei anumite presiuni asupra acestor puncte. A fost elaborat un algoritm de gradare a senzației dureroase la palparea manuală la acești pacienți dar s-a dovedit puțin specific și profund dependent de abilitățile practice ale examinatorului. Astfel o metodă ce ar putea evalua obiectiv senzația de durere a devenit necesară. În urma studiilor efectuate s-a determinat că pacienții cu fibromialgie au prezentat praguri de durere scăzute versus cei cu durere de spate și control. După exercițiile fizice pragurile de durere au scăzut la cei cu fibromialgie și, au crescut la cei cu durere de spate și control [31]. De asemenea s-au lansat studii cu evaluarea pragurilor de durere în diferite grupe de mușchi și la efort fizic.

Un studiu efectuat de Andersen și col. (2010) unde a fost evaluată sensibilitatea mușchiului trapez în 14 puncte de aplicație a determinat că în 29% punctele trigger nu au corespuns cu zonele de praguri de durere joase și exercițiul fizic de scurtă durată nu a modificat pragurile [32]. În timpul efortului fizic are loc acumularea substanțelor chimice (lactat, glutamat) care sensibilizează nociceptorii și pot determina scăderea pragurilor de durere. Totuși, efort de intensitate ridicată și contracție musculară izometrică au demonstrat hipotalgezie cu creșterea pragului de durere și creșterea toleranței la durere în timpul și după efortul fizic [31]. Modificarea în sensibilitatea musculară a sugerat că poate influența încordarea mușchiului, încordare musculară pronunțată a fost determinată și la pacienții cu cefalee cronică [23]. Studiul dat a demonstrat că sensibilitatea la presiune și încordarea musculară este neuniformă în partea superioară a mușchiului trapez și această distribuție nu se modifică semnificativ la efort fizic [33]. Repartizarea neuniformă a pragurilor de durere pe parcursul mușchiului trapez corespunde

cu datele lui Ge și col. [34] care au raportat distribuție heterogenă a rezultatelor algometriei de presiune în mușchiul infraspinat, iar Baker și col. în mușchiul cuadriceps [35]. Aceasta poate fi explicată prin mai multe ipoteze: densitatea nociceptorilor, eficiența presiunii exercitate în activarea nociceptorilor (distribuirea presiunii în țesuturi), de asemenea punctele trigger latente (asimptomatice) care au fost determinate la 54% femei și 45% bărbați asimptomatici [36]. În acest studiu efortul fizic nu a modificat pragurile de durere ce contravine studiilor efectuate anterior unde pragurile au crescut după exerciții fizice [20]. Koltyn și col. au demonstrat corelația de sex al hipoalgeziei induse de efort [31]. De asemenea algometria repetată, teoretic, ar fi putut sensibiliza mușchiul și masca efectul hipoalgeziei, deși, alte studii nu au demonstrat diferențe semnificative ale pragurilor de durere și nici hiperalgezie la stimularea pressorie repetată [20].

Algometria a fost utilizată la pacienții cu cefalee în special, la cei cu cefalee tip tensional. Din cauza implicării mușchilor pericranieni cu ajutorul diferitor metode a fost determinată creșterea sensibilității pericraniene la acești pacienți. Un studiu a demonstrat praguri de durere scăzute a mușchilor și pielii în regiunea cefalică dar nu și în regiunea extracefalică (membrului inferior) la pacienții cu cefalee tensională cronică comparativ cu sănătoșii [23]. Creșterea încordării musculare și scăderea pragurilor mecanice de durere a mușchilor în regiunea cefalică este frecventă la pacienții cu cefalee tip tensional [15]. Stimuli nociceptivi repetitivi și persistenți de la țesuturile pericraniene poate sensibiliza SNC și poate fi responsabil de cronicizarea cefalee [37]. Praguri de durere joase extracefalice au fost evidențiate la tendonul lui Ahile, la deget la pacienții cu cefalee tip tensional cronică cât și scoruri ridicate pe scala VAS la stimularea electrică a nervului sural [38]. Langemark și col. au studiat pragurile de durere la stimulare termică și au demonstrat praguri joase la stimulare cu cald și ridicate pentru rece la pacienții cu cefalee tip tensional cronică comparativ cu sănătoșii în ambele membre superioare și regiunea temporală [38]. Studii anterioare au arătat creșterea sensibilității la durere în regiunea extracefalică. Este discutat dacă creșterea sensibilității la pacienții cu cefalee cronică tip tensional este cauzată de sensibilizarea centrală sau periferică. Creșterea sensibilității mușchilor pericranieni este datorată eliberării mediatorilor de inflamație ce rezultă în excitarea și sensibilizarea aferențelor senzitive periferice. Un studiu efectuat recent (Mense, 2003, 2004) care a demonstrat că la injectarea unei mixturi de bradikinină, serotonină, histamină și prostaglandină E în mușchiul trapez pacienții cu cefalee tip tensional episodică au dezvoltat mai multă du-

rere decât subiecții sănătoși [19]. Pe când alte studii sugerează sensitizarea centrală la pacienții cu cefalee cronică tip tensional [39]. Această dilemă ar putea fi elucidată cu ajutorul unei metode standardizate, validate ce ar permite evaluarea obiectivă a nivelului de durere cum este algometria de presiune cu utilizarea algometrului electronic.

Studii de evaluare a percepției senzației de durere au fost efectuate și la copiii cu cefalee tip tensional, ce au prezentat praguri de percepție alterate comparativ cu copiii fără cefalee prezentând mai des durere și, în alte localizări decât copiii fără cefalee, dar mai puțin decât cei cu migrenă [40]. Totuși copiii cu cefalee nu demonstrează semne obiective de sensibilitate crescută a durerii la palpație musculară comparativ cu copiii fără cefalee. Migrena cauzează încordare musculară localizată (pericraniană) dar nu generalizată ceea ce corelează cu studii la adulți și suportă teoriile de sensitizare a sistemului trigemino-vascular la migrenoși [41]. În studiul efectuat de Metsahonkala (2006) nu s-a determinat creșterea sensibilității musculare la copiii cu cefalee tip tensional episodic, la adulți s-a determinat încordare pericraniană musculară și scăderea pragurilor de durere de presiune, de asemenea nu s-a determinat o corelație dintre durata de la ultimul episod de cefalee și sensibilitatea la durere [40].

Studierea percepției senzației dureroase în populația pacienților migrenoși este foarte contradictorie și nu a utilizat algometrie decât în studii unice. Recent se prezintă un interes deosebit pentru mecanismele patofiziologice ale migrenei fiind demonstrat că hiperexcitabilitatea căilor nociceptive are un rol important în procesul de sensitizarea centrală și periferică care cauzează creșterea sensibilității musculare la pacienții cu cefalee tip tensional și alodinie cutanată la pacienții cu migrenă [41]. Aceste manifestări ale proceselor de sensitizare se translează în practică prin creșterea sensibilității la durere adică scăderea pragului la durere. Pragul de durere scăzut este un semn de alodinie sau hiperalgezie. Studii anterioare au determinat praguri de durere scăzute la pacienții cu cefalee cronică tip tensional [23]. Modificarea pragurilor de durere în regiunea cefalică și/sau extracefalică (hiperalgezia sau alodinia) sunt demonstrate în anumite tipuri de cefalee în special pentru cefalee severă ca migrena și cefalee tip tensional [42]. Un mecanism pentru hiperalgezia extracefalică ar putea fi hiperexcitabilitatea de-a lungul căilor trigeminale sau deficiența temporală a sistemului de inhibiție a durerii discutată de Burstein și col. [41]. În acest studiu se descriu praguri de durere normale în absența cefaleei migrenoase și scăzute în timpul accesului migrenos acompaniat de alodinie atât în regiunea cefalică, cât și extra cefalică. Praguri de durere scăzute au fost de-

pistate la pacienții cu migrenă cronică utilizând evaluarea senzorie cantitativă și Semmes-Weinstein monofilamente [43]. Domingues și col. au efectuat un studiu cu utilizarea testului cu rece unde raportează lipsa diferențelor în percepția senzației dureroase dintre control și migrenoși, cât și dintre migrenă cu aură și fără aură [44]. Sensitizarea centrală și periferică a căilor de transmitere a durerii pare să fie implicat în cefalee, atât migrenă, cât și cefalee tip tensional. La migrenoși sensitizarea centrală a sistemului trigemino-vascular este evocată fiind responsabilă de creșterea sensibilității la durere, în special, în regiunea cefalică pe când la pacienții cu cefalee tip tensional, pare să fie crescută sensibilitatea la durere de presiune și alte tipuri de durere în regiunea extracefalică. Adulții cu cefalee cronică tip tensional demonstrează sensibilitate interictală crescută pentru reg. extracefalică pentru durere palpatorie cât și de căldură electrică [39]. Pragurile de durere au fost considerabil reduse la pacienții cu cefalee tip tensional episodică și cronică comparativ cu controlul la nivelul mușchilor frontal și trapezius deasemenea la pacienții cu migrenă la nivelul mușchiului frontal comparativ cu controlul. Mecanismele de sensitizare pot explica trecerea de la cefalee episodică către cronică [45].

Printre factorii care pot modifica percepția senzației de durere și, respectiv, rezultatele algometrie este apartenența de sex. Studii experimentale și epidemiologice au raportat diferențe în perceperea durerii între femei și bărbați [16]. La femei fluctuația hormonilor sexuali în timpul ciclului menstrual afectează acest răspuns [46]. De exemplu femeile cu durere cronică raportează mai multă durere în faza foliculară și premenstruală decât în faza ovulatorie [47]. Deși, alte studii nu au determinat diferențe a percepției durerii în diferite faze ale ciclului menstrual [48, 49]. Studiu recent efectuat de Teepker (2011) a evaluat influența contraceptivelor orale asupra percepției durerii la femeile ce suferă de migrenă utilizând evaluarea cu ajutorul algometriei de presiune ce a demonstrat modificarea pragurilor de durere pe parcursul ciclului menstrual [50]. Studii anterioare au demonstrat că la pacientele cu disfuncție temporomandibulară pragul de percepție a durerii rămâne constant pe parcursul ciclului menstrual la cele ce administrează contraceptive orale combinate comparativ cu cele ce nu administrează, deși, alte studii au demonstrat că la pacienții cu disfuncție temporomandibulară administrarea contraceptivelor orale este asociată cu praguri de percepție a durerii crescute [51].

Un studiu efectuat de Fernandes-de-las-Penas (2009) a evaluat sensibilitatea pe traiectul nervilor la migrenoși și este unul dintre studiile ce au utilizat algometria de presiune la pacienții cu migrenă

în locul metodelor anterioare (testarea cu rece, cald, stimularea electrică, palpația manuală, EMG, blink reflex, potențiale trigeminale) [52]. Au fost examinate pragurile de durere pe nervul supraorbital și nervii median, radial și ulnar la 20 de pacienți cu migrenă strict unilaterală și 20 sănătoși. S-a determinat sensibilitate mecanică la V1 de partea simptomatică, corporal sensibilitate crescută bilateral, simetric – ceea ce ar putea sugera hiperexcitabilitate crescută a SNC la pacienții cu migrenă unilaterală. Hiperexcitabilitatea căilor de durere din SNC, adică sensitizare centrală este un fenomen crucial în patofiziologia migrenei ce atrage atenția multor cercetători în domeniu [41]. Sensitivizarea centrală se manifestă prin creșterea sensibilității musculare la palpație manuală și creșterea sensibilității la algometria de presiune. Unele studii au determinat creșterea sensibilității pericraniene la pacienții migrenoși în timpul accesului de cefalee și interictal pe când alte studii nu au determinat acest lucru [17]. Creșterea sensibilității de presiune cu praguri mai joase au fost determinate la pacienții cu cefalee tip tensional dar nu la migrenă [23]. Cefalic și extracefalic alodinia cutanată ce este corelația clinică a sensitizării centrale a fost observată în timpul accesului de migrenă [53]. Pentru regiunea cefalică prezintă sensibilitate crescută pe partea simptomatică atât la palpație manuală, cât și algometrie de presiune [52]. Burstein și col. au propus că hiperalgezia și alodinia descoperită în timpul migrenei să fie considerată rezultatul clinic al sensitizării centrale ce afectează neuronii de ordinul doi a nucleilor trigeminali și neuronilor de ordinul trei din talamus [41]. Un alt aspect important în cercetarea pacienților cu cefalee este procesul de cronicizare. În studierea acestor procese progres remarcabil a fost obținut cu ajutorul testelor de evaluare a sensibilității inclusiv algometria de presiune. Un studiu recent efectuat de Grossi (2011) a evaluat pragurile de durere cu ajutorul algometriei de presiune la pacienții cu migrenă cronică comparativ cu pacienții cu migrenă episodică [54]. A fost aplicată algometria de presiune asupra mușchilor: frontalis, temporalis, maseter, trapezius și sternocondomastoidian. Studii anterioare cu utilizarea testelor senzorii cantitative sugerează că pragul de durere este scăzut la pacienții cu migrenă cronică comparativ cu migrenă episodică și control [43]. În acest studiu Grossi și col., au determinat diferențe semnificative între migrena cronică și migrena episodică comparativ cu subiecții de control, dar nu au determinat diferențe între migrena cronică comparativ cu migrena episodică autoarea concluzionând că aceste date corelează cu studii anterioare care sugerează că valorile pragurilor de durere pot interfera în procesele biologice ce se produc la migrenoși, fiind un marker al prezenței

migrenei, dar nu al frecvenței acceselor de cefalee, adică nu este un marker al procesului de cronicizare [54]. De asemenea un studiu mare, populațional unde sensitizarea centrală a fost evaluată cu ajutorul unui chestionar structurat, s-a determinat că alodinia cutanată este mai frecventă la pacienții cu migrenă cronică comparativ cu pacienții cu migrenă episodică, ceea ce reflectă procesul de cronicizare [55].

Discuții: Evaluarea percepției senzației dureroase a fost pe larg utilizată în practica medicală utilizând diferite metode: monofilamente, testarea cantitativă senzorie, EMG, palpația manuală a punctelor trigger. În încercarea de măsurare a senzației dureroase au fost dezvoltate mai multe metode, chestionare, scale gradate, proceduri standardizate. A fost introdusă metoda de algometrie care a prezentat diferite variații și inițial a fost parte componentă a testării cantitative senzorii ca apoi să se divizeze odată cu dezvoltarea algometrelor manuale. Astfel, senzația de durere a fost evaluată prin mai multe metode, inclusiv, algometria cu manșetă, algometria de presiune cutanată sau bucală cât și algometria cu stimulare electrică, stimularea electrică a pulpei dentare, stimulare electrocutanată a brațului, presiune aplicată asupra degetului, testul la rece, presiunii ischemice cu manșonul, donarea de sânge/ venopuncției, ischemia antebrațului și testul la rece aplicat pe mână, reflexul nociceptiv trigeminal (blink reflex), reflexul nociceptiv flexor [1, 16, 45, 56].

Un studiu comparativ dintre metodele de EMG, algometria de presiune și palpația manuală în aprecierea percepției senzației de durere la pacienții cu cefalee cronică a prezentat că algometria de presiune demonstrează rezultate echivalente cu EMG și net superioare palpației manuale și pe larg poate fi utilizată în practica neurologică pentru cuantificarea durerii [45].

Algometria de presiune se dezvoltă în continuu astfel sunt expuse modele noi de algometre cu conexiune la computerul personal sau modele de autoalgometrie unde pacientul singur gradează aplicarea presiunii pentru a exclude influența examinatorului. S-a determinat că rata de aplicare a presiunii poate influența rezultatele algometrie, astfel pragurile mai ridicate au fost determinate la rate de aplicare a presiunii mai crescute, deci dacă examinatorul aplică presiunea mai repede decât pacientul poate să perceapă și să răspundă atunci rezultatele sunt deviate de la realitate. În mod ideal compresiunea trebuie efectuată atât de lent ca să-i permită persoanei examinate să reacționeze când simte durerea. Deși, este o măsurare cantitativă, ea poate fi alterată de subiectivismul pacientului în raportarea durerii și, poate fi influențată subconștient de examinator în timpul aplicării presiunii deci, randomizarea este

necesară și, atenție la interpretarea rezultatelor în practica clinică [1].

Concluzii:

- Algometria de presiune este o metodă validă, recent implementată în practica neurologică, ce prezintă rezultate obiective în cuantificarea senzației dureroase.

- Această metodă necesită studii ulterioare cu examinarea unor grupe mai mari de pacienți, utilizarea randomizării și orbirii examinatorului, antrenarea prealabilă a examinatorului.

- Sunt date validate ale algometriei de presiune la pacienții cu sindroame algice în multe patologii neurologice, dar mai sunt condiții și situații particulare ce ar putea beneficia de rezultatele obținute de la algometria de presiune inclusiv, evaluarea multor metode de tratament aplicate în durerea cronică tot mai frecvent în ultimul timp cum ar fi stimularea electrică transcraniană, stimularea magnetică transcraniană, terapia cu toxina botulinică etc.

- Rezultatele algometriei de presiune sunt comparabile cu datele evaluărilor senzației dureroase obținute prin alte metode: electromiografie, testare senzitivă cantitativă, potențiale somato-senzoriale.

Bibliografie

1. Ylinen J. *Pressure algometry*. Australian Journal of Physiotherapy. 2007;53:207.
2. Shochina M., Vatine J.J., Mahler Y., Gonen B., Magora A. *Diagnostic value of computer analysis of multi-peaked EMG spikes*. Electromyography and clinical neurophysiology. 1992;32(3):113-7. Epub 1992/03/01.
3. Greenspan J.D., McGillis S.L. *Stimulus features relevant to the perception of sharpness and mechanically evoked cutaneous pain*. Somatosensory & motor research. 1991;8(2):137-47.
4. Fischer A.A. *Pressure algometry over normal muscles*. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. Pain. 1987; 30(1):115-26. Epub 1987/07/01.
5. Itoh K., Katsumi Y., Kitakoji H. *Trigger point acupuncture treatment of chronic low back pain in elderly patients-a blinded RCT*. Acupuncture in medicine: journal of the British Medical Acupuncture Society. 2004;22(4):170-7. Epub 2005/01/05.
6. Nie H., Arendt-Nielsen L., Madeleine P., Graven-Nielsen T. *Enhanced temporal summation of pressure pain in the trapezius muscle after delayed onset muscle soreness*. Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale. 2006;170(2):182-90. Epub 2005/12/06.
7. Chen C.C., Johnson M.I. *An investigation into the effects of frequency-modulated transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on experimentally-induced pressure pain in healthy human participants*. The journal of pain: official journal of the American Pain Society. 2009; 10(10):1029-37. Epub 2009/10/06.
8. Ohrbach R., Crow H., Kamer A. *Examiner expectancy effects in the measurement of pressure pain thresholds*. Pain. 1998; 74(2-3):163-70. Epub 1998/03/31.
9. Kosek E., Ekholm J., Nordemar R. *A comparison of pressure pain thresholds in different tissues and body regions*. Long-term reliability of pressure algometry in healthy volunteers. Scandinavian journal of rehabilitation medicine. 1993;25(3):117-24. Epub 1993/09/01.
10. Hasson S., Mundorf R., Barnes W., Williams J., Fujii M. *Effect of pulsed ultrasound versus placebo on muscle soreness perception and muscular performance*. Scandinavian journal of rehabilitation medicine. 1990; 22(4):199-205. Epub 1990/01/01.
11. Newham D.J., Cady E.B. *A 31P study of fatigue and metabolism in human skeletal muscle with voluntary, intermittent contractions at different forces*. NMR in biomedicine. 1990;3(5):211-9. Epub 1990/10/01.
12. Offenbacher M., Stucki G. *Physical therapy in the treatment of fibromyalgia*. Scandinavian journal of rheumatology Supplement. 2000;113:78-85. Epub 2000/10/12.
13. Defrin R., Ronat A., Ravid A., Peretz C. *Spatial summation of pressure pain: effect of body region*. Pain. 2003;106(3):471-80. Epub 2003/12/09.
14. Smidt N., van der Windt D.A., Assendelft W.J., Moiruts A.J., Deville W.L., de Winter A.F., et al. *Interobserver reproducibility of the assessment of severity of complaints, grip strength, and pressure pain threshold in patients with lateral epicondylitis*. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2002; 83(8):1145-50. Epub 2002/08/06.
15. Jensen M.P., Karoly P., Braver S. *The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods*. Pain. 1986;27(1):117-26. Epub 1986/10/01.
16. Brennum J., Kjeldsen M., Jensen K., Jensen T.S. *Measurements of human pressure-pain thresholds on fingers and toes*. Pain. 1989; 38(2):211-7. Epub 1989/08/01.
17. Jensen K., Andersen H.O., Olesen J., Lindblom U. *Pressure-pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer*. Pain. 1986; 25(3):313-23.
18. Treede R.D., Rolke R., Andrews K., et al. *Pain elicited by blunt pressure: neurobiological basis and clinical relevance*. Pain. 2002;98:235-40.
19. Graven-Nielsen T., Mense S. *The peripheral apparatus of muscle pain: evidence from animal and human studies*. Clin J Pain. 2001; 17(1):2-10. Epub 2001/04/06.
20. Persson A.L., Brogardh C., Sjolund B.H. *Tender or not tender: test-retest repeatability of pressure pain thresholds in the trapezius and deltoid muscles of healthy women*. Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine. 2004; 36(1):17-27. Epub, 2004/04/13.
21. Prushansky T., Dvir Z., Defrin-Assa R. *Reproducibility indices applied to cervical pressure pain threshold measurements in healthy subjects*. Clin J Pain. 2004;20(5):341-7. Epub 2004/08/24.
22. Lu G., Fu X.B., Li H.H., Chen W., Ma X.L., Sun T.Z. [Effects of adipose tissue extract on rat skin regeneration in vitro]. Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue = Chinese critical care medicine = Zhongguo weizhongbing jijiuyixue. 2005; 17(2):87-8. Epub 2005/02/09.

23. Ashina S., Babenko L., Jensen R., et al. Increased muscular and cutaneous pain sensitivity in cephalic region in patients with chronic tension-type headache. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005;12:543-9.
24. Fung D.E., Cooper D.J., Barnard K.M., Smith P.B. *Pain reported by children after dental extractions under general anaesthesia: a pilot study*. *International journal of paediatric dentistry / the British Paedodontic Society [and] the International Association of Dentistry for Children*. 1993;3(1):23-8. Epub 1993/03/01.
25. Khimich S. *Level of sensitivity of pain in patients with obesity*. *Acta chirurgica Hungarica*. 1997; 36(1-4):166-7. Epub 1997/01/01.
26. Roane D.S., Porter J.R. *Nociception and opioid-induced analgesia in lean (Fa/-) and obese (fa/fa) Zucker rats*. *Physiology & behavior*. 1986;38(2):215-8. Epub 1986/01/01.
27. Graven-Nielsen T., Mense S., Arendt-Nielsen L. *Painful and non-painful pressure sensations from human skeletal muscle*. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale*. 2004;159(3):273-83. Epub 2004/10/14.
28. Pertovaara A., Kempainen P., Leppanen H. *Lowered cutaneous sensitivity to nonpainful electrical stimulation during isometric exercise in humans*. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale*. 1992; 89(2):447-52. Epub 1992/01/01.
29. Langevin H.M., Sherman K.J. *Pathophysiological model for chronic low back pain integrating connective tissue and nervous system mechanisms*. *Medical hypotheses*. 2007;68(1):74-80. Epub 2006/08/22.
30. Vanderweeen L., Oostendorp R.A.B., Vaes P. et al. *Pressure algometry in manual therapy*. *Manual Therapy*. 1996;1(5):258-65.
31. Koltyn K.F., Trine M.R., Stegner A.J., Tobar D.A. *Effect of isometric exercise on pain perception and blood pressure in men and women*. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001; 33(2):282-90. Epub 2001/02/27.
32. Andersen G., Ge H.Y., Arendt-Nielsen L. et al. *Increased Trapezius Pain Sensitivity Is Not Associated With Increased Tissue Hardness*. *The journal of Pain*. 2010; 11(5):491-9.
33. Andersen H., Ge H.Y., Arendt-Nielsen L., Danne-skiold-Samsoe B., Graven-Nielsen T. *Increased trapezius pain sensitivity is not associated with increased tissue hardness*. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2010;11(5):491-9. Epub 2009/12/18.
34. Ge H.Y., Fernandez-de-Las-Penas C., Madeleine P., Arendt-Nielsen L. *Topographical mapping and mechanical pain sensitivity of myofascial trigger points in the infraspinatus muscle*. *Eur J Pain*. 2008;12(7):859-65. Epub 2008/01/22.
35. Baker S.J., Kelly N.M., Eston R.G. *Pressure pain tolerance at different sites on the quadriceps femoris prior to and following eccentric exercise*. *Eur J Pain*. 1997;1(3):229-33.
36. Bennett R. *Myofascial pain syndromes and their evaluation*. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2007; 21(3):427-45. Epub 2007/07/03.
37. Bendtsen L. *Central sensitization in tension-type headache-possible pathophysiological mechanisms*. *Cephalalgia*. 2000;20(5):486-508.
38. Langemark M., Bach F.W., Jensen T.S., Olesen J. *Decreased nociceptive flexion reflex threshold in chronic tension-type headache*. *Archives of neurology*. 1993;50(10):1061-4.
39. Schoenen J., Bottin D., Hardy F., Gerard P. *Cephalic and extracephalic pressure pain thresholds in chronic tension-type headache*. *Pain*. 1991;47(2):145-9. Epub 1991/11/01.
40. Metsahonkala L., Anttila P., Laimi K., Aromaa M., Helenius H., Mikkelsen M. et al. *Extracerebral tenderness and pressure pain threshold in children with headache*. *Eur J Pain*. 2006; 10(7):581-5. Epub 2005/10/06.
41. Burstein R., Jakubowski M., Rauch S., D., *The science of migraine*. *Journal of Vestibular Research*. 2011;21:305-14.
42. Pielsticker A., Haag G., Zaudig M., Lautenbacher S. *Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache*. *Pain*. 2005; 118(1-2):215-23. Epub 2005/10/06.
43. Kitaj M.B., Klink M. *Pain Thresholds in Daily Transformed Migraine Versus Episodic Migraine Headache Patients*. *Headache*. 2005;45:992-8.
44. Domingues R.B., Fonseca K.B., Ziviane L.F., Domingues S.A., Vassalo D. *Altered cardiovascular reactivity to mental stress but not to cold pressure test in migraine*. *Headache*. 2010; 50(1):133-7. Epub 2009/11/21.
45. Sandrini G., Antonaci F., Pucci E., Bono G., Nappi G. *Comparative study with EMG, pressure algometry and manual palpation in tension-type headache and migraine*. *Cephalalgia*. 1994;14(6):451-7.
46. Rezaei T., Hirschberg A.L., Carlstrom K., Ernberg M. *The influence of menstrual phases on pain modulation in healthy women*. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2012;13(7):646-55. Epub 2012/05/29.
47. Hellstrom B., Anderberg U.M. *Pain perception across the menstrual cycle phases in women with chronic pain*. *Perceptual and motor skills*. 2003; 96(1):201-11. Epub 2003/04/23.
48. Brynhildsen J., Lennartsson H., Klemetz M., Dahlquist P., Hedin B., Hammar M. *Oral contraceptive use among female elite athletes and age-matched controls and its relation to low back pain*. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1997; 76(9):873-8. Epub 1997/11/14.
49. Okifuji A., Turk D.C. *Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome*. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2006; 7(11):851-9. Epub 2006/11/01.
50. Teepker M., Peters M., Kundermann B. et al. *The Effects of Oral Contraceptives on Detection and Pain Thresholds As Well As Headache Intensity During Menstrual Cycle in Migraine*. *Headache*. 2011; 51:92-104.
51. Vignolo V., Vedolin G.M., de Araujo Cdos R., Rodrigues Conti P.C. *Influence of the menstrual cycle on the pressure pain threshold of masticatory muscles in patients*

with masticatory myofascial pain. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2008; 105(3):308-15. Epub 2008/02/19.

52. Fernández-de-las-Peñas C., Madeleine P., Cuadrado M.L., Ge H.Y., Arendt-Nielsen L., Pareja J.A. *Pressure pain sensitivity mapping of the temporalis muscle revealed bilateral pressure hyperalgesia in patients with strictly unilateral migraine*. Cephalalgia. 2009; 29(6):670-6.

53. Ashkenazi A., Sholtzow M., Shaw J.W., Burstein R., Young W.B. *Identifying cutaneous allodynia in chronic migraine using a practical clinical method*. Cephalalgia. 2007; 27(2):111-7.

54. Grossi D.B., Chaves T.C., Goncalves MC, et.al. *Pressure pain threshold in the craniocervical muscles of women with episodic and chronic migraine*. Arq Neuropsiquiatr. 2011; 69(4):607-12.

55. Bigal M. E., Lipton R. B., Holland P. R. et al. *Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction*. Neurology. 2007;68:1851-61.

56. Mohn C., Vassend O., Knardahl S. *Experimental Pain Sensitivity in Women With Temporomandibular Disorders and Pain-free Controls: The Relationship to Orofacial Muscular Contraction and Cardiovascular Responses*. Clin J Pain. 2008; 24:343-52.

VARIA:

UTILIZAREA MIFEPRISTONULUI ÎN PRACTICA OBSTETRICALĂ
LA ETAPA ACTUALĂ. (Revista literaturii)

Manceva Maria – doctorandă,
Laboratorul Științific Obstetrică, IMSP Institutul Mamei și Copilului
mariamanceva@gmail.com

Rezumat

Acest articol își propune revizuirea ultimelor date publicate despre utilizarea mifepristonului în practica obstetricală la etapa actuală. S-a efectuat studiul publicațiilor în ultimii 10 ani după datele MEDLINE, Cochrane Library, revistelor științifice periodice de specialitate. Sunt descrise mecanismul de acțiune, caracteristicile lui și modul de utilizare, eficacitatea și siguranța preparatului. Efectuate concluzii cu privire la extinderea indicațiilor și necesitatea studierii mifepristonului în continuare.

Cuvinte-cheie: inducerea nașterii, mifepristonul, pregătirea colului uterin

Summary: Clinical uses of mifepristone in the modern gynecology and obstetrics

The present research examines the current literature for the *clinical* utility of the antiprogesterone drug – mifepristone in the modern gynecology and obstetrics. The research defines the basic mechanisms of action, the efficacy and safety of mifepristone and presents an update on its current and potential uses in health care today. Further controlled trials of the effects and additional applications of mifepristone are indicated in the conclusions.

Keywords: induction of labor, mifepristone, cervical preparation for childbirth

Резюме: Использование мифепристона в акушерской практике на современном этапе

Представлен обзор литературы по использованию в современном акушерстве антигестагенного препарата – мифепристона. Описаны механизм его действия, возможности и варианты использования, эффективность и безопасность препарата. Сделаны выводы о возможности расширения показаний и необходимости дальнейшего изучения мифепристона.

Ключевые слова: индукция родов, мифепристон, подготовка шейки матки к родам

Pentru reducerea nivelului morbidității și mortalității perinatale în unele cazuri este necesar de a interveni prompt în evoluția sarcinii și de a induce nașterea. Prezența colului uterin biologic pregătit este condiția principală pentru declanșarea cu succes a travaliului prin căile de naștere naturale. O serie de metode sunt utilizate actualmente pentru maturarea colului uterin, cu toate acestea, ele nu întotdeauna aduc rezultatul scontat, ceea ce determină necesitatea abordării unor metode noi, eficiente, patogenetic justificate de pregătire a colului uterin către naștere.

Acest articol își propune ca **scop** revizuirea ultimelor date publicate despre eficacitatea și siguranța utilizării mifepristonului în practica obstetricală.

Pentru realizarea scopului trasat în actuala investigație am recurs la studiul publicațiilor privind utilizarea mifepristonului în ultimii 10 ani după datele MEDLINE, Cochrane Library, revistelor științifice de specialitate periodice.

Rezultate: Apariția în anul 1980 în laboratorul companiei Russel Uclaf a primului antigestagen sin-

tetic – mifepriston (RU 486) a adus speranțe noi în posibilitatea inducerii travaliului. De la acel moment, numeroase țări (Franța, Marea Britanie, China, India) au demarat studii clinice de mai mulți ani și au fost elaborate scheme optime de administrare a preparatului [52]. Din anii '90 se utilizează în Suedia, din 1997 în SUA [53]. În Rusia mifepristonul a fost înregistrat în anul 1999 și se produce din anul 2002 [54].

De la momentul implementării mifepristonului la nivel global s-au putut colecta date suplimentare despre profilul de acțiune, eficacitatea și profilul de siguranță ale acestui remediu. Astfel, s-a constatat că el are o afinitate sporită către receptorii progesteronului ceea ce determină mecanismul de acțiune de tip receptor [3]. Receptorul progesteronului aparține familiei receptorilor nucleari proteici S/T/A1 și prezintă o proteină monomer. Complexul hormon-receptor se leagă cu segmentul specific de AND și, ca rezultat, se modifică viteza transcripției genei specifice cu generarea răspunsului celular la stimularea hormonală [1, 2]. Mifepriston legându-se de receptorul progesterono-

nului schimbă conformația, ca rezultat în continuare efectele transcripționale devin imposibile. Deci, mifepriston inhibă prin concurență receptorii progesteronului [3, 4, 5]. Este cunoscut că mifepristonul are acțiune nu doar antigestagenă, dar și antiandrogenică, antiglucocorticoidă și, posibil antiminerolocorticoidă [1]. Aceasta se lămurește prin posibilitatea de interacționare nu numai cu receptorii progesteronici, dar și cu mineralocorticoizi, glucocorticoizi, androgeni.

Astfel, studiile efectuate de mai mulți autori [3, 4, 5] arată, că mifepristonul restabilește sensibilitatea miometrului la uterotonice endo- și exogene (prostaglandine, oxitocine) scăzută sub acțiunea progesteronului; la sarcina matură sporește activitatea contractilă a uterului; elimină efectul inhibitor al progesteronului asupra sintezei proteinei de bază al contactelor intercelulare, receptorilor oxitocinei și prostoglandinelor și contribuie la transformarea contracțiilor neordonate ale miocitelor în contracții generalizate astfel, controlează acvitatea de naștere; sporește sensibilitatea miometrului către interleuchina-1, 6, 8 în ajunul nașterii din contul sporirii sintezei și expresiei receptorilor săi la nivelul celulelor miometrului, ca rezultat are loc facilitarea activității contractile; stimulează eliberarea interleucina-8 în celulele coriodeciduale. Elimină efectul inhibitor al progesteronului asupra expresiei genului procolagenazei și stimulează eliberarea collagenazei și unelor gelatinaze în endometriu [10]. Creșterea cantității interleucinei-8 la nivelul colului uterin duce la activarea și acumularea neutrofilelor, care sintetizează meloproteinazele (collagenaza, elastaza). Aceste fermente având acțiunea proteolitică determină modificări structurale în țesuturile colului uterin – un lanț de modificări histochimice complexe în structura collagenului: destabilizarea lui, schimbări în țesutul conjunctiv al colului uterin, în general (hidratare, disocierea rețelei de collagen cu reducere lui în valoare), restructurarea și schimbarea concentrației proteoglicanilor, dobândirea țesutului colului uterin proprietăți fizice și mecanice noi (moliciune, elasticitate și flexibilitate). La nivelul colului uterin scade cantitatea cGMP în favoarea cAMP ca rezultat are loc relaxarea colului; sub influența RU-486 se mărește numărul receptorilor prostoglandinelor în țesuturile colului uterin [9]; modifică schimbările estrogendependente de la nivelul endometriului și miometrului; s-a determinat că preparatul inhibă acțiunea estrogenilor asupra uterului, deși nu interacționează cu receptorii estrogenici. Se presupune că preparatul are acțiune antiestrogenică funcțională cu mecanism neelucidat. A fost depistată sporirea cantității receptorilor estrogenici ca urmare a administrării preparatului, ce este explicat prin bloca-

da acțiunii de inhibiție a progesteronului asupra sintezei receptorilor estradiolului [3, 40, 51].

La administrarea perorală a 100-800 mg mifepriston, preparatul rapid este absorbit din tractul gastrointestinal și peste 0,7-1,5 ore concentrația plasmatică este în mediu 2,5 mg/l [41]. Biodisponibilitatea absolută – circa 69%. Farmacodinamica preparatului arată că în plasmă în proporție de 98% RU-486 este legat de proteine (a1-globulină), în același timp acțiunea biologică posedă doar forma liberă a steroidului. Peste 12-72 h concentrația preparatului scade în jumătate (T1/2). Este important de menționat că peste 72 ore concentrația preparatului în sânge nu depinde de doza administrată: 100, 200, 400, 600 sau 800 mg [42].

Pentru prima dată în clinică preparatul a fost utilizat pentru întreruperea sarcinii în primul trimestru. Este cunoscut că utilizarea mifepristonei în monoterapie la primate nu întrerupe sarcina, iar la om utilizarea chiar în doze mari are acțiune clinică doar în 60-85% și în 10-20% din cazuri este nevoie de chiuretaj cavității uterine [3, 42]. Însă, mifepristonul în mod evident sporește sensibilitatea miometrului către prostaglandine, din aceste considerente la perioada actuală se utilizează în combinație cu prostaglandinele. După administrarea a 600 mg mifepristonei ulterior prostaglandine în doză mică sarcina se întrerupe în 95% [43]. Studiile clinice au arătat, că efectul abortiv maxim apare la administrarea prostoglandinei la un interval 36-48 h după mifepriston. Când a fost depistată eficacitatea și siguranța mifepristonului la întreruperea sarcinii în termen mic, un șir de studii au fost dedicate optimizării schemei de utilizare a antigestagenului combinat cu prostoglandine. O utilizare largă a căpătat schema: 600 mg mifepriston, ulterior peste 48 ore 400 mcg mizoprostol [44]. Conform studiilor multicentrice americane la termen de sarcină mai mic de 49 de zile eficacitatea schemei este 92,1% [45]. Studiile multicentrice conform protocoalelor OMS demonstrează că eficacitatea administrării mifepristonului în doză de 125 mg (5 prize câte 25 mg), nu cedează administrării în doză unică 600 mg. L.Weng et al. au depistat, că peste 48 h după administrarea 150 mg mifepriston în I trimestru în colul uterin apar modificări de collagenoliză, ca în ajunul nașterii [11]. După datele Bartley J acțiunea mifepristonului este mai efectivă la gravidele primipare [50].

S-a demonstrat că, administrarea mifepristonei în doză mai mare de 200 mg nu are priorități [34]. Conform datelor actuale din diferite surse eficacitatea preparatului este 92-98,9% [22, 23, 24]. Această eficacitate sporită arată că acțiunea preparatului nu se limitează doar la acțiune antiprogesterică. Studiile imunohistologice au arătat că expresia receptorilor progesteronici, estrogenici și androgenici la nivelul

membranei deciduale și placentei nu s-a modificat sub acțiunea mifepristonului. În același timp s-a depistat un efect supresiv asupra receptorilor glucocorticoizi celulelor citotrofoblastului, corionului și țesutului decidual. Aceste date demonstrează că inhibarea expresiei receptorilor glucocorticoizi prezintă o parte a mecanismului întreruperii sarcinii [46].

Menționăm că în 50-60% din cazuri eliminările hemoragice apar până la administrarea prostaglandinei. În 0,2-1% hemoragia este considerabilă. Frecvența rezultatelor nesatisfăcătoare este 2-13%. Lipsa efectului la utilizarea preparatului se lămurește prin dereglarea stării receptorilor endo- și miometrului [22, 47].

Mifepriston nu are acțiune nefavorabilă asupra funcției ovarelor [48]. Așadar, la majoritatea femeilor ciclul menstrual regulat se restabilește peste a 28-a - 32-a zi după avort, iar studiul hormonilor gonadotropi și steroizi peste o lună nu depistează oscilări esențiale [49].

În literatură sunt publicate date despre utilizarea mifepristonului pentru întreruperea sarcinii în trimestrul II-III la deces intrauterin al fătului sau malformații de diferit gen [10, 25, 26, 55]. În rezultatul studiilor efectuate s-a demonstrat că utilizarea mifepristonului în scopul întreruperii sarcinii în trimestrul II-III la deces fetal intrauterin este o metodă eficientă și sigură. Preparatul este bine tolerat de către gravide, are puține contraindicații și poate fi asociat altor preparate uterotonice utilizate în obstetrică. Metoda se caracterizează cu un risc scăzut de complicații în timpul și ulterior avortului (nașterii) comparativ cu alte metode alternative [10]. În studiul clinic randomizat de Prairie et al. s-a comparat eficacitatea mifepristonului și laminariilor. S-a stabilit că mifepristonul reduce durata travaliului. Sensibilitatea la durere legată de introducerea și maturizarea colului uterin la utilizarea mifepristonului în comparație cu laminariile a fost semnificativ mai scăzută [55].

Timpul soluționării sarcinii este mai lung la fătul mort, comparativ cu fătul viu [27]. Cea mai eficientă este combinarea cu hemoprost sau mizoprostol ce permite avortare timp de 24 de ore în 100% [25].

De mai mulți ani mifepriston se folosește ca metodă urgentă de contracepție, cu o eficacitate de 85-86%, la utilizarea în doză de 10 mg primele 5 zile după actul sexual neprotejat [28, 29].

Este propusă schema utilizării contraceptive „once-a-month”. La utilizarea timpurie în faza luteinizantă a ciclului menstrual în doză de 200 mg, preparatul previne implantarea embrionului prin inhibarea modificărilor secretorii a endometrului și dereglarea transportului gametului prin trompa uterină [30,31].

Un șir de lucrări prezintă posibilitatea utilizării

mifepristonei în tratamentul conservativ al sarcinii ectopice necomplicate [33].

Datele despre utilizarea clinică a mifepristonei ca preparat antitumoral sunt foarte scunde. Administrația Alimentației și Medicamentului SUA a acceptat studierea clinică a mifepristonei la femei cu cancer mamar în evoluție ce răspunde slab tratamentului hormonal. Studii analogice deja se efectuează în Franța și Canada [57].

Preparatul este efectiv în tratamentul leiomiomei uterului în doză zilnică de 50 mg timp de 3 luni. În acest caz, dimensiunile uterului și nodurilor miomatoși se reduc cu 49-51% [56].

Mifepristona, de asemenea, are potențial ca preparat antiviral, în tratamentul endometriozei, meningiomului, bolii Cushing [58].

După acumularea experienței utilizării mifepristonei la avorturi în trimestrul I și II au apărut studii despre utilizarea la pregătirea colului uterin și inducția nașterii în sarcina la termen [15] și, mai mare de 41 săpt. [33]. La administrarea mifepristonei 2 zile câte 200 mg, frecvența declanșării nașterii este 54% și intervalul mediu de timp de la începutul terapiei și naștere constituie 51,75 h contra 18% și, 74,5 h la utilizarea placebo [12].

Gallot D. la administrarea mifepristonului după 41 de săptămâni notează efectul în mai mult de 50% din cazuri, cu lipsa complicațiilor la mamă și la făt [13].

D.A.Wing și colab. arată că timpul de la începutul tratamentului până la începutul nașterii în mediu constituie 36,8+11,6 h la utilizarea mifepristonei și 44,5+14,6 h după placebo, naștere pe calea naturală - 87,5% la administrarea mifepristonei și 70,8% după placebo [14]. În studiul efectuat de McGill J., peste 48 de ore după administrarea mifepristonei la 66% din femei a avut loc maturarea colului uterin [15]. Conform datelor P.M.Stenlund et al. în primele 48 h după debutul tratamentului nașterii spontane au survenit la 79,2% femei ce au primit mifepriston și doar la 16,7% ce au primit placebo. La fel și activitatea contractilă, respectiv 36 ore 23 min. și 53 ore 17 min. În baza acestor date cecetătorul decide că aceasta este o metodă simplă și efektivă de declanșarea sarcinii suprapurtate și col nepregătit [16].

Actual, mifepristona se utilizează la prigrătirea colului uterin pentru naștere și declanșarea nașterii în doză 200 sau 400 mg. Inițial femeia primește mifepriston 1-2 zile, apoi peste 24 de ore 250 mcg mizoprostol intracervical sau intravaginal (dacă nu sa declanșat naștera spontană).

Careva E.N. și colab. au studiat eficacitatea mifepristonului asociat cu analog sintetic a Pg E1 (citotec) [3]. Eficacitatea metodei a constituit 72%. Insuficien-

ța forțelor de contracție s-a dezvoltat la 28% de par-turiente. În legătură cu hipoxia intrauterină a fătului 12,1% nașteri au fost soluționate operator (9,1% prin operație cezariană, 3,0% - forceps). În stare satisfăcătoare s-au născut 76% copii, în rest – în hipoxie grad mediu. Sondajul anamnestic ulterior a arătat, că 95% din copii s-au dezvoltat conform vârstei. N-a fost depistată acțiune negativă asupra lactației și funcției menstruale a femeii [17].

În studii clinice randomizate Deborah A. et al. compară eficacitatea mifepristonului și administrarea intravenoasă a oxitocinei cu scopul inducerii nașterii la gravide cu ruperea prematură a membranelor după 36 săpt. de sarcină. Autorul concluzionează, că administrarea perorală a mifepristonului nu accelera nașterea și se caracterizează prin acțiune nefastă asupra fătului [18].

Sunt divergențe privind influența mifepristonului la indicele operațiilor cezariene. Astfel M.S.Edwards consideră că indicele nu se diminuează, pe când J.P.Neilson arată o scădere a indicelui [12, 20].

P.C. Guacalone et al. au determinat o influență negativă asupra hemodinamicii materne la utilizarea mifepristonului [7]. Astfel, la administrarea mifepristonului comparativ cu utilizarea prostaglandinelor mai frecvent apăreau HTA, tahicardie, dereglări ale băților cordului fetal. Dar rata hipoglicemiei neonatale nu sporește [7]. Lipsa efectului negativ asupra fătului este demonstrat și de alte studii [21, 20, 16, 14, 13].

Studiile efectuate în ultimii ani de cercetătorii ruși au demonstrat posibilitatea de extindere a indicațiilor pentru mifepriston și-au dovedit eficiența ridicată. În baza datelor obținute a fost elaborată tehnologia medicală [9] și protocolul clinic [10] pentru pregătirea colului uterin și declanșarea nașterii.

Meta-analiza datelor de bază Cochrane (10 studii, 1108 femei) a arătat, că utilizarea mifepristonului cu mult mai des, decât placebo duce la maturizarea colului uterin sau declanșarea nașterii în timp de 48 de ore (RR 2.41, 95% CI 1.70-3.42), iar acest efect persistă 96 de ore [35]. Frecvența operațiilor vaginale intranatale este mai mare la femeile care au primit mifepriston (RR 1.43, 95% CI 1.04-1.96), dar frecvența operațiilor cezariene e mai mică (RR 0.74, 95% CI 0.60-0.92), mai rar lipsește efectul de la declanșarea nașterii sau insuficiența a contracțiilor uterine (RR 0.80, 95% CI 0.66-0.97). Necâtând la frecvența mai mare a schimbărilor ritmului cardiac după datele cardiocografiei (RR 1.85, 95% CI 1.17-2.93), nu au fost înregistrate diferențe în rezultatele neonatale (RR 0.64, 95% CI 0.24 to 1.74). Nu există nici o dovadă de creștere a hipoglicemiei la nou-născut asociată cu administrarea mifepristonului (RR 1.10, 95% CI 0.77 -1.57). De asemenea, nu există nici o diferență în

incidența rupturii uterului sau dehiscentei cicatriciu-lui. Doza unică de 200 mg mifepriston, probabil este cea mai mică doză eficace pentru maturizarea colului uterin în 72 de ore (RR 2,13, 95% CI 1,15 - 3,97) [35].

Mifepristonul în mod eficient pregătește colul uterin și, la sarcina cu făt viu și cu făt mort și, în prezența unui cicatriciu pe uter. Pre-inducția cu mifepristonul îmbunătățește eficiența inducerii cu prostaglandină și reduce doza necesară pentru obținerea unui rezultat optimal [8].

În studiu Болотских В.М. s-a depistat, că utilizarea mifepristonului în tactica activ-expectativă la conduita nașterilor la termen cu RPPA în lipsa pregătirii biologice a organismului pentru naștere, reduce incidența anomaliilor activității de naștere, nașterilor operative, hipoxiei și asfexiei nou-născuților. Mifepristonul a fost administrat de două ori: 200 mg imediat după ruperea prematură a membranelor și 200 mg peste 6 ore. Eficiența este mai mult de 90%, cota OC 6,3+3,3% [38].

În alt studiu pentru inducerea nașterii la termen de 22-27 săptămâni cu ruperea prenatală a membranelor este marcată eficacitatea înaltă a mifepristonului după schema: în prima zi a fost administrat câte 200 mg oral de trei ori cu interval de 4 ore, peste o zi după prima doză de mifepristonă în fornixul vaginal posterior s-a introdus dinoprost gel 1 mg. În a doua zi după pregătirea colului uterin nașterea s-a rezolvat în 29 de cazuri (82,9%), la începutul a treia – în 6 (17,1%). Complicații în timpul nașterii nu s-au depistat [39].

În baza cercetării lui Баев О.Р. [8], la administrarea mifepristonului cu scop de inducere a nașterii s-au observat următoarele complicații: modificări cardiocogramei, fără efect negativ asupra rezultatelor neonatale-2 cazuri (2,7%) (1 naștere spontană, 1 operație cezariană). Reacția alergică 1 caz (1,35%) (urticarie, prurit).

O caracteristică importantă a mifepristonului - înaltă eficacitatea la gravide primipare. Comparativ cu multipare, realizarea maturizării colului uterin deplină a avut loc în 1,7 ori mai des (RR1, 7, p = 0,036,95% CI1,03-2, 8) [8].

Alți autori [19] au comparat eficacitatea diferitor metode medicamentoase pentru pregătirea colului uterin: folosind mifepriston (lotul1) prepilid gel (lotul 2), sau fonul hormon-glucoză-vitamine-calcium (lotul 3). Naștere pe calea naturală s-a rezolvat: în lotul 1 - 86,7%, în 2 - 76,2%, 3 - 43,3%. Anomalii a forțelor de contracții la naștere s-a observat: în 1 lot - 13,3%, insuficiența forțelor de contracții, în al 2-lea lot - 6,7% insuficiență și 10% discoordonarea forțelor de contracții, în al 3-lea lot - 40% insuficiența și 10% discoordonarea forțelor de contracții. Cercetăto-

rii au constatat că, având în vedere eficacitatea clinică, siguranța pentru mamă și făt, riscul de complicații obstetricale și perinatale, precum și fezabilitatea economică cu scop de pegătire a colului uterin la nașteri programate, este preferată folosirea mifepristonului.

Multe aspecte utilizării clinice în obstetrică a mifepristonului rămân a fi puțin elucidate.

Conform datelor literaturii studiate, utilizarea mifepristonului pentru inducerea nașterilor premature a fost efectuată pe loturi de animale de laborator cu scopul depistării mecanismelor și cauzelor nașterii premature. În toate cazurile mifepristonul provoacă naștere prematură la șoareci, iepuri cu naștere în interval de timp 24 ore după administrare. În același timp s-a determinat scăderea considerabilă a progesteronului în serul sanguin a femelelor gestante [36, 37].

Concluzii:

1. Posibilitățile de utilizare a mifepristonului necesită o analiză suplimentară, însă datele disponibile dovedesc eficacitatea lui pentru avort medical în trimestrul I, întreruperea sarcinii în trimestrul II, în caz de deces intrauterin al fătului sau la prezența viciilor congenitale incompatibile cu viață la făt; pregătirea colului uterin și inducerea nașterii la sarcina în termen sau suprapurtată.

2. Există dovezi de reducere a OC prin utilizarea mifepristonului (comparativ cu placebo), ceea ce justifică studii clinice suplimentare.

3. Până în prezent, la folosirea corectă, mifepristonul nu este marcat de complicații specifice. Experții moderni se bazează pe datele analizei sistematice Cochrane efectuate pe studii clinice randomizate multiple în conformitate cu care mifepristonul utilizat pentru preinducerea nașterii are mai multe avantaje față de tactica expectativă și alte metode alternative.

4. La acest moment nu există date suficiente pentru a recomanda utilizarea mifepristonului în declanșarea nașterii premature în caz de necesitate, dar efectuarea unui astfel de studiu este actual.

Bibliografie

1. Rozen B.V. *Osnovy endocrinologii* M.: Izdatelstvo MGU, 1994; 384 [Fundamentals of endocrinology].
2. Christin-Maitre S., Bouchard P., Spitz I.M. *Medical termination of pregnancy*. N Engl J Med. 2000 Mar 30;342(13):946-56. Review.
3. Careva E. N., Soloveva E.V., Kirpichnicova N.V., Tumanov A.V. *Moleculyarnye mekhanizmy deystviya anti-progesterinov*. Eksp. klin. farm. 1999; (4): 72-6. [Molecular mechanisms of action of antiprogesterins].
4. Spitz I.M. *Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview* Steroids. 2003 Nov;68(10-13):981-93.
5. Sergeev P.V., Kareva E.N., Tkacheva N.Y.U., Vysotskiy M.M. *Antiprogesteriny*. Problemy endocrinologii 1994; (3): 53-4. [Endocrinology problems].
6. Heikinheimo O., Lahteenmaki P., Koivunen E., Shoupe D., Croxatto H. et al. *Metabolism and serum binding of RU486 in women after various single doses*. Hum Reprod 1987; (2): 379-85.
7. Guacalone P.L., et al. *The effects of mifepristone on uterine sensitivity to oxytocin and fetal heart rate patterns*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 97(1): 30-4.
8. Baev O.R. *Podgotovka sheyki matki k rodam*. FGU Nauchnyy tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii im.VI Kulakova, Moskva. [Preparation of the cervix for delivery]
9. Krasnopolskiy V.I., Radzinskiy V.E. *Podgotovka sheyki matki k programirovanyam rodam*. Meditsinskaya tehnologiya. Moskva Mediabyuro StatusPraesens, 2010-16s. [Preparation of the cervix (Cervical ripening) for the scheduled delivery. Medical technology].
10. Khomasuridze A.G., Tsertsvadze G.L., Ungiadze D.Y.U., Kochev D.M., Parkauli M.G. *Opyt primeneniya preparata Penkrofton dlya induktsii socratitelnoy deyatelnosti matki pri vnutriutrobnoy gibeli ploda*. Reproductivnoe zdorove detey i podrostkov 2005, №5 [The use of Pencilrofton for the induction of uterine contraction in case of intrauterine fetal death].
11. Weng L., Jiao L., Tang X. *Histological study of uterine cervix during termination of early pregnancy by mifepristone and prostaglandins*. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 1995; 30(9): 522-5.
12. Edwards M.S. *Mifepristone: cervical ripening and induction of labor*. Clin Obstet Gynecol 1996; 39(2): 469-73.
13. Gallot D., de Lapasse C., Houle C., Sapin V., Laurichesse-Delmas H., Saulnier J.P., Vanlieferinghen P., Vendittelli F., Ughetto S., Lémery D. *Obstetrical prognosis of labour induction with mifepristone after 41 weeks of gestation* Gynecol Obstet Fertil. 2004 Sep;32(9):708-12.
14. Wing D.A. et al. *Mifepristone for preinduction cervical ripening beyond 41 weeks gestation; a randomized controlled trial*. Obstet Gynecol 2000; 96(4): 543-8.
15. McGill J., Shetty A. *Mifepristone and misoprostol in the induction of labor at term*. Int J Gynaecol Obstet. 2007 Feb;96(2):80-4.
16. Stenlund P.M., Ekman G. et al. *Induction of labor with mifepristone - a randomized, double-blind study versus placebo*. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78(9): 793-8.
17. Gasparyan N.D., Kareva E.N. *Vliyanie antigestagenov na uroven tsitokinov v plazme krovi pri donoshennoy beremennosti*. Rossiyskii vestnik akushera-ginekologa 2002; (2): 4-6. [The antigestagens effects on the cytokines level at term parturition. Russian Journal of obstetrician-gynecologist].
18. Deborah A. Wing, M.D., Cristiane Guberman, M.D., Michael Fassett, M.D. *A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond 36 weeks' gestation*. American Journal of Obstetrics and Gynecology (2005) 192, 445-51.
19. Sinchikhin S.P., Mamiev O.B. *Sravnitel'naya otsenka effektivnosti razlichnykh metodov podgotovki sheiki*

matki k rodam. Problemy reproduktivnoy №4 2009. [Comparative evaluation of the effectiveness of different methods for cervical ripening. Reproductive problems].

20. Neilson J.P. *Mifepristone for induction of labor*. Cochrane Database Syst Rev 2000; (4)CD 002865.

21. Gasparyan N.D. *Podgotovka k rodam mifeginom i ego vliyanie na sostoyanie detei grudnogo vozrasta, laktacionnyuyu i menstrualnyuyu funktsiyu zhenshin posle rodov*. Rossiyskii vestnik akushera-ginecologa. 2001; (4): 34-7. [The use of Mifegyne in cervical preparation for delivery and its effects on the infant, lactation and menstrual function of women after childbirth].

22. Abashin V.G., Kuznetsova T.V., Petrosyan A.S. et al. *Preryvanie beremennosti v I trimestre preparatom Mifegin*. Acusherstvo i ginecologiya 2000; (6): 40-2. [The use of Mifegyne for termination of pregnancy during the first trimester].

23. Hamoda H. et al. *A pilot study of mifepristone in combination with sublingual or vaginal misoprostol for medical termination of pregnancy up to 63 days gestation*. Contraception 2003; 68(5): 335-8.

24. Von Hertzen H., Honkanen H. et al. *WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion*. BJOG 2003; 110(9): 808-18.

25. Heimstad R., Backe B. *Mifepristone for induction of the second trimester abortion*. Tidsskr Nor Laegeforen 2003; 123(17): 2412-3.

26. Ngai S.W., Tang O.S., Ho P.C. *Prostaglandins for induction of second-trimester termination and intrauterine death*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; 17(5): 765-75.

27. Verhulsdonk M.T., Papatsonis D.N., Heydanus R. *Results of pregnancy termination for foetal congenital or chromosomal disorders or intrauterine foetal death by oral mifepristone and/or intravaginal misoprostol; results of a retrospective study* Ned Tijdschr Geneesk. 2007 Apr 7;151(14):815-20.

28. Gemzell-Danielsson K., Mandl I., Marions L. *Mechanisms of action of mifepristone when used for emergency contraception*. Contraception 2003; 68(6): 471-6.

29. Xiao B.L., von Hertzen H. et al. *Effects of mifepristone of different doses on emergency contraception, a randomized double-blind study*. Zhonghua Yi Za Zhi 2003; 83(10): 813-8.

30. Brown A., Williams A. et al. *A single dose of mifepristone (200 mg) in the immediate preovulatory phase offers contraceptive potential without cycle disruption*. Contraception 2003; 68(3): 203-9.

31. Qiu X., Sun X. et al. *Action of mifepristone on the expression of insulin-like growth factor binding protein-1 mRNA and protein during the early luteal phase in the human oviduct*. Fertil Steril 2003; 80(2): 776-82.

32. Zhang W., Wang L. *Mifepristone in treating ectopic pregnancy*. Chin Med J 1999; 112(4): 376-8.

33. Michael J. Fassett, Deborah A. Wing *Uterine Activity after Oral Mifepristone Administration in Human Pregnancies beyond 41 Weeks' Gestation* Gynecol Obstet Invest 2008; 65:112-115.

34. Figo Guidelines. *The combination of mifepristone and misoprostol for the termination of pregnancy*. International Journal of Gynecology and Obstetrics 115 (2011) 1-4.

35. Hapangama D., Neilson J.P. *Mifepristone for induction of labour (Review) 2009* The Cochrane Collaboration.

36. Gorenberg D., Beharry K., Nishihara K.C., Chang E., Waltzman J., Akmal A., Asrat T. *Dose response of RU486 in a novel rabbit model of noninfectious preterm birth: comparative efficacy of 3 routes of administration*. Am J Obstet Gynecol. 2005 Mar; 192(3):924-31.

37. Dudley D.J., Branch D.W., Edwin S.S., Mitchell M.D. *Induction of preterm birth in mice by RU486*. Biol Reprod. 1996 Nov; 55(5):992-5.

38. Bolotskikh V.M., *Opyt primeneniya mifepristona pri prezhdvremennom izlitiy okolo plodnykh vod*. Rossiyskiy vestnik akushera-ginecologa 3, 2010 32-35. [The use of Mifepristone in premature rupture of the membranes].

39. Kravchenko E.N., Sinitsina S.S. *Osobennosti techeniya beremennosti i iskhod rodov pri ekstremalno nizkoy masse tela ploda*. Rossiyskiy vestnik akushera-ginecologa N 5.-C.44-48 [Extremely low fetus body weight effects on pregnancy and birth outcomes].

40. Gasparyan N.D., Kareva E.N. et al. *Vliyanie antigestagenov na uroven tsitokinov v plazme krovi pri donoshennoy beremennosti*. Rossiyskiy vestnik akushera-ginecologa 2002; (2): 4-6. [The antigestagens effects on the cytokines level at term parturition].

41. Brogden R.N., Goa K.L., Faulds D. *Mifepristone: a review of its pharmacology-namic and pharmacokinetics properties and therapeutic potential*. Drugs 1993; 45: 384-409.

42. Heikinheimo O., Lahteenmaki P., Koivunen E., Shoupe D., Croxatto H. et al. *Metabolism and serum binding of RU486 in women after various single doses*. Hum Reprod 1987; (2): 379-85.

43. Sitruk-Ware R. *Approval of mifepristone (RU 486) in Europe*. Zentralbl Gynakol 2000; 122(5): 241-7.

44. Peyron R., Aubeny E., Tazus V. et al. *Early termination of pregnancy with mifepristone (RU486) and orally active prostaglandin misoprostol*. N Engl J Med 1993; 328:1509-13.

45. Winikoff B., Ellertson C., Elul B., Sivin I. *Acceptability and feasibility of early pregnancy termination by mifepristone-misoprostol. Results of a large multicenter trial in the United States*. Mifepristone Clinical Trials Group. Arch Fam. Med. 1998; (7): 360-6.

46. Chan C.C., Lao T.T., Ho P.C., et al. *The effect of mifepristone on the expression of steroid hormone receptors in human decidua and placenta: a randomized placebo-controlled double-blind study*. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(12): 5846-50.

47. Allen R.H., Westhoff C., De Nonno L, et al. *Curettage after mifepristone-induced abortion: frequency, timing, and indications*. Obstet Gynecol 2001; 98:101-6.

48. Serova O.F., Melnik T.N., Lipovenko L.N., *Sovremennyye tekhnologii preryvaniya beremennosti v rannye*

sroki. *Voprosy ginecologii, acusherstva i perinatologii*. 2003; 2(1): 45-8. [Modern technologies of early pregnancy termination].

49. Melnik T.N., Milovanov A.P., Serova O.F. et al. *Opyt primeneniya preparata Mifegin dlya preryvaniya beremennosti v rannii sroki*. Rossiyskiy vestnik akushera-ginecologa 2001; 1(4): 42-3. [The use of Mifegyne for termination of early pregnancy].

50. Bartley J., Tong S., Everington D., Baird D.T. *Parity is a major determinant of success rate in medical abortion: a retrospective analysis of 3161 consecutive cases of early medical abortion treated with reduced doses of mifepristone and vaginal gemeprost*. *Contraception* 2000; 62(6):297-303.

51. Baev O.R., Kalinina E.M. *Primenenie mifepristona v akusherskoy praktike*. Moscovskaya meditsinskaya akademiya im.I.M.Secenova [The use of Mifepristone in obstetrics. Moscow Sechenov Medical Academy].

52. Joffe C. *Medical abortion in social context* // Am. J. Obstet Gynecol. - 2000. - V 183. - P. 10-15.

53. Schaff E.A., Fielding S.L., Westhoff C, Ellertson C. et al., *Vaginal misoprostol administered 1, 2, or 3 days after mifepristone for early medical abortion: A randomized trial* // J. Am. Med. Assoc. - 2000. - V.284.-P. 1948-1953.

54. Lipman A.D., Levina I.S., Kochev DM. *Ispolzovanie mifepristona dlya medikamentoznogo preryvaniya beremennosti i drugikh tselei*. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal No 4*2002 [The use of Mifepristone for medical abortion and other uses].

55. Beth A. Prairie, Michele R. Lauria, Nathalie Kapp, Todd MacKenzie, Emily R. Baker, Karen E. George *Mifepristone versus laminaria: a randomized controlled trial of cervical ripening in midtrimester termination* *Contraception* 76 (2007) 383-388.

56. Kettel L.M, Murphy A.A., Morales A.J., Yen S.S. *Clinical efficacy of the antiprogesterone RU 486 in the treatment of endometriosis and uterine fibroids* // Hum. Reprod. - 1994. - V. 9. - P. 116-120.

57. Perrault D., Eisenhauer E.A., Pritchard K.I., Aikins J.A., Panasci L., Norris B., Vandenberg T., Fisher B. *Phase II study of the progesterone antagonist mifepristone in patients with untreated metastatic breast carcinoma: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials study* // J. Clin. Oncol. - 1996. - V. 14. - P. 2709-2712.

58. Chu W., Matthias D.F, Belanoff J, Schatzberg A., Hoffman A.R., Feldman D. *Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with highdose mifepristone (RU486)* // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2001. - V. 86. - P. 3568-3573.

TRATAMENTUL MODERN AL CANCERULUI BAZOCELULAR ÎN STADIILE INCIPIENTE T_{1S}- T₁

Țîbîrnă Andrei – d.ș.m., Asistent universitar USMF „Nicolae Testemițanu”,

Tverdohleb Tatiana – studentă anul VI, USMF „Nicolae Testemițanu”

androstab@yahoo.com

Rezumat

Scop: Cercetarea și implementarea unei metode moderne de tratament al cancerului bazocelular, formele superficiale.

Metode: Cercetare retrospectivă prin comparație a metodelor contemporane prin criodistrucție și lazerodistrucția carcinomului bazocelular, a formelor superficiale, a pacienților internați în Spitalul Oncologic Republican.

Rezultate: Analizând rezultatele a 30 de pacienți cu diagnosticul confirmat histologic de carcinom bazocelular în stadiile inițiale am ajuns la concluzia că morbiditatea prin carcinom bazocelular sunt în grupele de vârstă în decada a 6-a – a 7-a, iar vârsta medie a constituit 60,5 de ani. S-a determinat raportul dintre bărbați/femei – 19:11, ceea ce a constituit 2:1. Analizând rezultatele cercetate în lotul de studiu am ajuns la concluzia că semnele de malignizare a bolnavilor au fost prezența tumorii în 100%, creșterea în volum 100%, apariția tuberozității în 93,33%. Evoluția bolnavilor după tratament chirurgical în funcție de metoda aplicată a fost diferită. Pentru pacienții care au fost supuși tratamentului prin lazerodistrucție, perioada de vindecare a plăgii a constituit în jur de 5 zile ± 2 zile, pe când pentru pacienții tratați prin metoda de criodistrucție, perioada de vindecare a plăgii a constituit în jur de 8 zile ± 2 zile.

Concluzii: În urma cercetărilor efectuate, am ajuns la concluzia că grupele de risc cu carcinom bazocelular au constituit bolnavii cu vârsta cuprinsă între 60-70 de ani. Semnele certe de malignizare a carcinomului fiind creșterea în volum a tumorii, apariția tuberozității și dunității. Prin cercetările efectuate a tratamentului modern a cancerului cutanat, am constatat că recuperarea bolnavilor este practic de două ori mai rapidă.

Cuvinte-cheie: Cancer cutanat, bazaliom, criodistrucția cancerului cutanat, lazerodistrucție, biopsia cancerului cutanat, algoritm de diagnostic, cancer cutanat – formele superficiale.

Summary: Modern treatment of basal cell carcinoma in initial stages T_{is}, T₁

The aim of the study was the research and application of a new method of treatment of basal cell carcinoma, superficial types.

Methods: Retrospective research by comparing cryosurgery and laser destruction of basal cell carcinoma, superficial types in patients admitted to Oncologic Republican Hospital.

Results: By analyzing the histology results obtained from 30 patients included in the study with confirmed basal cell carcinoma in initial stages, we've concluded that the morbidity through this pathology are the 6th and 7th decade group patients and the median age was 60,5 years old. The male/female proportion obtained was 19:11 which constitutes a ratio of 2:1. By analyzing the results obtained from the study we've concluded that malignancy was present in 100%, diameter change in 100% and the presence of tuberosity in 93,33%. The course of the surgery went different for patients depending of the applied method. The recovery period for patients treated with laser destruction was 5±2 days and 8±2 days for patients treated with cryosurgery.

Conclusion: Following research, we have concluded that the risk of basal cell carcinoma was predominant in patients aged 60-70 years. Clear signs of malignant carcinoma appeared to be the increase in volume of tumor and tuberosity. Following researches of modern treatment methods of skin cancer, we found that patient recovery is almost two times faster.

Keywords: skin cancer, basal cell carcinoma, cryodestruction of the skin tumor, biopsy of the tumor, diagnostic algorithm, superficial types of the skin cancer.

Резюме: Современные аспекты в лечении базально-клеточного рака кожи на ранних стадиях (T_{is} – T₁)

Цель исследования: исследования и внедрение современных методов лечения базально-клеточного рака кожи поверхностных форм.

Методы: сравнительная оценка современных методов лечения базально-клеточного рака кожи (крио – и лазеродиструкция) у больных, подвергшихся лечению в Онкологическом Институте Республики Молдова.

Результаты: анализ результатов лечения у 30 пациентов с гистологически подтверждённым диагнозом базально-клеточного начального рака кожи показал, что наиболее высокая заболеваемость наблюдается в группе 60–70 летних, средний возраст составил 60,5 лет. Соотношение мужчины/женщины составило 19:11 или 2:1. Основными признаками озлокачествления предопухолевых процессов были: наличие опухолевого образования 100% случаев; быстрый рост опухоли 100%; и возникновение бугристости 93,3% случаев. Течение послеоперационного периода зависело от применённого хирургического метода. Таким образом, у пациентов, подвергавшихся лечением лазером, заживления раны длилось 5±2 дня, в то время как при криохирургическом лечении этот период составил 8±2 дня.

Выводы: В результате проведенного нами ретроспективного исследования было установлено:

- группу риска для базально-клеточного рака кожи составили пожилые люди 60 – 70 лет;
- признаки озлокачествления ранее существующих предопухолевых процессов кожи являются: усиление роста опухоли, появление бугристости и уплотнения;
- лечение базально-клеточного рака кожи современными хирургическими методами намного эффективнее классического, лазеродиструкция позволяет вдвое сократить сроки излечения сравнительно с криохирургическим методом.

Ключевые слова: рак кожи, поверхностные формы базалиомы, криодиструкция рака кожи, лазеродиструкция, биопсия рака кожи, диагностический алгоритм.

Introducere

Carcinomul bazocelular este cel mai frecvent întâlnit neoplasm malign. Reprezintă o proliferare necontrolată și anormală a keratinocitelor epidermului, imediat deasupra membranei bazale. CBC reprezintă 70-80% din totalul de cancere ale pielii. Incidența CBC este în continuă creștere în întreaga lume, iar actual cea mai mare incidență s-a înregistrat în Europa, Australia și Statele Unite ale Americii cu o creștere anuală între 3-6%. Deasemenea acesta apare cu o frecvență de 1:4 față de cancerul scuamocelular și de

1:9 față de melanomul malign. Cu toate că tumoarea are o mortalitate foarte joasă și un potențial de metastazare minim, ea însă are proprietatea de-a fi local invazivă și distructivă și de-a recidiva frecvent după tratament.

Frecvența mai înaltă a cancerului la bărbați (1,5-2:1) s-ar datora probabil activităților profesionale care în cazul lor tind să aibă loc mai frecvent sub expunerea razelor solare (pescarii, fermierii, constructorii). Însă, în ultimul timp s-a înregistrat o creștere și în rândul femeilor cu adresarea mai frec-

vent la medic din motive cosmetologice cât și din cauza longevității mai înalte la femei. Mai mult de atât, la femei CBC excizat s-a dovedit a avea dimensiuni mai mici, sugerând o mai mare atenție acordată problemelor de sănătate în comparație cu sexul masculin.

CBC apare însă mai des la populația cu vârsta cuprinsă între 50-80 de ani cu o frecvență mai mare de 50%. La persoanele adulte s-a observat o incidență de 5% a CBC, iar la copii și tineri se întâlnește foarte rar.

Problema actuală în CBC constă în selectarea metodelor mai efective de tratament individualizat pentru fiecare pacient, cu minimalizarea ratei de recidivă a acestui tip de cancer.

Actual există o serie de diverse forme de tratament al carcinomului bazocelular atât conservative cât și chirurgicale. Însă în ultima perioadă tratamentul modern chirurgical prin laserodistrucție a devenit destul de cunoscut și utilizat în anumite forme și stadii ale carcinomului bazocelular. Pentru prima dată metoda chirurgicală de laserodistrucție a tumorii a fost acceptată și utilizată în Statele Unite ale Americii și în Europa în anii 2001-2002. Au fost efectuate numeroase studii clinice care au demonstrat eficiența acestei metode în tratare a carcinomului bazocelular-tip superficial. Majoritatea studiilor au arătat că această metodă este avantajoasă prin faptul că riscul complicațiilor în perioada postchirurgicală atât precoce, cât și tardivă este minim. Este o metodă ce poate fi efectuată atât în staționar cu o perioadă de ședere mai scurtă, cât și în ambulator, deasemenea, durerea postoperatorie a fost reprezentată de majoritatea pacienților pe o scală de la 1-10 de maximum 4 puncte iar media a constituit 2 puncte. Însă, cea mai importantă problemă a constituit și continuă a fi rata recidivelor în urma aplicării metodei de tratament prin laserodistrucție. La etapa actuală nu există date suficiente cât și studii clinice mari, randomizate, dublu-orbe care ar putea demonstra acest fapt important în managementul carcinomului bazocelular. Pe baza numeroaselor studii pe un lot de pacienți mai mic s-a putut demonstra eficiența acestei metode de tratament în tipul superficial de carcinom bazocelular, în *T in situ* și T_1 .

Criochirurgia este o metodă pe larg folosită pentru a trata CBC unic sau multiplu, însă tumorile trebuie selectate cu precauție pentru a fi supuse acestui tip de tratament. CBC cu tip histologic agresiv, sau localizate pe față în locuri critice nu vor fi tratate cu criochirurgie. Majoritatea specialiștilor folosesc această metodă doar pentru CBC nodular de dimensiuni mici

și superficial. S-au obținut rate înalte de vindecare prin criochirurgie. Rata de recidive a fost înregistrată pentru tumorile primare cu 4,3%. Mai multe studii au raportat că, în medie, rata recidivelor după tratament este de 13%. Un alt studiu a raportat o rată de recidivă de 7,6% pentru tipul morfeic. Un studiu mai larg efectuat pe 4228 de pacienți cu CBC care au fost tratați cu criochirurgie a demonstrat o vindecare de 97% cu monitorizare timp de 5 ani. Interesant e că recidivele apăreau în primii 3 ani de la tratament. Complicații asociate cu tratamentul prin criochirurgie includ dureri locale, eritem, edem. În prima zi după tratament poate să se dezvolte un blister local.

În comparație cu chirurgia prin excizie, această metodă nu permite examinarea histologică a marginilor.

Chirurgia prin laser ne oferă o serie de avantaje în tratamentul tumorilor CBC. Efectul radiației laserului asupra țesutului biologic depinde de lungimea de undă a luminii monocromatice care se poate reflecta, dispersa sau absorbi. Diferiți componenți ai țesuturilor biologice absorb lumina la diferite lungimi de undă fiind urmat de depunerea energiei în țesut. Lazerele chirurgicale folosite în tratamentul leziunilor tumorale sunt în general folosite în două moduri diferite ceea ce privește caracterul radiației. Pe de o parte, laserul poate fi folosit în mod focusat, concentrând energia până la o dimensiune de 0.10.5 mm, astfel, putând fi folosit în incizii și excizii, ca un bisturiu. Pe de altă parte, laserul poate fi folosit în mod defocusat, extinzând diametrul radiației laser până la 1-5 mm. În acest mod, radiația laser poate fi folosită în ablația exactă a tumorii superficiale, strat cu strat. În plus, energia totală care este depozitată în țesuturi folosind ambele moduri, focusat și defocusat, depinde de timpul aplicării și de puterea aleasă, fiind o trăsătură diferită pentru fiecare tip de laser.

După cum s-a menționat anterior, terapia cu laser are multe avantaje, unul major fiind efectul hemostatic. A fost demonstrat că hemostaza se produce prin contracția colagenului din peretele vascular în urma temperaturii înalte induse de radiația laser. Oricum, intensitatea hemostazei depinde de caracteristicile și setările individuale ale fiecărui tip de laser. Hemostaza rezultă în creșterea vizibilității câmpului operator, fără a avea nevoie de hemostază adițională și instrumente de aspirație, astfel rezultând în scurtarea timpului necesar pentru operație.

Un dezavantaj major al chirurgiei cu laser este reprezentat de evidența histologică a alterării termice în jurul zonei de ablație tisulară. Alterarea termică poate varia de la o încălzire tranzitorie până

la denaturarea proteinelor, evaporarea apei, carbonizarea și distrucția termică completă în termeni de arsură tisulară.

O altă problemă în tratamentul cu laser este alterarea termică a țesuturilor adiacente inciziei cu laser care ar trebui să fie supuse evaluării obligatorii histologice pentru a putea defini cu exactitate marginile tumorii. Astfel, crește riscul de a dezvolta recidive, dacă nu s-a putut efectua examenul histologic.

Material și metode

Pe parcursul a trei ani conform datelor CANCER-REGISTRU al Republicii Moldova, morbiditatea prin cancer cutanat în anul 2010 a constituit 535 de pacienți primari înregistrați; în 2011-591 și în 2012-557. Din acestea au fost selectați preventiv 30 de pacienți cu diagnosticul confirmat morfologic de carcinom bazocelular în stadiile incipiente ale regiunii capului și gâtului T_{is} , T_1 .

În scop comparativ din lotul de studiu, au fost selectați 20 de pacienți primari (66,66%) la care a fost aplicată metoda de criodistrucție tumorală și 10 bolnavi primari (33,33%) li s-a aplicat tratamentul prin laserodistrucția tumorii.

Lotul studiat a cuprins 30 de pacienți de sex masculin și feminin cu cancer bazocelular confirmat histologic, cu vârsta cuprinsă între 41 și 80 de ani (vârsta medie 60 de ani).

Pacienții s-au aflat la investigații și tratament în secția "Chirurgia tumorilor capului și gâtului" a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova în anii 2011-2012.

În scopul aplicării tratamentului chirurgical prin laserodistrucție, lotul de bolnavi incluși în studiu a fost selectat în baza unor parametri: dimensiunile tumorii < 0,5 mm, creștere exofită cu păstrarea reliefului pielii, diagnosticul confirmat histologic, tip superficial de carcinom bazocelular.

Manifestările clinice și paraclinice ale carcinomului bazocelular:

✓ Acuze la adresarea primară (prezența unei formațiuni tumorale pe pielea regiunii capului sau gâtului fără semne de involuție, efect cosmetic nedorit, prurit, hemoragia leziunii, ulceratie cronică).

✓ Anamneza bolii (durata îmbolnăvirii, evoluția simptomelor).

✓ Investigații diagnostice specifice (biopsia leziunii).

✓ Interpretarea materialului histologic în urma biopsiei.

Lotul de studiu a fost apreciat în urma examenului clinic și a rezultatelor histologice.

Astfel, lotul de studiu a inclus 30 de pacienți cu carcinom bazocelular confirmat histologic, tip superficial, dimensiunile < 0,5 mm, creștere exofită. Toți pacienții au fost internați la Institutul Oncologic în baza datelor clinice și paraclinice. Acuzele la internare variau în dependență de localizare și durata bolii.

Din lotul de studiu la 20 de bolnavi a fost aplicată metoda de tratament prin criodistrucția tumorii (localizarea permitea criodistrucția, prezența hemoragiei, ulceratiei, tumoarea > 0,8 mm-1 cm în dimensiuni).

Înainte de a începe tratamentul toți cei 20 de pacienți din lotul de studiu au fost supuși examenului clinic, cât și confirmarea histologică preoperatorie a materialului colectat prin biopsie.

Bolnavul în poziție semișezândă, cu ajutorul aparatului KA-02, K-O2MT, cu ajutorul în formă de tub, din cupru, se aplica în centrul tumorii. S-a luat în considerație dimensiunile tumorii, forma tumorii și localizarea. Ajutajul era aplicat direct pe tumoare fiind în contact cu pielea, luând în considerație și marja de protecție 1-2 mm. Durata aplicării ajutorului a constituit în jur de 1min, timp de 3 sesiuni. În urma aplicării ajutorului asupra formațiunii tumorale, se forma o crustă de culoare albă, care se detașa după dezghețarea țesutului supus criodistrucției.

Din lotul de studiu de pacienți primari (30 pacienți) cu diagnosticul de CBC stadiul I, au fost selectați 10 pacienți, în stadiile incipiente din regiunea capului și a gâtului (pleoapa inferioară). La bolnavii selectați din lotul de studiu a fost aplicată intervenția chirurgicală modernă prin laserodistrucția tumorii. Această intervenție a fost efectuată cu ajutorul laserului **Dornier Medilas D MultiBeam**, care este un laser cu diod, multifuncțional capabil de-a efectua proceduri chirurgicale, proceduri mini-invazive și transcutanate. Fiind dotat cu o putere de până la 70 Watts, poate fi utilizat atât în regim continuu, cât și în regim pulsatil la proceduri ce necesită coagulare, vaporizare, ablație și tăiere. Sistemul de protecție cu lumină ghidată și fibrotom, asigură o securitate și control înalt minimalizând riscul atât al pacientului, cât și al doctorului. Laserul este dotat cu dioduri de performanță înaltă cu un sistem de răcire integrat. Totodată, lumina laser generată este concentrată în fibre-microoptice, aceasta conferindu-i o eficiență mai înaltă față de alte tehnologii și o perioadă mai îndelungată de valabilitate.

Luând în considerație localizarea tumorilor regiunii capului gâtului și procesului incipient, s-a luat decizia de a implementa în Republica Moldova această metodă de tratament prin laserodistrucție. S-a elabo-

rat indicații clinice pentru aplicarea acestei metode în regiunile: aripa nasului, pleoapa superioară și inferioară și regiunea nazo-labială.

În studiul nostru, la aplicarea acestui tratament s-a luat în considerație forma morfologică a tumorii (forma superficială), gradul de răspândire a procesului tumoral (lipsa metastazelor atât loco-regionale, cât și la distanță și, deasemenea, lipsa infiltrării perineurale, perivascularare, țesutului osos), deasemenea s-a luat în considerație sexul și vârsta pacienților. La 10 bolnavi din lotul de studiu a fost aplicat tratament chirurgical sub anestezie locală cu soluție Lidocaină 2% -5±10 ml cu anemizarea tumorii până la hipoderm, cu formarea cojii de lămâie. Anemizarea tumorii era efectuată până la 0,5-1 cm cu ajutorul ajutorajului la puterea sistemului laser de 10 Watts în regim standard continuu, unda lucrătoare fiind de 350 nm. Aplicând asupra tumorii acest regim se obține o ablație a țesuturilor moi.

Contactul direct cu pielea este exclus prin efectul său de coagulare fără contact, astfel se exclude hemoragia tumorii și se efectuează ablația țesuturilor moi adiacente. Aplicarea undei laser s-a efectuat pe etape. După aplicarea unei singure unde laser, țesutul expus este supus unui proces de necroză prin coagulare, cu formarea unei cruste de culoare neagră, care imediat se curăță cu tifon steril înmuiat în Sol. alcool 70%. Apoi iarăși se aplică unda laser, cu mișcări rotatorii spre periferie, cu o ulterioară înlăturare a țesutului necrotizat și cu formarea marjei de protecție de cca

1-2 mm. În timpul procedurii palpăm marginile leziunii ca să ne convingem că țesutul nu este indurat și, nu există o diferență față de țesutul normal. Procedura se termină cu aplicarea cristalelor de permanganat de potasiu (KMnO₄), care este folosit cu scop de hemostază și de prevenire a infecției plăgii post-lazerodistrucție.

Rezultate

Din totalul de pacienți al lotului de studiu, am constatat următoarele acuze: la nivel local cele mai frecvente fiind prezența tumorii (30 de pacienți - 100%), efectul cosmetic nedorit (28 pacienți - 93,33 %), senzație de prurit (7 pacienți - 23,33 %), ulcerarea leziunii (5 pacienți - 16,66 %) și hemoragie (2 pacienți - 6,66 %).

Analizând datele din Diagrama 1, s-a constatat la examenul clinic prezența tumorii la toți 30 de pacienți din lotul de studiu (100%); creșterea în volum a leziunii, deasemenea, la 30 de pacienți (100%); schimbarea reliefului pielii s-a observat la 24 de pacienți (80%); apariția tuberozității și a durtății formațiunii tumorale s-a constatat la 28 de pacienți (93,33%); iar prezența hemoragiei și a ulcerăției leziunii s-a observat la 6 pacienți (20%) și 10 pacienți (33,33%), respectiv. Din tot acest lot de studiu fiecare pacient prezenta 2 și mai multe semne clinice enumerate determinate de malignizare.

Luând în considerație rezultatele cercetărilor efectuate în lotul de studiu constituit din 30 de pacienți, am constatat că datele anamnestice (expunere

Tabelul 1

Acuzele pacienților prezentate la internare

	Acuzele	Lotul de bolnavi	
		Nr. persoane	%
De caracter local	-prezența tumorii	30	100 %
	-efectul cosmetic	28	93,33 %
	-prurit	7	23,33 %
	-hemoragie	2	6,66 %
	-ulcerație	5	16,66 %
Total		30	100

Tabelul 2

Repartizarea bolnavilor din lotul de studiu pe grupe de vârstă

Grupe de vârstă	41-50	51-60	61-70	71-80	Total
Nr.de bolnavi	1 (0,33%)	6 (20%)	15(50%)	8 (26,6%)	30 (100%)

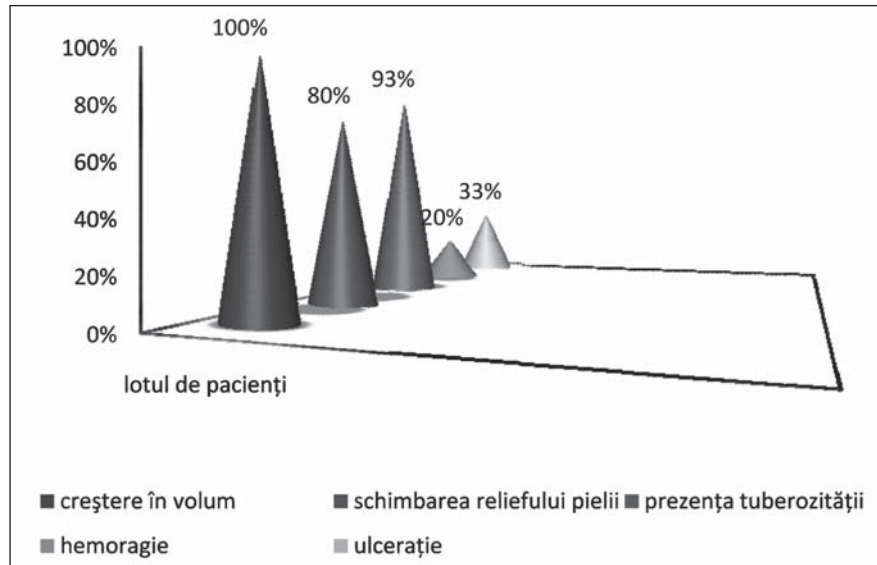


Fig. 1. Semne posibile de malignizare prezente la pacienții din lotul de studiu în cadrul examinării clinice

prelungită și repetată la acțiunea razelor solare mai ales, în copilărie și adolescență, fenotip III și IV al pielii, istoric familial pozitiv de CBC, sex masculin, vârsta medie de 61,5 ani, sex feminin însă cu patologie autoimună concomitentă ce necesită administrarea imunosupresoarelor); examenul clinic (la inspecție, prezența unei formațiuni tumorale care pe parcursul a unei perioade mai scurte de timp a crescut în volum, culoarea modificată a tenului pielii în locul leziunii, relief modificat al pielii cu proeminență față de țesutul normal, contur neregulat însă bine delimitat de țesu-

turile adiacente, hemoragierea formațiunii la atingere ușoară, cât și ulcerația tumorii preponderent în centrul ei; palpator, prezența tuberozității și indurației, au un rol important în diagnosticarea carcinomului bazocelular, însă cea mai sensibilă metodă și cea mai informativă este biopsia cutanată preoperatorie fără de care nu se poate de stabilit un diagnostic clinic precis.

În baza celor menționate anterior, am constatat că pentru o diagnosticare cât mai adecvată a carcinomului bazocelular, stadiile inițiale, localizarea lui, forma de creștere, poate facilita și orienta spre un tratament cât mai eficient la așa categorie de bolnavi. Cu acest scop s-a elaborat un algoritm nou de diagnostic al cancerului cutanat.

Evoluția pacienților după intervenția chirurgicală s-a dovedit a fi diferită pentru fiecare procedură respectivă. În cazul pacienților supuși tratamentului chirurgical prin lazerodistrucție, durata internării în staționar a constituit 5 zile \pm 2 zile, iar pentru pacienții supuși criochirurgiei durata internării în staționar a constituit 8 zile \pm 2 zile.

Concluzie

În urma aplicării tratamentului prin lazerodistrucție la 10 pacienți din lotul de studiu, s-a înregistrat o singură recidivă pe parcursul a unei perioade de monitorizare timp de un an. După aplicarea metodei de tratament prin criodistrucție la 20 de bolnavi din lotul studiat, nu a fost înregistrată nici o recidivă pe parcursul unui an.

În urma cercetărilor efectuate s-a apreciat și s-a analizat gradul de obiectivitate a datelor clinice în diagnosticul precoce al carcinomului bazocelular.

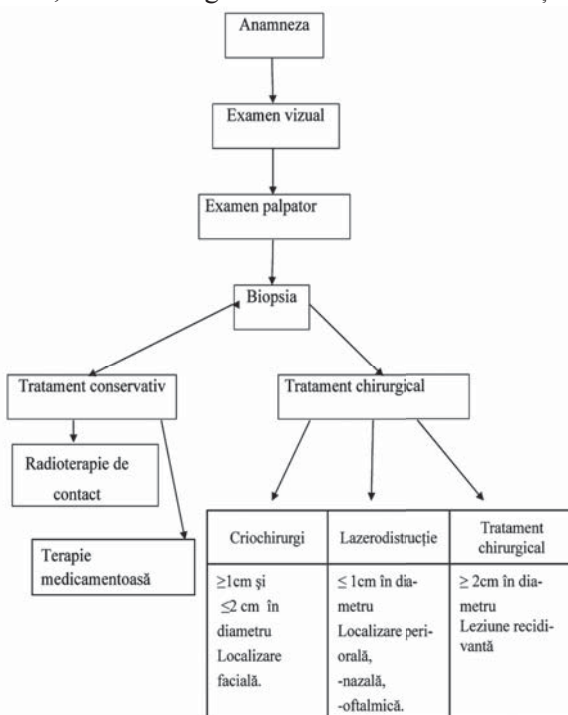


Fig. 2. Algoritm de diagnostic și tratament al cancerului cutanat

Diagnosticul se apreciază ca definitiv și precis după efectuarea biopsiei cutanate la marginea leziunii. S-au analizat rezultatele precoce și tardive în urma aplicării tratamentului chirurgical prin lazerodistrucție în carcinomul bazocelular, stadiile incipiente.

S-au elaborat indicații pentru tratament chirurgical prin lazerodistrucție în baza datelor obiective și a rezultatelor histologice prin biopsia formațiunii tumorale.

Bibliografie

- Alexandru Oanță. *Curs de dermatologie pentru studenți, Brașov*, 2007.
- Dimitrescu A. *Dermatologie*. Editura Medicală Națională, București, 2002.
- Gheorghe Țăbârnă. *Chirurgia în oncologie*, Chișinău 2013.
- Apfelberg, D.B. *Evaluation and installation of surgical laser systems*. 1987: Springer Verlag.
- Bastiaens M.T., Hoefnagel J.J., Bruijn J.A. et al. *Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors*. *J Invest Dermatol*. 1998;110(6):880.
- Emett A.J.J. *Surgical analysis and biological behaviour of basal cell carcinomas*. *Aust NZ J Surg* 1990; 60: 855–63.
- Gaspar L. *The use of high-power lasers in oral surgery*. *Journal of clinical laser medicine & surgery*, 1994. 12(5): p. 281-285.
- Gloster H.M. Jr., Brodland D.G. *The epidemiology of skin cancer*. *Dermatol Surg*. 1996; 22:217-26.
- Goldberg L.H., Leis P., Pham H.N. *Basal cell carcinoma on the neck*. *Dermatol Surg*. 1996;22:349–353.
- Goldman L., *Laser cancer research*. 1966: Springer-Verlag New York.
- Katalinic A., Kunze U., Schafer T. *Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer)*. *Br J Dermatol*. 2003; 149: 1200-6.
- Luomanen M. *A comparative study of healing of laser and scalpel incision wounds in rat oral mucosa*. *European Journal of Oral Sciences*, 2007. 95(1): p. 65-73.
- Tuppurainen K. *Cryotherapy for eyelid and periocular basal cell carcinomas: outcome in 166 cases over an 8-year period*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233:205–208.
- Zacarian S.A. *Cryosurgery of cutaneous carcinomas*. 1983; 9:947–956.

ROLUL UNOR INTERLEUKINE IMPLICATE ÎN PATOGENEZA POLIPOZEI RINOSINUZALE ASOCIATĂ CU ASTM BRONȘIC

Tudor Elena – dr. în medicină, conf. cercetător,

Perlug Nina – cercetător științific stagiar,

Varzari Alexandra – dr. în biologie,

Ghinda Sergiu – dr. hab. în medicină, prof. cercetător,

Procopișin Larisa – dr. în medicină, conf. cercetător,

Rotaru-Lungu Corina – cercetător științific,

Rotaru Natalia,

Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”

e-mail: eltudor@yandex.ru

Rezumat

A fost studiat rolul interleukinelor IL-4, IL-5, IL-8 și IgE totală în patogeneza polipozei rinosinuzale asociată cu astmul bronșic. Pentru a pune în evidență factorii de risc în apariția, dezvoltarea și cauzele recrudescențelor de PRS asociată cu astmul bronșic, în studiu au fost incluși 131 (71 de bărbați și 60 femei) de pacienți, inclusiv, lotul I – 81 (40 de bărbați și 41 femei) de pacienți cu PRS asociată cu astmul bronșic; lotul II – 50 (31 de bărbați și 19 femei) de pacienți cu PRS fără manifestări bronhopulmonare clinice și lotul control – 102 persoane sănătoase (51 bărbați și 51 de femei). A fost demonstrată o alergizare înaltă a pacienților cu polipoză rinosinuzală asociată sau nu cu astmul bronșic. Creșterea semnificativă a nivelului de IL-4, IL-5 și IL-8 în comparație cu lotul persoanelor sănătoase determină gradul de avansare a procesului inflamator la nivelul căilor respiratorii în loturile de pacienți. Așadar, polipoza rinosinuzală și astmul bronșic sunt boli multifactoriale, în patogeneza cărora este implicată inflamația cronică.

Cuvinte-cheie: polipoză rinosinuzală, astm bronșic, interleukine, alergie

Summary: The role of some interleukins involved in the pathogenesis of rhinosinusal polyposis associated with bronchial asthma

It was studied the role of interleukins IL-4, IL-5, IL-8 and total IgE in the pathogenesis of rhinosinusal polyposis

associated with bronchial asthma. The study included 131 patients (71 men and 60 women) for highlight the risk factors in the emergence, development and recidivism cases of rhinosinusal polyposis associated with bronchial asthma: group I- 81 (40 men and 41 women) patients with rhinosinusal polyposis associated with bronchial asthma; group II- 50 (31 men and 19 women) patients with rhinosinusal polyposis without bronchopulmonaries clinical manifestations and 102 healthy people (51 men and 51 women) - control group. It was demonstrated a high allergy at patients with rhinosinusal polyposis associated or not with bronchial asthma. The significant increase in the level of IL-4, IL-5 and IL-8 compared to the group of healthy people determines the degree of advancement of the inflammatory process in the respiratory tract at the patients. So, the rhinosinusal polyposis and the bronchial asthma are multifactorial diseases, at the basis of their pathogenesis is involved the chronic inflammation.

Keywords: rhinosinusal polyposis, bronchial asthma, interleukine, allergy

Резюме: Роль интерлейкинов вовлеченных в патогенезе полипозного риносинусита ассоциированного с бронхиальной астмой

Была изучена роль IL-4, IL-5, IL-8, и общего IgE в патогенезе полипозного риносинусита ассоциированного с бронхиальной астмой. Для определения факторов риска в возникновении, развитии и рецидивировании полипозного риносинусита ассоциированного (ПРС) с бронхиальной астмой (БА), исследование проведено на 131 (71 мужчин и 60 женщин) больных, включительно I группа – 81 (40 мужчин и 41 женщин) пациентов с ПРС ассоциированного с БА, II группа – 50 (31 мужчин и 19 женщин), пациенты с ПРС без клинических бронхолегочных проявлений и контрольная группа – 102 здоровых лиц (51 мужчин и 51 женщин). Уровень общего IgE был значительно выше во всех группах пациентов. Это свидетельствует об аллергизации пациентов с ПРС с/без БА. Сравнительный анализ уровня сывороточных интерлейкинов выявил значительно более высокий уровень IL-4, IL-5 и IL-8 в опытных группах исследования по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Это указывает на высокую степень выраженности воспалительного процесса в дыхательных путях опытных групп пациентов. Итак, полипозный риносинусит и бронхиальная астма являются многофакторными заболеваниями, в патогенезе которого вовлечено хроническое воспаление.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, бронхиальная астма, интерлейкины, аллергия

Introducere. Până în prezent, au fost propuse numeroase teorii ale etiologiei și patogenezei polipozei rinosinuzale (PRS) și astmului bronșic (AB), dar nici o teorie nu poate explica în totalitate mecanismul acestor boli. Inflamația alergică este baza patogenezei astmului bronșic [7, 19], însă asupra evoluției cronice a polipozei rinosinuzale cât și a astmului bronșic o influență considerabilă exercită următorii *factori microecologici*: umiditatea, particulele de praf, concentrația sporită a sporilor de fungi și alți iritanți habituali [15].

Este cunoscut că etapa precoce a răspunsului alergic o reprezintă *procesul inflamator prin mediator*, declanșat prin degranularea IgE-dependentă a mastocitelor și a bazofilelor. Eliberarea în cascadă a substanțelor preformate (histamina, triptaza) și celor sintetizate *de novo* (derivații acidului arahidonic, prostaglandinele și citochinele) inițiază dezvoltarea inflamației acute, induse de alergen, a bronhiilor cu manifestări clinice de astm bronșic (bronhospasm, edemul mucoasei bronșice, hipersecreția de mucus, creșterea permeabilității vasculare) [1, 18].

R.L.Voegels și coaut. (2001) au studiat rolul alergiei nazale în dezvoltarea PRS. Autorii nu au depistat nici o corelație între AB sau intoleranța la aspirină cu prezența sau lipsa alergiei. Se făcea remarcată doar creșterea esențială a nivelului de IgE și eozinofile la pacienții cu alergie și polipi nazali, deaceia autorii

apreciază că relațiile imuno-etilogice ale polipozei sunt complexe și doar unele aspecte se pot corela cu alergia (mediată prin Ig E) [17].

Teste pozitive la alergeni alimentari au fost raportate în 70% [5] și 81% [10] la pacienți cu PRS. Unii autori remarcă la pacienții cu PRS alergie alimentară în 22% [8] și 31% [11], semnificativ mai înalt în comparație cu lotul control [8, 2].

Interleukinele (IL)-4 și IL-5 sunt eliberate de limfocitele de tip secundar (Th2) formând varianta umorală a răspunsului imun și fiind implicate în fenomenele observate în cadrul alergiei, polipozei rinosinuzale și astmului bronșic.

Astfel, interleukina IL-4 reprogreamază limfocitul B pentru sinteza anticorpilor din clasa IgE [6]. Un mecanism suplimentar prin care IL-4 contribuie la obstrucția căilor respiratorii în astm este, prin inducerea expresiei genelor mucin și hipersecreție de mucus [3]. IL-4 crește expresia de eotaxin și a altor citokine inflamatorii din fibroblaști care ar putea contribui la inflamația și remodelarea astmului bronșic [4].

IL-5 reprezintă factorul de bază care activează eozinofilele [12]. Funcțiile sale sunt de a stimula creșterea celulelor B și de a crește secreția de imunoglobuline. Interleukina-5 a fost mult timp asociată cu cauza mai multor boli alergice, inclusiv rinita alergică și astm bronșic, în care a fost observat o creștere mare a numărului de circulant, în căile țesutului respirator și,

au fost observate eozinofile în spută [14], aceste celule sunt, de asemenea, prezente la persoanele ce suferă de astm bronșic asociat cu polipoză rinosinuzală, producând un răspuns de hipersensibilitate și inflamație a țesutului. Gradul de eozinofilie înalt la pacienții astmatici cu polipi nazali este mai mare, comparativ cu pacienții care nu au astm bronșic. Pacienții astmatici cu polipoză rinosinuzală, de asemenea, au recidivări a polipilor nazali, decât cei care sunt non-astmatici [9]. Nivel înalt de eozinofile, în special, în astmul bronșic, demonstrează că eozinofilele au un rol important în patogeneza acestor boli [13].

IL-8 este produsă de macrofagi, fibroblaști, hepatocite, celulele epiteliale și alte celule. Obiectivul principal al IL-8 este faptul că ea acționează ca un chemoattractant și activator pentru neutrofile [16]. În plus, induce activitatea secretorie a macrofagelor și provoacă chemotaxis la eozinofile.

Analizând datele din literatură, putem conchide că PRS și AB sunt asociate și trebuie prevăzute în strânsă legătură cu examinarea și tratament complex.

Este oportun să se continue cercetările întru studierea rolului interleukinelor în patogeneza, apariția și dezvoltarea PRS asociată sau nu cu AB.

Scopul studiului: Studierea rolului interleukinelor IL-4, IL-5, IL-8 și IgE totală în patogeneza polipozei rinosinuzale asociată cu astmul bronșic.

Material și metode. În studiu au fost incluși 131 (71 de bărbați și 60 de femei) de pacienți pentru a pune în evidență factorii de risc în apariția, dezvoltarea și cauzele recrudescențelor de PRS asociată cu astmul bronșic: dintre care - lotul I – 81 (40 bărbați și 41 femei) bolnavi cu PRS asociată cu astmul bronșic; lotul II - 50 (31 bărbați și 19 femei) bolnavi cu PRS fără manifestări clinice bronhopulmonare și 102 persoane sănătoase (51 bărbați și 51 femei) – lotul control.

Vârsta medie a pacienților din lotul I este 48,9±1,15; în lotul II – 45,1±1,87; lotul control – 48,0±0,98 ani.

Examinarea clinico-instrumentală a pacienților a inclus: anamneza, investigarea otorinolaringologică și clinică generală (consultația pneumologului), examenul sumar al sângelui, radiografia sinusurilor paranasale, explorarea căilor respiratorii inferioare.

Determinarea concentrației interleukinelor IL-4, IL-5, IL-8 și IgE-totală a fost realizată utilizând metoda ELISA (Enzyme- Linked Immunosorbent Assay). IL-4, IL-5 și IL-8 în ser au fost determinate folosind setul VECTOR-BEST (Novosibirsk, Rusia), IgE-totală în ser a fost determinată cu setul UBI MAGIWEL^(TM) (Mountain View, California).

Pentru analiza statistică a datelor a fost folosit programul Excel Microsoft și criteriul *t-Student* pen-

tru eșantioane individuale de comparare a valorilor medii ale grupurilor pe diferite variabile.

Rezultate și discuții. Astmul bronșic, clasat în conformitate cu Clasamentul Internațional al Maladiilor elaborat de O.M.S. (revizuirea a X-a, 1992), a fost examinat după frecvența de asociere cu PRS. Astfel, la bolnavii incluși în studiu s-a evidențiat că PRS asociată cu AB predomină forma moderată și severă a astmului bronșic. Rezultatele după severitatea astmului bronșic asociat cu PRS sunt redată în tabelul 1.

Tabelul 1

Repartiția pacienților cu polipoză rinosinuzală asociată cu astmul bronșic după severitatea astmului bronșic (abs/%)

Severitatea astmului bronșic	PRS asociată cu astm bronșic (n=81)
Astm intermitent	1/1,2
Astm persistent ușor	11/13,6
Astm persistent moderat	56/69,2
Astm persistent sever	13/16,0

Anamneza alergologică pozitivă la alergenii nonbacterieni a prevalat la pacienții din lotul cu PRS asociat cu astmul bronșic (tab. 2).

Tabelul 2

Anamneza alergologică în loturile studiate (abs/%)

Alergeni nonbacterieni	PRS asociată cu astmul bronșic (n=81)	PRS (n=50)
Alimentari	-	3/6,00
Polen	15/18,51	1/ 2,00
Menajeri	22/27,16	5/10,00
Mucegaiuri	17/20,98	1/ 2,00

S-au examinat mecanismele imune ale alergiei care specifică evoluția polipozei rinosinuzale fără sau în asociere cu astmul bronșic.

Prezența cantitativă a leucocitelor la pacienții din loturile I și II de studiu s-au diferențiat semnificativ de concentrația acestora în lotul-martor (sănătoși) (p<0,001) (tab. 3). Neutrofilele segmentate erau în descreștere în toate loturile de pacienți, cu decalaje certe cu lotul-martor în loturile I și II (p<0,05).

Nivelul neutrofilelor nesegmentate la pacienți în comparație cu lotul-martor erau mai înalte însă nu semnificativ (p>0,05). Conținutul de limfocite și monocite în toate loturile de pacienți nu a manifestat diferențe importante în comparație cu cei sănătoși.

Eozinofilele în toate loturile de pacienți au fost semnificativ crescute față de cei sănătoși. Cele mai înalte valori de eozinofile s-au determinat la pacienții din lotul I - 7,0±0,62, care au depășit semnificativ nivelele lotului-martor 2,0±0,23 (p<0,001) și pacienților din lotul II - 4,54±0,54 (p<0,01). De asemenea, se remarcă o

elevare semnificativă a nivelului de eozinofile la pacienții din lotul II față de cei sănătoși ($p < 0,001$) (tab.3).

Prin urmare, conform datelor formulei leucocitare s-a determinat o alergizare mai înaltă la pacienții din ambele loturi în comparație cu lotul celor sănătoși, în special în polipoza rinosinuzală asociată cu astm bronșic.

Profilul citokinic a fost examinat la 45 de bolnavi cu polipoză rinosinuzală asociat cu astm bronșic (PRS+AB), lotul I: IL-8 și IL-5 în lotul II a fost studiată la 32 de pacienți iar, IL-4 a fost determinată la 30 pacienți cu PRS. În lotul cu persoane sănătoase IL-8 a fost analizată în 80 de cazuri, IL-5 a fost analizată la 98 de persoane iar IL-4 a fost examinată la 74 de persoane. IgE totală în lotul I a fost studiată în 51 din cazuri, în lotul II - 38 de pacienți, în lotul control IgE totală a fost analizată în 102 din cazuri (tab.4).

La persoanele din lotul I s-au observat valori mai înalte a IL-8 ($109,0 \pm 7,77$; $p < 0,001$) în comparație cu persoanele din lotul-martor ($42,9 \pm 2,82$). De asemenea, diferență statistic semnificativă s-a determinat în lotul II ($86,8 \pm 8,43$; $p < 0,001$) în comparație cu lotul-martor. Între lotul I și lotul II nu s-au observat diferențe semnificative, dar s-a constatat o tendință de creștere a valorii IL-8 în lotul I. Astfel, putem concluziona, că IL-8 este implicată în producerea inflamației la nivelul bronhiilor și în țesutul polipos la pacienții suferinzi de polipoză rinosinuzală asociată astm bronșic și în dezvoltarea polipilor nazali în lotul pacienților cu PRS (tab.4).

Nivelul IL-5 a fost mai înalt în lotul I ($22,2 \pm 1,58$; $p < 0,001$) în comparație cu lotul II ($13,0 \pm 1,17$). Diferențe statistic semnificative s-au remarcat între persoanele sănătoase ($5,6 \pm 0,50$) și pacienții din lotul I și lotul II ($13,0 \pm 1,17$; $p < 0,001$) (tab. 4). Aceste observații ne permite să confirmăm rolul acestui mediator în procesul inflamator în astmul bronșic și hiperreactivitatea bronșică și implicația sa în procesul inflamator și dezvoltarea polipozei rinosinuzale.

Cele mai înalte valori a IL-4 s-au determinat la pacienții din lotul I ($54,1 \pm 6,32$; $p < 0,01$), care a depășit semnificativ nivelul IL-4 la pacienții din lotul II ($31,7 \pm 4,08$). În același timp s-a observat o diferență statistic semnificativă a nivelului seric de IL-4 la pacienții din lotul I ($54,1 \pm 6,32$; $p < 0,001$) în comparație cu persoanele sănătoase ($11,3 \pm 1,31$). O diferență statistic semnificativă, de asemenea, se observă între persoanele sănătoase și lotul bolnavilor cu PRS ($31,7 \pm 4,08$, $p < 0,001$) (tab. 4). Creșterea nivelului IL-4 în lotul bolnavilor cu PRS asociată cu astm bronșic și în lotul pacienților cu PRS, demonstrează că acest mediator joacă un rol important în patogeneza astmului bronșic și polipoza rinosinuzală.

Analiza comparativă a nivelului interleukinelor serice în loturile examinate de pacienți a relevat o tendință generală de majorare a IL-8 ($109,0 \pm 7,77$), IL-5 ($22,2 \pm 1,58$) și IL-4 ($54,1 \pm 6,32$) în lotul I de pacienți în comparație cu lotul II și persoanele sănătoase. Acest fapt relevă gradul de avansare a procesului inflamator la nivelul căilor respiratorii în acest lot de pacienți.

Tabelul 3

Indicii formulei leucocitare ($M \pm m$)

Indici	Lotul I (n=67)	Lotul II (n=41)	Control (n=35)	Semnificația p
Leucocite	$7,4 \pm 0,24$ ◆	$6,9 \pm 0,22$ ●	$6,0 \pm 0,24$	$p < 0,001$ ◆●
Neutrofile nesegmentate	$3,2 \pm 0,75$	$2,1 \pm 1,56$	$1,8 \pm 0,19$	$p > 0,05$
Neutrofile segmentate	$54,9 \pm 1,66$ ◆	$56,2 \pm 1,51$ ●	$60,6 \pm 0,96$	$p < 0,05$ ◆●
Eozinofile	$7,0 \pm 0,62$ ◆■	$4,54 \pm 0,54$ ●	$2,0 \pm 0,23$	$p < 0,001$ ◆● $p < 0,01$ ■
Monocite	$6,3 \pm 0,37$	$6,7 \pm 0,55$	$6,4 \pm 0,45$	$p > 0,05$
Limfocite	$28,1 \pm 1,16$	$29,6 \pm 1,18$	$29,3 \pm 0,91$	$p > 0,05$

Notă: Diferențe statistic semnificative: ■ - între lotul I și II; ◆ - între lotul I și control; ● - între lotul II și control

Tabelul 4

Nivelul interleukinelor și IgE totală în loturile luate în studiu ($M \pm m$)

Indici imunologici	PRS + AB	PRS	Control	Semnificația p
	Lotul I	Lotul II		
IL-8 (pg/ml)	$109,0 \pm 7,77$ ●	$86,8 \pm 8,43$ ◆	$42,9 \pm 2,82$	$p < 0,001$ $p > 0,05$ ■
IL-5 (pg/ml)	$22,2 \pm 1,58$ ■●	$13,0 \pm 1,17$ ◆	$5,6 \pm 0,50$	$p < 0,001$
IL-4 (pg/ml)	$54,1 \pm 6,32$ ■●	$31,7 \pm 4,08$ ◆	$11,3 \pm 1,31$	$p < 0,001$ $p < 0,01$ ■
IgE (UI/ml)	$371,9 \pm 59,95$ ■●	$192,6 \pm 52,35$ ◆	$8,8 \pm 0,56$	$p < 0,001$

Notă: Diferențe statistic semnificative: ■-între lotul I și lotul II, ●- între lotul I și control, ◆- între lotul II și control

În lotul I s-a remarcat cele mai înalte valori a IgE totală ($371,9 \pm 59,95$; $p < 0,001$) în comparație cu persoanele sănătoase ($8,8 \pm 0,56$), același fenomen s-a observat și în lotul II ($192,6 \pm 52,35$; $p < 0,001$). Diferență statistic semnificativă s-a depistat între lotul pacienților cu astm bronșic asociat cu PRS ($371,9 \pm 59,95$; $p < 0,01$) și lotul pacienților cu PRS (tab. 4). Nivelul de Ig E totală a fost semnificativ înalt în toate loturile de pacienți. Aceasta demonstrează o alergizare a pacienților cu polipoză rinosinuzală cu sau fără asociere cu astm bronșic.

Concluzii

Nivelul înalt de IgE totală și a indicilor formulei leucocitare în loturile de pacienți demonstrează o alergizare a pacienților cu polipoză rinosinuzală, în special, asociată cu astmul bronșic.

Analiza comparativă a valorilor medii ale mediatorilor inflamației imune la pacienții cu polipoză rinosinuzală asociată sau nu cu astmul bronșic demonstrează că nivelul IL-4, IL-5 și IL-8 depășește semnificativ indicile normale ale acestora la persoanele sănătoase, ceea ce demonstrează că acești mediatori joacă un rol important în patogeneza polipozei rinosinuzale și astmului bronșic.

Bibliografie

1. Boyce J. *Mast cells: beyond IgE*. J Allergy Clin Immunol, 2003, vol.111 (1), 24-32.
2. Collins M.M., Loughran S., et al. *Nasal polyposis: prevalence of positive food and inhalant skin tests*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Nov; 135(5):680-3.
3. Dabbagh K., Takeyama K., et al. *IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo*. J Immunol. 1999; 162:6233-6237.
4. Doucet C., Brouty-Boye D., et al. *IL-4 and IL-13 specifically increase adhesion molecule and inflammatory cytokine expression in human lung fibroblasts*. Int Immunol. 1998 Oct.; 10(10):1421-33.
5. Duroudier N.P., Tulah A.S., Sayers I. *Leukotriene pathway genetics and pharmacogenetics in allergy*. Allergy. 2009 Jun; 64(6):823-39.
6. Gelfand E., Dakhama A. *CD8+ T lymphocytes and leukotriene B4: novel interactions in the persistence and progression of asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2006, vol.117 (3), p. 577- 582.
7. Hong S.J., Lee S.Y., et al. *IL-5 and thromboxane A2 receptor gene polymorphisms are associated with decreased pulmonary function in Korean children with atopic asthma*. J Allergy Clin Immunol. 2005 Apr; 115(4):758-63.
8. Klossek J.M., Neukirch F., Pribil C., et al. *Prevalence of nasal polyposis in France: A cross-sectional, case-control study*. Allergy. 2005; 60(2):233-7.
9. Larsen K., *The clinical relationship of nasal polyps to asthma*. Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997. p. 97-104.
10. Pang Y.T., Eskici O., Wilson J.A. *Nasal polyposis: role of subclinical delayed food hypersensitivity*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;122(2):298-301.
11. Rugina M., Serrano E., et al. *Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience*. Rhinology. 2002; 40(2):75-9.
12. Saenz Lopez P., Vazquez Alonso F., et al. *Polimorfismos en genes de respuesta inflamatoria en cancer renal Metastatico*. Actas urológicas españolas 2009;33(5):474-481.
13. Sanderson C.J., "Interleukin-5, eosinophils, and disease". June 1992; Blood 79(12): 3101-9.
14. Shen H.H., Ochkur S.I., McGarry M.P., et al., "A causative relationship exists between eosinophils and the development of allergic pulmonary pathologies in the mouse". 2003 March; J. Immunol. 170 (6): 3296-305.
15. Tudor E., Varzari A., Egorov V., Rotaru-Lungu C. *Polipoza rinosinuzală și astmul bronșic - aspecte imunopatologice*. Arta medica. Chișinău, decembrie, 2008, nr. 6. p. 38-41.
16. Utgaard J.O., Jahnsen F.L., et al., *Rapid secretion of prestored interleukin 8 from Weibel-Palade bodies of microvascular endothelial cells*. 1998, Nov.; J. Exp. Med. 188(9): 1751-6.
17. Voegels R. L., Santoro P., et al. *Nasal polyposis and allergy: is there a correlation?* // Am. J. Rhinol., 2001, 15(1): 9-14.
18. Williams T. *The eosinophil enigma*. J Clin Invest, 2004, vol.113 (4), p. 507-509.
19. Woodcock A., Lowe L., Murray C., et al. *Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years*. Am J Respir Crit Care Med, 2004, vol.170, p. 433.

EFICIENȚA TRATAMENTULUI COMPLEX TRADIȚIONAL ȘI A INCLUDERII ÎN SCHEMELE DE TRATAMENT A PIELII ÎMBĂTRÂNITE A ACIDULUI HIALURONIC

Tcaci Irina – doctorand

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

sectiamed@asm.md, tel.: 069995060

Rezumat

Tratamentul tradițional, suplimentat cu acid hialuronic, comparativ cu tratamentul tradițional, reduce statistic semnificativ ridurile fine, unele caracteristici clinice cutanate, valorile medii ale scalelor de evaluare clinică a eficacității și siguranței tratamentului. Ameliorarea estetică a pielii, de asemenea, este semnificativ mai eficientă după administrarea tratamentului tradițional, suplimentat cu acid hialuronic.

Cuvinte-cheie: îmbătrânirea pielii, modificări cutanate cronologice, riduri fine, riduri grosiere, acid hialuronic

Summary: Effectiveness of the traditional complex treatment and including hyaluronic acid in the treatment scheme of the ageing skin

Traditional treatment supplemented with hyaluronic acid, compared to traditional treatment, statistically significantly reduces fine wrinkles, some skin clinical features, and mean value of the clinical scales for assessment efficacy and safety of the treatment. Improve the skin aesthetic is also significantly better after traditionally treatment supplemented with hyaluronic acid.

Keywords: ageing skin, chronological skin changes, fine wrinkles, coarse wrinkles, hyaluronic acid

Резюме: Эффективность традиционного комплексного лечения и включения в схеме лечения старения кожи гиалуроновой кислоты

Дополнение традиционного метода лечения гиалуроновой кислотой, по сравнению с традиционным лечением, статистически достоверно уменьшает мелкие морщины, некоторые клинические кожные признаки, средние значения шкал клинической оценки эффективности и безопасности лечения. Эстетичное улучшение кожи также более значительно после традиционного лечения дополненного гиалуроновой кислотой.

Ключевые слова: старение кожи, хронологические изменения кожи, мелкие морщины, грубые морщины, гиалуроновая кислота

Actualitatea temei. Concomitent cu creșterea speranței de viață și a numărului de populație de vârstă a treia, persoanele nemulțumite de modificările de îmbătrânire ale pielii atrag tot mai mult și mai mult atenția medicilor. Există mai multe metode de atenuare a pielii îmbătrânite prin aplicarea terapiei locale, injectabile, orale și/sau chirurgicale [1].

Mezoterapia sau intradermoterapia reprezintă o varietate de tehnici minim invazive pentru tratament local medical și cosmetic, în care medicamentele (acidul hialuronic, vitaminele, mineralele, aminoacizii, hormonii, enzimele, substanțele nutritive, farmaceuticele, detergenții) sunt injectate direct în epidermă sau intradermic, în scopul tratamentului medical (neurologic, musculo-scheletic) și cosmetic [2, 3].

Biorevitalizarea, propusă de profesorul italian A. Di Pietro în 2001, este o parte a mezoterapiei și se identifică ca „metodă de injecții intradermice cu acid hialuronic nativ (nemodificat) pentru recuperarea mediului fiziologic și normalizarea proceselor metabolice dermice”. Efectele biorevitalizării nu sunt limitate doar la dermă, dar indirect se extind și la epidermă.

Termenul „biorevitalizare” se traduce „revigorarea pielii pe cale biologică” (vita - viață, prefixul re - din nou, bio - biologică). Termenul a fost atât de reușit, încât a fost rapid preluat de medici, care au extins domeniul de aplicare a definiției inițiale la orice metodă care normalizează starea pielii prin restabilirea homeostaziei acesteia pe cale fiziologică [4].

Scopul studiului constă în estimarea comparativă a eficienței tratamentului complex tradițional și includerea în schemele de tratament a pielii îmbătrânite a acidului hialuronic.

Material și metode de cercetare. Am examinat 90 de femei cu vârsta cuprinsă între 25 și 60 de ani (vârsta medie 43,29±1,2 ani), cu modificări cutanate cronologice bilaterale (aspect ridat și deformant al feței, gâtului și decolteului - riduri profunde și/sau brazde, de exemplu, riduri glabelare de încruntare, riduri ale frunții, riduri fine, falduri naso-labiale și riduri periorale). Pacientele nu au fost supuse anterior unor proceduri cosmetice sau estetice (tratamentului facial estetic, de augmentare tisulară, chirurgical, cu laser ablativ, non-ablativ sau cu radiofrecvență), au semnat

un consimțământ informat, au acceptat obligația de a nu administra orice alte proceduri faciale în perioada de studiu.

În funcție de metoda de tratament, pacientele au fost divizate în 2 loturi a câte 45 de persoane:

1. Lotul-martor – tratament complex tradițional: vitamina E (DL- α -tocoferol acetat) - capsule 400 mg 1 dată/zi și acid ascorbic (L-acid ascorbic) - comprimate 0,5 mg 1 dată/zi plus mezoterapie (vitamina C 20% 1 ml și silorgamine 1 dată/5 zile) o perioadă de 20 de zile.

2. Lotul de bază - tratament complex tradițional plus mezoterapie plus acid hialuronic injectabil (preparatul SkinFill Meso), administrat intracutanat multiplu o perioadă de 20 de zile.

Preparatul utilizat și tehnica de injectare. Preparatul **SkinFill Meso** este un gel izotonic steril, apirogen, cu elasticitate mare, cristalin, incolor și transparent, care constă din acid hialuronic și bicarbonat de sodiu non-animalier, obținut prin biofermentație. Medicamentul, în volum de 1 ml, este ambalat într-o seringă de unică folosință, sterilizat în autoclavă, cu 2 ace de dimensiunea 30-G. Preparatul include hialuronat de sodiu de 14 mg/ml și tampon de fosfat pH 7 până la 1 ml și este destinat pentru injectare în stratul dermic exterior și în joncțiunea dermo-epidermică.

Tehnica de injectare. Pacienții au fost examinați și marcați înainte de tratament. Pielea a fost curățată cu soluție antiseptică - Chlorghexidină. Analgezia locală cu ƉMJA 5% s-a aplicat până la tratament la discreția investigatorului. Preparatul în volum de 2 ml a fost injectat cu un ac de calibru 30-G în stratul superficial dermic prin tehnica de papulă.

Studiul a constat din trei vizite: screening și tratament, combinate într-o singură vizită sau două vizite, și evaluarea la 14 zile după tratament. Randomizarea pacientelor în funcție de medicația aplicată s-a efectuat la vizita de tratament.

În scopul determinării tipului, stării și cauzelor problemelor cutanate faciale, dar și pentru estimarea

eficienței tratamentului am folosit următoarele metode de investigații:

1. Analiza acuzelor (subiective, obiective), istoricului vieții, istoricului medical, condițiilor de muncă și de viață a pacientei.

2. Examenul clinic, inclusiv examenul dermatologic vizual și, examinarea pielii prin utilizarea echipamentelor de diagnostic: lampa-lentilă, lampa Wood, videomicroscopia digitală.

3. Aplicarea scalelor pentru evaluarea clinică a eficacității și siguranței (efecte adverse și complicații) la 14 zile după finisarea tratamentului: scala modificată a severității ridurilor după Fitzpatrick [5], scala de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazolabiale) [6], scala fotografică Larnier [7].

4. Calculul Scorului Clinic Global al Fotoîmbătrânirii pielii (suma următoarelor șase poziții: hidratare, rugozitate, laxitate, suplețe, riduri fine și riduri grosiere). Scorul maxim, care corespunde celor mai pronunțate modificări, este de 17 [8].

5. Scala Globală de Ameliorare Estetică - o scală mai mult relativă, decât absolută. Investigatorul clasifică ameliorarea generală a fiecărei cute nazolabiale prin compararea aspectului exterior al pacientului la finele studiului cu o fotografie mărită, făcută până la tratament [9].

6. Scala subiectivă de ameliorare estetică - la finele studiului, fiecare pacient a evaluat nivelul său de satisfacție privind eficiența tratamentului, comparativ cu vizita de screening-tratament inițial. Am efectuat și evaluarea ameliorării în baza unei scale procentuale: 0-25% (nesatisfăcător), 26-50% (ne semnificativ), 51-75% (bun) și 76-100% (excelent) [10].

7. Au fost analizate efectele cutanate adverse ale tratamentului: eritem, descuamare, xeroză, noduli, senzații de înțepături sau arsuri, iritație, infecții (bacteriene, fungice, virale).

Rezultate obținute și discuții. *Evaluarea rezultatelor cosmetice.* Tratamentul tradițional în lotul-martor a contribuit la reducerea nesemnificativă a ridurilor fine de la 40 (88,9%) din cazuri la 39 (86,6%)

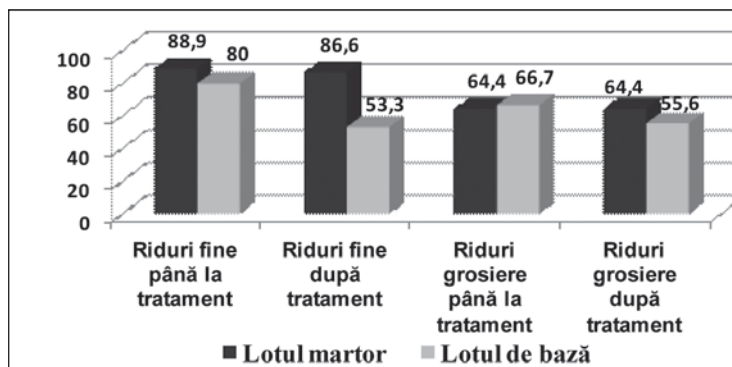


Figura 1. Dinamica frecvenței ridurilor în funcție de tratament la femeile din loturile de studiu (%)

din cazuri ($p > 0,05$). Tratamentul tradițional în lotul de bază, suplimentat cu acid hialuronic, a redus semnificativ ridurile fine de la 36 (80,0%) din cazuri la 24 (53,3%) din cazuri ($p < 0,01$). Diferență statistic semnificativă s-a constatat și între loturile de studiu după tratament: 39 (86,6%) din cazuri în lotul-martor și 24 (53,3%) din cazuri în lotul de bază ($p < 0,001$) (figura 1).

Rezultate similare s-au obținut și pentru ridurile grosiere. În lotul-martor frecvența acestora nu s-a modificat în funcție de tratament - 29 (64,4%) din cazuri, iar în lotul de bază s-au redus nesemnificativ de la 30 (66,7%) din cazuri până la tratament la 25 (55,6%) din cazuri după tratament ($p > 0,05$). Diferența între loturile de studiu după tratament, de asemenea, era nesemnificativă: 29 (64,4%) din cazuri în lotul-martor și 25 (55,6%) din cazuri în lotul de bază ($p > 0,05$).

La femeile din lotul-martor nu s-a constatat modificări a gravității ridurilor grosiere după tratament, iar în cazul ridurilor fine doar la 1 (5,3%) femeie din 19 (100,0%) ridurile fine ușoare au dispărut.

După tratament, la femeile din lotul de bază ridurile fine ușoare au dispărut la toate 11 femei (100,0%). Din 22 (100,0%) din femei cu riduri fine moderate în

1 (4,5%) caz ridurile au dispărut și în 11 (50,0%) cazuri au devenit moderate, iar cele 3 cazuri de riduri fine severe au devenit moderate (figura 2).

Ridurile grosiere ușoare la femeile din lotul de bază au dispărut la 5 (38,5%) femei și nu s-au modificat la 8 (61,5%) femei. Din 15 (100,0%) femei cu riduri grosiere moderate în 4 (26,7%) cazuri ridurile au devenit ușoare și în 11 (73,3%) cazuri nu s-au modificat, iar cele 2 cazuri de riduri grosiere severe și 15 cazuri de absență a ridurilor nu s-au modificat (figura 3).

Tratamentul pacientelor cu modificări de vârstă ale dermei a contribuit la ameliorarea caracteristicilor clinice ale pielii. Rugozitatea cutanată tactilă nu s-a modificat în lotul-martor (25 - 55,6%) și s-a redus statistic semnificativ de la 31 (68,9%) de cazuri până la tratament la 18 (40,0%) cazuri după tratament în lotul de bază ($p < 0,01$).

Laxitatea cutanată nu s-a modificat în lotul-martor (27 - 60,0%) și a diminuat de la 32 (71,1%) de cazuri până la tratament la 24 (53,3%) de cazuri după tratament în lotul de bază, însă această micșorare nu a atins certitudine statistică ($p > 0,05$).

Hidratarea cutanată redusă s-a micșorat în lotul-

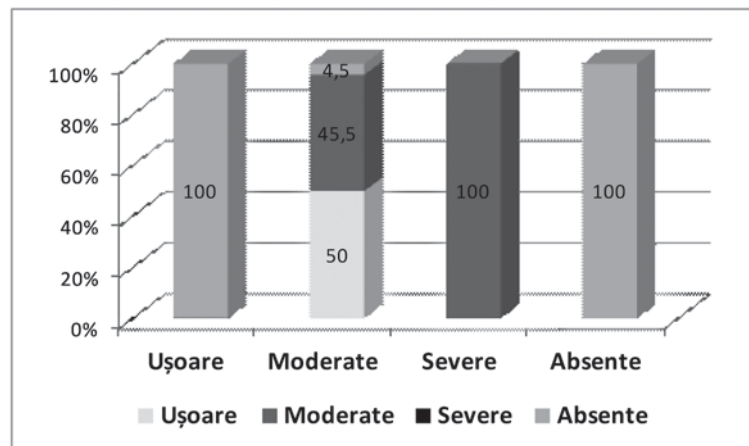


Figura 2. Eficiența tratamentului pacientelor din lotul de bază în funcție de gravitatea ridurilor fine

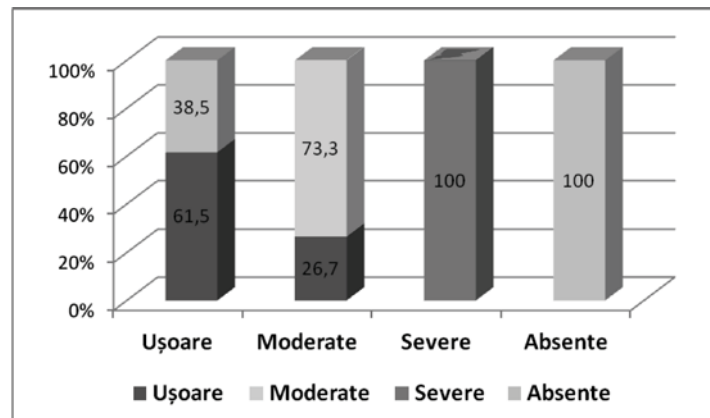


Figura 3. Eficiența tratamentului pacientelor din lotul de bază în funcție de gravitatea ridurilor grosiere

martor de la 37 (82,2%) de cazuri până la tratament la 36 (80,0%) de cazuri după tratament ($p>0,05$) și în lotul de bază de la 34 (75,6%) din cazuri până la tratament la 10 (22,2%) cazuri după tratament ($p<0,001$).

Lentigo actinice nu s-au modificat în lotul-martor (24 - 53,3%) și s-a redus statistic semnificativ de la 30 (66,7%) de cazuri până la tratament la 19 (42,2%) cazuri după tratament în lotul de bază ($p<0,05$).

Elasticitatea cutanată redusă nu s-a modificat în lotul-martor (28 - 62,2%) și a diminuat de la 27 (60,0%) din cazuri până la tratament la 21 (46,7%) din cazuri după tratament în lotul de bază, însă această micșorare nu a atins certitudine statistică ($p>0,05$).

Luciul cutanat s-a redus de la 6 (13,3%) cazuri până la tratament la 4 (8,9%) cazuri după tratament în lotul-martor ($p>0,05$) și a crescut de la 4 (8,9%) cazuri până la tratament la 44 (97,8%) de cazuri după tratament în lotul de bază ($p<0,001$).

Descuamarea cutanată s-a redus de la 28 (62,2%) de cazuri până la tratament la 2 (4,4%) cazuri după tratament în lotul-martor ($p<0,001$) și de la 30 (66,7%) de cazuri până la tratament la 15 (33,3%) cazuri după tratament în lotul de bază ($p<0,01$).

Eritemul cutanat s-a micșorat de la 17 (37,8%) cazuri până la tratament la 2 (4,4%) cazuri după tratament în lotul-martor ($p<0,001$) și de la 12 (26,7%) cazuri până la tratament la 4 (8,9%) cazuri după tratament în lotul de bază ($p<0,01$).

Hiperpigmentarea pestriță a scăzut de la 11 (24,4%) cazuri până la tratament la 5 (11,1%) cazuri după tratament în lotul-martor ($p<0,001$) și de la 14 (31,1%) cazuri până la tratament la 4 (8,9%) cazuri după tratament în lotul de bază ($p<0,01$).

După tratament s-au ameliorat teleangiectaziile la 3 (6,7%) femei din lotul-martor și la 30 (66,7%) de femei din lotul de bază ($p<0,001$), cheratoza actinică - la 2 (4,4%) femei din lotul-martor și la 24 (53,3%) de femei din lotul de bază ($p<0,001$) și pielea sensibilă - la 2 (4,4%) femei din lotul-martor și la 23 (51,1%) de femei din lotul de bază ($p<0,001$).

Tonusul muscular afectat nu s-a modificat în lotul-martor (24 - 53,3%) și s-a redus de la 25 (55,6%) de cazuri până la tratament la 20 (44,4%) de cazuri după tratament în lotul de bază, însă această micșorare nu a atins certitudine statistică ($p>0,05$).

Eficiența tratamentelor aplicate în loturile de studiu în funcție de scalele de evaluare a severității ridurilor a constatat reduceri nesemnificative în lotul-martor. Valoarea medie a indicelui Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick s-a redus cu 1,15% (de la 3,51 puncte la 3,47 puncte; $p>0,05$), valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) - cu 1,19%

(de la 2,56 puncte la 2,53 puncte; $p>0,05$), iar valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) nu s-a modificat - 2,71 puncte ($p>0,05$).

În lotul de bază s-au obținut reduceri semnificative a acestor indicatori: valoarea medie a indicelui Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick s-a micșorat cu 8,18% (de la 3,44 puncte la 3,18 puncte; $p<0,01$), valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) - cu 7,14% (de la 2,40 puncte la 2,24 puncte; $p<0,01$) și valoarea medie a Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) - cu 7,14% (de la 2,58 puncte la 2,40 puncte; $p<0,05$).

Valoarea medie a Scorului Clinic Global al Foto-îmbătrânirii a scăzut de la 6,18 puncte până la tratament la 6,13 puncte după tratament în lotul-martor ($p>0,05$) și de la 6,51 puncte până la tratament la 4,58 puncte după tratament în lotul de bază ($p<0,001$).

Ameliorarea estetică, tolerabilitatea și satisfacția generală. Conform Scalei Globale de Ameliorare Estetică, în lotul-martor nu au fost cazuri de agravare și/sau ameliorare foarte semnificativă, ameliorare absentă în 20 (44,4%) de cazuri, era evidentă în 23 (51,1%) din cazuri și semnificativă în 2 (4,5%) cazuri. În lotul de bază nu au fost cazuri de agravare și/sau de absență a ameliorării, ameliorarea era evidentă în 16 (35,6%) cazuri, semnificativă în 23 (51,1%) din cazuri și foarte semnificativă în 6 (13,3%) cazuri ($p<0,001$) (figura 4).

Evaluarea subiectivă a ameliorării estetice a constatat rezultate similare. În lotul-martor rezultat nesatisfăcător s-a constatat în 8 (17,8%) cazuri, rezultat ne semnificativ în 35 (77,8%) de cazuri, rezultat bun în 2 (4,4%) cazuri și rezultatul excelent absentă. În lotul de bază rezultat nesatisfăcător nu s-a raportat, rezultat ne semnificativ au raportat 6 (13,3%) femei, rezultat bun - 32 (71,1%) de femei și rezultatul excelent - 7 (15,6%) femei ($p<0,001$) (figura 5).

Analiza reacțiilor sau evenimentelor adverse locale a constatat echimoze la 23 (51,1%) de paciente din lotul-martor și la 19 (42,2%) paciente din lotul de bază ($p>0,05$), edeme la 11 (24,4%) paciente din lotul-martor și la 6 (13,3%) paciente din lotul de bază ($p>0,05$), eritem la 23 (51,1%) de paciente din lotul-martor și la 21 (46,7%) de paciente din lotul de bază ($p>0,05$), creșterea temperaturii locale la 2 (4,4%) paciente din lotul-martor și la 0 (0%) paciente din lotul de bază ($p>0,05$), durere la 31 (68,9%) de paciente din lotul-martor și la 24 (53,3%) de paciente din lotul de bază ($p>0,05$), decolorarea pielii la 1 (2,2%) pacientă din lotul-martor și la 0 (0%) paciente din lotul de bază ($p>0,05$), descuamare cutanată la 3 (6,7%) paciente din lotul-martor și la 0 (0%) paciente din lotul

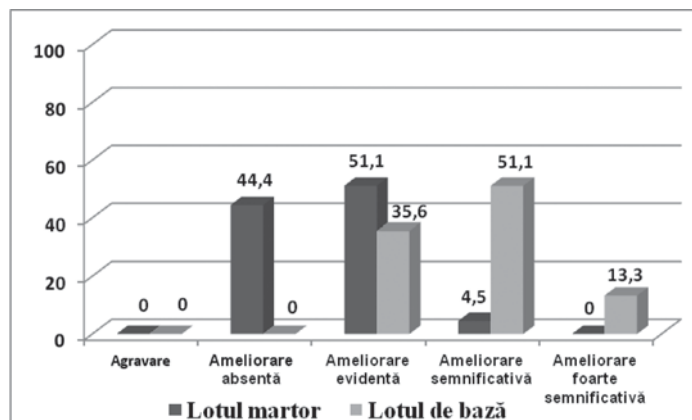


Figura 4. Ameliorarea estetică la femeile din loturile de studiu conform Scalei Globale de Ameliorare Estetică (%)

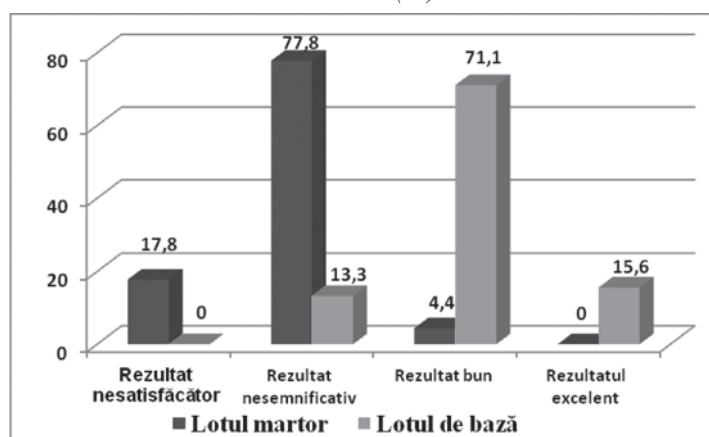


Figura 5. Evaluarea subiectivă a ameliorării estetice la femeile din loturile de studiu (%)

de bază ($p > 0,05$), senzații de înțepături sau arsuri la 4 (8,9%) paciente din lotul-martor și la 1 (2,2%) pacientă din lotul de bază ($p > 0,05$), infecții la 1 (2,2%) pacientă din lotul-martor și la 0 (0%) paciente din lotul de bază ($p > 0,05$).

În lotul-martor, comparativ cu lotul de bază, s-a raportat statistic semnificativ mai frecvent sensibilitate locală (14 - 31,1% și 3 - 6,7%, respectiv; $p < 0,01$), prurit local (11 - 24,4% și 2 - 4,4%, respectiv, $p < 0,05$), xeroză (9 - 20,0% și 1 - 2,2%, respectiv, $p < 0,05$) și iritare cutanată (9 - 20,0% și 1 - 2,2%, respectiv, $p < 0,05$).

În lotul de bază, comparativ cu lotul-martor, s-a depistat statistic semnificativ mai frecvent noduli (44 - 97,8% și 2 - 4,4%, respectiv, $p < 0,001$), fapt, determinat, probabil, de injectarea preparatului de acid hialuronic în stratul dermic exterior și în joncțiunea dermo-epidermică prin tehnica de papulă.

Conform evaluării satisfacției generale, 13 (28,9%) femei din lotul-martor și 43 (95,6%) de femei din lotul de bază ($p < 0,001$) și-au expus dorința de a repeta tratamentul administrat, iar 7 (15,6%) femei din lotul-martor și 43 (95,6%) de femei din lotul de bază ($p < 0,001$) vor recomanda altor persoane tratamentul administrat.

Concluzii

1. Tratamentul tradițional a contribuit la reducerea ne semnificativă a ridurilor fine și a unor caracteristici clinice cutanate (hidratarea redusă, descumarea, eritemul, hiperpigmentarea pestriță), iar tratamentul tradițional, suplimentat cu acid hialuronic, a diminuat semnificativ ridurile fine, unele caracteristici clinice cutanate (rugozitatea tactilă, lentigo actinice, luciul, descumarea, eritemul, hiperpigmentarea pestriță) și a micșorat ne semnificativ ridurile grosiere.

2. În pofida valorilor medii similare ale Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick, Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale), Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) și Scorului Clinic Global al Foto-îmbătrânirii la debutul studiului, după tratamentul aplicat, acești parametri se reduc ne semnificativ în lotul-martor și statistic autentic în lotul de bază.

3. Ameliorarea estetică a pielii, realizată în baza Scalei Globale de Ameliorare Estetică și prin evaluarea subiectivă a pacienților, este semnificativ mai eficientă după administrarea tratamentului tradițional, suplimentat cu acid hialuronic.

4. Frecvența reacțiilor sau evenimentele adver-

se locale, în mare parte, este similară în ambele loturi de studiu. Totuși, în lotul-martor s-a raportat statistic semnificativ mai frecvent sensibilitate locală, prurit local, xeroză și iritare cutanată, iar în lotul de bază - statistic semnificativ mai frecvent noduli.

Bibliografie

1. Ramos-e-Silva M., da Silva Carneiro S. *Elderly skin and its rejuvenation: products and procedures for the aging skin*. J. Cosmet. Dermatol. 2007, vol. 6, no. 1, p. 40-50.
2. Mammucari M., Gatti A., Maggiori S. et al. *Mesotherapy, definition, rationale and clinical role: a consensus report from the Italian Society of Mesotherapy*. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2011, vol. 15, no. 6, p. 682-694.
3. Herreros F.O., Moraes A.M., Velho P.E. *Mesotherapy: a bibliographical review*. An. Bras. Dermatol. 2011, vol. 86, no. 1, p. 96-101.
4. Эрнандес Е. *Новая косметология*. Том II. М.: ООО „Фирма Кламель”, 2007, 418 с.
5. Shoshani D., Markovitz E., Monstrey S. et al. *The modified Fitzpatrick Wrinkle Scale: a clinical validated measurement tool for nasolabial wrinkle severity assessment*. Dermatol. Surg. 2008, vol. 34, suppl. 1, p. S85-S91.
6. Day D.J., Littler C.M., Swift R.W. et al. *The wrinkle severity rating scale: a validation study*. Am. J. Clin. Dermatol. 2004, vol. 5, no. 1, p. 49-52.
7. Larnier C., Ortonne J., Venot A. et al. *Evaluation of cutaneous photodamage using a photographic scale*. Br. J. Dermatol. 1994, vol. 130, no. 2, p. 167-173.
8. Humbert P., Haftek M., Creidi P. et al. *Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo*. Exp. Dermatol. 2003, vol. 12, no. 3, p. 237-244.
9. Carruthers A., Carey W., De Lorenzi C. et al. *Randomized, double-blind comparison of the efficacy of two hyaluronic acid derivatives, restylane perlane and hylaform, in the treatment of nasolabial folds*. Dermatol. Surg. 2005, vol. 31, no. 11, pt. 2, p. 1591-1598.
10. Goldberg D., Silapunt S. *Q-switched Nd:YAG laser: rhytid improvement by non-ablative dermal remodeling*. J. Cutan. Laser Ther. 2000, vol. 2, no. 3, p. 157-160.

MANIFESTĂRILE CLINICE LA PACIENȚII CU MODIFICĂRI CUTANATE CRONOLOGICE

¹Vișnevschi Anatol – d.h.m., prof. univ.,

¹Tcaci Irina – doctorand,

²Chișlaru Leonid – d.m., conf. cerc.,

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

²Academia de Științe a Moldovei

sectiamed@asm.md, tel.: 069995060

Rezumat

Examinarea unui lot din 90 de femei cu vârsta cuprinsă între 25 și 60 de ani cu modificări cutanate cronologice bilaterale a constatat riduri în 85,6% din cazuri, inclusiv riduri fine în 84,4% cazuri și riduri grosiere în 65,5% cazuri. În funcție de gravitate, ridurile fine erau ușoare în 33,3% din cazuri, moderate în 46,7% cazuri și severe în 4,4% cazuri. Ridurile grosiere se prezentau ușoare în 28,9% din cazuri, moderate în 33,3% cazuri și severe în 3,3% cazuri. Aplicarea mai multor scale pentru cuantificarea obiectivă a gradului de severitate a pielii îmbătrânite, de asemenea, a constatat cele mai frecvente modificări cutanate ușor-moderate.

Cuvinte-cheie: îmbătrânirea pielii, modificări cutanate cronologice, riduri fine, riduri grosiere

Summary: Clinical manifestations of cutaneous chronologically ageing

Examination of a group of 90 women aged 25-60 years with bilateral chronological cutaneous changes found skin wrinkles in 85.6% of cases, including fine wrinkles in 84.4% of cases and coarse wrinkles in 65.5% of cases. Depending on the severity, wrinkles were mild in 33.3% of cases, moderate in 46.7% of cases and severe in 4.4% of cases. Coarse wrinkles were mild in 28.9% of cases, moderate in 33.3% of cases and severe in 3.3% of cases. Application the scales for the objective quantification severity of skin ageing frequently found mild-to-moderate skin changes.

Keywords: ageing skin, chronological skin changes, fine wrinkles, coarse wrinkles

Резюме: Клинические проявления у больных с хронологическими изменениями кожи

Среди 90 женщин в возрасте 25-60 лет с двусторонними возрастными изменениями кожи, морщины выявлены в 85,6% случаев, в том числе мелкие морщины в 84,4% случаев и грубые морщины в 65,5% случаев. В зависимости от тяжести, мелкие морщины были легкими в 33,3% случаев, умеренными в 46,7% случаев и тяжелыми в 4,4% случаев. Грубые морщины были легкими в 28,9% случаев, умеренными в 33,3% случаев и

тяжелыми в 3,3% случаев. Применение шкал для объективного определения тяжести старения кожи также более часто обнаружило лёгкие и умеренные изменения.

Ключевые слова: старение кожи, хронологические изменения кожи, мелкие морщины, грубые морщины

Actualitatea temei. Îmbătrânirea este o deteriorare progresivă a funcției fiziologice și capacității de rezervă a organelor, însoțită de o creștere a vulnerabilității la boli și mortalității cu vârsta [1].

Pe măsură ce crește speranța de viață, impactul îmbătrânirii asupra funcției și aspectului pielii obține un interes în permanentă creștere. Îmbătrânirea pielii este un proces biologic complex, multifactorial și influențat de mai mulți factori, inclusiv genetici, de mediu (razele ultraviolete, xenobioticele, stresul mecanic), modificări hormonale și procese metabolice (specii reactive de oxigen, zaharidele și aldehydele), factori ai modului de viață și de comportament (fumatul, consumul excesiv de alcool, alimentația neechilibrată și expunerea cronică la soare). Dintre factorii externi, expunerea la soare este considerată cea mai nocivă pentru piele [4, 9].

Luați împreună, acești factori conduc la modificări cumulative structurale, funcționale și estetice ale tuturor componentelor pielii, modificări constatate la nivel celular, molecular și genetic [11].

Îmbătrânirea cutanată conține două procese distincte și independente atât clinic, cât și biologic. Primul proces este îmbătrânirea intrinsecă (cronologică, înnăscută) - fenomene degenerative de îmbătrânire cutanată, în mare parte determinate genetic, similare afectării tuturor organelor interne. Al doilea proces este îmbătrânirea extrinsecă sau „foto-îmbătrânirea” - rezultatul expunerii la factori externi, în principal, la razele ultraviolete [2].

Scopul studiului constă în evaluarea manifestărilor clinice ale modificărilor cutanate cronologice.

Material și metode de cercetare. În scopul evaluării și analizei particularităților manifestărilor clinice am examinat 90 de femei cu vârsta cuprinsă între 25 și 60 de ani (vârsta medie $43,29 \pm 1,2$ ani), cu modificări cutanate cronologice bilaterale (aspect ridat și deformant al feței, gâtului și decolteului - riduri profunde și/sau brazde, de exemplu, riduri glabulare de încruntare, riduri ale frunții, riduri fine în jurul ochilor, falduri nazo-labiale și riduri periorale). Pacientele nu au fost supuse anterior unor proceduri cosmetice sau estetice (tratamentului facial estetic, de augmentare tisulară, chirurgical, cu laser ablativ, non-ablativ sau cu radiofrecvență).

În scopul determinării tipului, stării, problemelor cutanate faciale și a cauzelor acestora am folosit următoarele metode de investigații:

1. Analiza acuzelor (subiective, obiective), istori-

cului vieții, istoricului medical, condițiilor de muncă și de viață a pacientei.

2. Examenul clinic, inclusiv examenul dermatologic vizual. În baza cantității și activității funcționale a glandelor sebacee a fost diagnosticat tipul de piele: normal, seboreic, sebostatic sau combinat [3]. Am utilizat și clasificarea avansată (piele deshidratată epidermic, piele sensibilă, turgescență cutanată redusă, elasticitate cutanată redusă, hiperpigmentare, riduri cutanate).

3. Examinarea pielii prin utilizarea echipamentelor de diagnostic: lampa-lentilă, lampa Wood, video-microscopia digitală.

4. Aplicarea scalelor pentru cuantificarea obiectivă a gradului de severitate a pielii îmbătrânite: fototipul pielii după Fitzpatrick [3, 4], scala modificată a severității ridurilor după Fitzpatrick [5], scala de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) [6], scala fotografică Larnier [7].

5. Utilizarea clasificării caracteristicilor pielii: hidratarea (0 - normală, 1 - uscată, 2 - foarte uscată), rugozitatea, netezimea, laxitatea, ridurile fine și ridurile grosiere (0 - absentă, 1 - ușoară, 2 - moderată, 3 - severă), hiperpigmentarea pestriță (0 - absentă, 1 - ușoară, 2 - moderată, 3 - severă), suplețea sau elasticitatea (0 - marcată, 1 - moderată, 2 - ușoară, 3 - absentă), luciul (1 - înalt, 2 - normal, 3 - mat, 4 - vag) [3].

6. Calculul Scorului Clinic Global al Foto-îmbătrânirii pielii (suma următoarelor șase poziții: hidratare, rugozitate, laxitate, suplețe, riduri fine și riduri grosiere). Scorul maxim, care corespunde celor mai pronunțate modificări, este de 17 [8].

7. Evaluarea semnelor de iritație cutanată: eritem (0 - absent, 1 - ușor, 2 - moderat, 3 - sever), descuamare, prurit, senzații de înțepături sau arsuri (0 - absentă, 1 - ușoară, 2 - moderată, 3 - severă) [8].

8. Constatarea subiectivă a perioadei medii de aflare zilnică în aer liber conform următoarei clasificări: sub 2 ore (activitate în încăperea cu recreare medie în aer liber), 2-4 ore (activitate în încăperea cu activitate semnificativă în aer liber), 4-8 ore (activitate parțială în aer liber cu recreare în aer liber) și peste 8 ore (activitate în aer liber) [3].

Rezultate obținute și discuții. În lotul de studiu 69 (76,7%) de femei erau căsătorite, 13 (14,4%) femei - celibatate, 4 (4,4%) femei - văduve și 4 (4,4%) femei - divorțate. În funcție de mediul de trai, 83 (92,2%) de femei aveau reședință în mediul urban

și 7 (7,8%) femei erau din mediul rural. Fumau 30 (33,3%) de femei.

Estimarea subiectivă a perioadei medii de aflare zilnică în aer a constatat că 17 (18,8%) femei petrec zilnic în aer liber mai puțin de 2 ore, 25 (27,8%) de femei - 2-4 ore, 43 (47,8%) de femei - 4-8 ore și 5 (5,6%) femei - peste 8 ore. Se bronzează 55 (61,1%) de femei.

Îmbătrânirea intrinsecă (cronologică, înnăscută) a pielii se caracterizează prin modificări funcționale, dar nu schimbări morfologice brute ale pielii. Pielea îmbătrânită intrinsec apare subțire, netedă, uscată, laxă, cu riduri fine (cute vizibile cutanate sub 1 mm lățime și adâncime [12]), fără pete, cu pierderea elasticității și regularității arhitecturale. Se pot dezvolta excrescențe benigne, cum ar fi cheratozele seboreice și angioamele, dar nu pigmentație sau riduri profunde, care caracterizează foto-îmbătrânirea [2].

Din punct de vedere clinic, pielea foto-îmbătrânită apare uscată, cu riduri profunde (cute vizibile cutanate peste 1 mm lățime și adâncime [12]) sau atrofie severă, pierderea tonusului și elasticității (laxitatea pielii), aspră, cu pigmentare neuniformă, pestriță (închisă/deschisă), culoare gălbuie sau pete maro, creșterea fragilității pielii și a fragilității vasculare, teleangiectazii (dilatarea vaselor sangvine), cu diferite tumori benigne și leziuni precanceroase [2, 9].

Influența factorilor de mediu, în special razelor ultraviolete solare, are o importanță considerabilă pentru îmbătrânirea pielii. Deși sunt de diferite etiologii, foto-îmbătrânirea se suprapune semnificativ, din punct de vedere fiziopatologic, îmbătrânirii intrinseci a pielii [4].

Riduri au fost determinate la 77 (85,6%) femei, inclusiv riduri fine la 76 (84,4%) femei și riduri grosiere la 59 (65,5%) femei. În funcție de gravitate, ridurile fine erau ușoare în 30 (33,3%) de cazuri, moderate - în 42 (46,7%) de cazuri și severe - în 4 (4,4%)

cazuri. Ridurile grosiere se prezentau ușoare în 26 (28,9%) de cazuri, moderate - în 30 (33,3%) de cazuri și severe - în 3 (3,3%) cazuri (vezi figura).

Femeile cu modificări cutanate cronologice prezentau un șir de caracteristici clinice ale pielii. Rugozitatea cutanată tactilă a fost depistată la 56 (62,2%) de femei: forma ușoară la 42 (46,6%) paciente și forma moderată la 14 (15,6%) paciente.

Laxitate cutanată prezentau 59 (65,6%) de femei: forma ușoară 35 (38,9%) de paciente, forma moderată 23 (25,6%) de paciente și forma severă 1 (1,1%) pacientă.

Turgescența cutanată redusă a fost constatată în 60 (66,7%) de cazuri, hidratarea cutanată redusă - în 71 (78,9%) de cazuri, luciul cutanat - în 10 (11,1%) cazuri, teleangiectazii - în 56 (62,2%) de cazuri, cheratoză actinică - în 35 (38,9%) de cazuri, piele sensibilă - în 47 (52,2%) de cazuri, dermatografism alb - în 59 (65,6%) de cazuri și dermatografism roz - în 31 (34,4%) de cazuri.

Lentigo actinice prezentau 54 (60,0%) de femei: forma ușoară 51 (56,7%) de paciente și forma marcată 3 (3,3%) paciente.

Elasticitatea cutanată redusă a fost depistată în 55 (61,1%) de cazuri: forma ușoară la 33 (36,7%) de paciente, forma moderată la 20 (22,2%) de paciente și forma marcată la 2 (2,2%) paciente.

Eritemul cutanat ușor a fost diagnosticat la 29 (32,2%) de femei și pruritul de formă ușoară - la 5 (5,6%) femei.

Hiperpigmentare pestriță s-a constatat la 25 (27,8%) de femei: forma ușoară la 22 (24,5%) de paciente și forma moderată la 3 (3,3%) paciente.

Hipoderma la obraji se prezenta atrofică la 5 (5,6%) femei, cu contur neted la 46 (51,0%) de femei, puțin plină la 34 (37,8%) de femei și semnificativ plină la 5 (5,6%) femei.

Tonusul muscular era modificat în 49 (54,4%) de

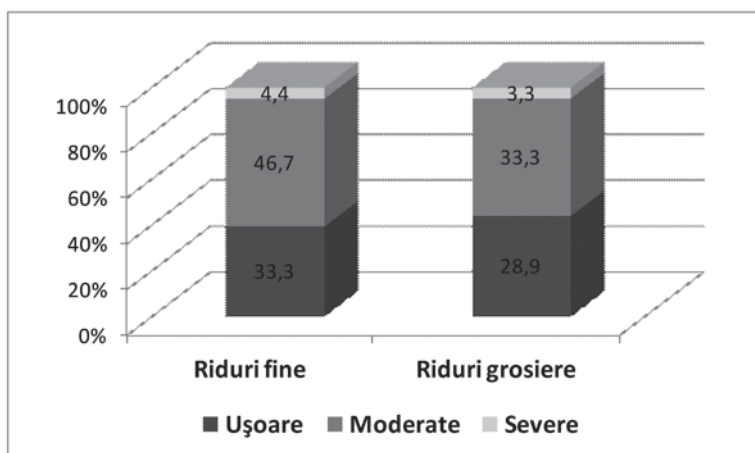


Figura. Frecvența ridurilor la pacientele din lotul de studiu în funcție de gravitate

cazuri: redus la 45 (50,0%) de paciente și atonic la 4 (4,4%) paciente.

Descuamarea cutanată a fost depistată în 58 (64,4%) de cazuri: forma ușoară la 53 (58,8%) de paciente și forma moderată la 5 (5,6%) paciente.

În baza cantității și activității funcționale a glandelor sebacee a fost diagnosticat tipul de piele. Pacientele din lotul de studiu prezentau tip normal al pielii în 14 (15,6%) cazuri, seboreic - în 7 (7,8%) cazuri, sebostatic - în 60 (66,6%) de cazuri și combinat - în 9 (10,0%) cazuri.

Prin urmare, profunzimea și severitatea modificărilor cutanate depind de gradul daunelor dobândite. Stratul cornos al epidermei poate prezenta hipercheratoză, dar este de obicei normal. Epiderma poate fi hipertrofiată, atrofiată sau nemodificată. Membrana bazală este mărită, posibil din cauza deteriorării cheratinocitelor bazale, distribuția melanocitelor și melaninei de-a lungul membranei bazale este neregulată, iar celulele variază semnificativ în dimensiune, dendriticitate și pigmentare [10]. Schimbările din epidermă se datorează, în mare parte, acumulării cheratinocitelor și melanocitelor deteriorate, care, în cele din urmă, duc la dereglarea proliferării, diferențierii, melanogenezei și transferului de melanină [17].

În scopuri practice și științifice, pentru cuantificarea obiectivă a gradului de severitate a pielii îmbătrânite, evaluarea eficienței tratamentului administrat și strategiilor de management sunt utilizate mai multe scale: fotografice [13], foto-numerice [14], vizuale (subiective, bazate pe experiența medicilor) [3], cantitative (bazate pe analiza imaginii și digitalizare ulterioară) [15], cu utilizarea tehnicilor non-invasive și invazive de evaluare [16]. Cea mai bună metodă până în prezent a fost scala vizuală. Totodată, nu există o tehnică perfectă și cele mai multe studii necesită utilizarea a două sau mai multe metode pentru a maximiza exactitatea estimării și interpretabilității modificărilor țesutului cutanat [16].

Repartizarea pacientelor, examinate în studiul nostru, în funcție de tipul pielii după Fitzpatrick era următoarea: tipul I la 14 (15,6%) femei, tipul II la 15 (16,7%) femei, tipul III la 43 (47,7%) de femei, tipul IV la 17 (18,9%) femei, tipul V la 1 (1,1%) femeie.

Rezultate similare au fost obținute și conform scalei modificate Fitzpatrick a severității ridurilor: clasa 0 la 16 (17,7%) femei, clasa 0,5 la 14 (15,6%) femei, clasa 1 la 14 (15,6%) femei, clasa 1,5 la 10 (11,1%) femei, clasa 2 la 29 (32,2%) de femei, clasa 2,5 la 7 (7,8%) femei.

Scala de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) a constatat absența ridurilor (gradul I) la 18 (20,0%) femei, riduri ușoare (gradul II) la 30 (33,3%) de femei, riduri moderate (gradul III) la 23

(25,6%) de femei și riduri severe (gradul IV) la 19 (21,1%) femei.

Evaluarea pielii conform Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) a determinat riduri ușoare (gradul I) la 25 (27,8%) de femei, riduri ușor-moderate (gradul II) la 25 (27,8%) de femei, riduri moderate (gradul III) la 13 (14,4%) femei, riduri moderat-severe (gradul IV) la 11 (12,2%) femei și riduri severe (gradul V) la 16 (17,8%) femei.

Este foarte important de menționat că gravitatea modificărilor cutanate depinde de vârstă. Femeile din lotul de studiu în vârstă de 25-34 de ani prezintă modificări cutanate ușoare, mult mai rar ușor-moderate, cu elasticitate cutanată și tonus muscular normal și absența pruritului. Femeile din lotul de studiu în vârstă de 35-50 de ani prezintă modificări cutanate ușor-moderate, iar femeile din lotul de studiu cu vârsta în limitele 51-60 de ani - modificări cutanate cronologice mai grave - moderate și severe.

Așadar, îmbătrânirea intrinsecă (cronologică) este caracterizată prin atrofie cu un declin structural și funcțional al pielii, în timp ce îmbătrânirea extrinsecă (foto-îmbătrânirea) a pielii implică, cel puțin inițial, o hipertrofie ca răspuns inflamator, de protecție la efectele nocive ale razelor ultraviolete. În cele din urmă, foto-afectarea duce la alterări mai grave asociate cu vârsta - riduri profunde, laxitate, rugozitate, hiperpigmentare și teleangiectazii. Aceste modificări sunt însoțite de leziuni structurale și funcționale ale epidermei și dermei, și efecte pe termen lung - imunosupresia și cancerul cutanat [18].

În concluzie, examinarea unui lot din 90 de femei cu vârsta cuprinsă între 25 și 60 de ani cu modificări cutanate cronologice bilaterale a constatat riduri în 85,6% cazuri, inclusiv riduri fine în 84,4% cazuri și riduri grosiere în 65,5% cazuri.

În funcție de gravitate, ridurile fine erau ușoare în 33,3% cazuri, moderate în 46,7% cazuri și severe în 4,4% cazuri. Ridurile grosiere se prezentau ușoare în 28,9% cazuri, moderate în 33,3% cazuri și severe în 3,3% cazuri. Aplicarea mai multor scale pentru cuantificarea obiectivă a gradului de severitate a pielii îmbătrânite, de asemenea, a constatat cel mai frecvent modificări cutanate ușor-moderate.

Bibliografie

1. de Magalhaes J.P. *The biology of ageing: a primer*. In: I. Stuart-Hamilton (ed.), *An Introduction to Gerontology*. Cambridge University Press: The Edinburgh Building, Cambridge, 2011, p. 21-47. http://books.google.md/books/about/An_Introduction_to_Gerontology.html?id=YTmpE6IYSMgC&redir_esc=y (citat 25.06.2012)

2. Kohl E., Steinbauer J., Landthaler M. et al. *Skin ageing*. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2011, vol. 25, no. 8, p. 873-884.
3. Галиева Н., Сикорская А., Сикорская С. *Основы дерматологии. Учебное пособие для косметологов*. Москва: Академия Косметологии и Макияжа ДРК, 2010. 135 с.
4. Farage M.A., Miller K.W., Maibach H.I. *Textbook of Aging Skin*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2010, 1220 p.
5. Shoshani D., Markovitz E., Monstrey S. et al. *The modified Fitzpatrick Wrinkle Scale: a clinical validated measurement tool for nasolabial wrinkle severity assessment*. Dermatol. Surg. 2008, vol. 34, suppl. 1, p. S85-S91.
6. Day D.J., Littler C.M., Swift R.W. et al. *The wrinkle severity rating scale: a validation study*. Am. J. Clin. Dermatol. 2004, vol. 5, no. 1, p. 49-52.
7. Larnier C., Ortonne J., Venot A. et al. *Evaluation of cutaneous photodamage using a photographic scale*. Br. J. Dermatol. 1994, vol. 130, no. 2, p. 167-173.
8. Humbert P., Haftek M., Creidi P. et al. *Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo*. Exp. Dermatol. 2003, vol. 12, no. 3, p. 237-244.
9. Farage M., Miller K., Elsner P. et al. *Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review*. Int. J. Cosmet. Sci. 2008, vol. 30, no. 2, p. 87-95.
10. Rijken F., Bruijnzeel-Koomen C. *Photoaged skin: the role of neutrophils, preventive measures, and potential pharmacological targets*. Clin. Pharmacol. Ther. 2011, vol. 89, no. 1, p. 120-124.
11. Gilchrest B., Yaar M. *Ageing and photoageing of the skin: observations at the cellular and molecular level*. Br. J. Dermatol. 1992, vol. 127, suppl. 41, p. 25-30.
12. Samuel M., Brooke R., Hollis S. et al. *Interventions for photodamaged skin (Review)*. Cochrane Database Syst Rev. 2009, no. 3, 53 p.
13. Carruthers A., Carruthers J., Hardas B. et al. *A validated hand grading scale*. Dermatol. Surg. 2008, vol. 34, suppl. 2, p. S179-S183.
14. Griffiths C.E., Wang T.S., Hamilton T.A. et al. *A photometric scale for the assessment of cutaneous photodamage*. Arch. Dermatol. 1992, vol. 128, no. 3, p. 347-351.
15. Grove G.L., Grove M.J., Leyden J.J. *Optical profilometry: an objective method for quantification of facial wrinkles*. J. Am. Acad. Dermatol. 1989, vol. 21, no. 3, pt. 2, p. 631-637.
16. Marks R., Edwards C. *The measurement of photodamage*. Br. J. Dermatol. 1992, vol. 127, suppl. 41, p. 7-13.
17. Yaar M., Gilchrest B. *Ageing and photoageing of keratinocytes and melanocytes*. Clin. Exp. Dermatol. 2001, vol. 26, no. 7, p. 583-591.
18. Gilchrest B.A. *A review of skin ageing and its medical therapy*. Br. J. Dermatol. 1996, vol. 135, no. 6, p. 867-875.

VALVULOPATIILE CARDIACE DEGENERATIVE ȘI REUMATISMALE LA SFÂRȘITUL SECOLULUI XX ȘI ÎNCEPUTUL MILENIULUI TREI

Dănilă Aurel – prof. univ., dr. hab. în med.

**Departamentul Medicină Internă, Clinica medicală Nr. 1, Disciplina Sinteze Clinice,
USMF „Nicolae Testemițanu”**

Rezumat

Analizând 1004 de fișe medicale și 426 rezultate de necropsii ale pacienților cu valvulopatii reumatismale și nereumatismale, s-a constatat că aparatul valvular mitral a fost afectat în 61,7%, cel mitral-aortal în 22,4%, cel aortal în 9,4%, mitral-tricuspidian în 3,6% și mitral-aortal-tricuspidian în 2,9 la sută. Afecțiunile degenerativ-distrofice cu calcinoze s-au sesizat la 110 pacienți adică în 2,2 la sută: 1,15% – valvulopatii aortale asociate; 0,67% – insuficiențe mitrale cu regurgități de diferite grade și 0,43% – cu valvulopatii mitralo-aortale asociate. Aceasta s-a constatat la cumpăna celor două milenii. La începutul mileniului trei, valvulopatiile postreumatismale sunt mereu în scădere. Astfel, în anii 2000-2012 din 6890 de necropsii, valvulopatii reumatismale s-au depistat numai la 117 decese, adică 1,7 la sută, iar valvulopatiile degenerative nereumatismale au crescut până la 31 la sută: 84,9% – valvulopatii degenerative mitralo-aortale asociate, 9,5% aortale asociate, 4,8% – insuficiențe mitrale, 0,6% – mitralo-tricuspidiene și 0,2 la sută – mitralo-aortale-tricuspidiene asociate.

Cuvinte-cheie: valvulopatii postreumatismale, valvulopatii degenerative, valvulopatii asociate

Summary: Valvular degenerative and rheumatic heart diseases at the end of XX century and the beginning of the third millennium

Analyzing 1004 medical clinical cases and 426 necropsies of patients with rheumatic and nonrheumatic valvular disease we found that mitral valve was affected in 61,7%, 9,4% the aortic valve, the mitral-aortic in 22,4%, mitral-tricuspid and mitral-aortal in 3,6%, mitral-aortal-tricuspid valve in 2,9%. The degenerative-dystrophic calcinosis were noticed in 110 patients (2,2%), 1,15% – associated aortic valve disease, 0,67% – mitral regurgitation of various degrees and 0,43% – with valvular mitralo-aortic associated valve disease. This data were found at the end of the second millennium. At the

beginning of the third millennium, post-rheumatic valvulopathy are always decreasing. Thus in the years 2000-2013 in 6890 necropsies rheumatic valvular disease were detected only in 117 deaths – 1,7%, and degenerative nonrheumatic valvular heart diseases increased with 31% – 84,9% where degenerative valvular mitralo-aortic, 9,5% – associated aortic, 4,8% – mitral regurgitation – 0,6%, 0,2% – mitral tricuspid and aortic-tricuspid-mitral associated valve disease.

Keywords: post-rheumatic valvulopathy, degenerative calcinosis, associated valve disease

Резюме: Дегенеративные и ревматологические пороки сердца в конце XX столетия и в начале третьего тысячелетия

Были анализированы 1004 истории болезни и 426 протоколов вскрытия умерших с ревматологическими и дегенеративными пороками сердца. Установлено что митральный порок был поражён в 61,7%, митрально-аортальный – в 22,4%, аортальный – в 9,4%, митрально-трикуспидальный – 3,6%, и митрально-аортальный – 2,9%. Дегенеративно-дистрофические пороки с кальцинозом выевлены у 110 умерших (2,2%). Из них у 1,15% установленно сочетанный аортальный порок, 0,67% – митральная недостаточность и 0,43% умерших были выевлены митрально-аортальные пороки. Эти пороки сердца были найдены в конце XX столетия. В начале нового тысячелетия в 2000-2012 годы из 6890 протоколов вскрытия найдены только 117 умерших (1,7%) с ревматическими пороками сердца, а дегенеративные пороки умножились до 31%: митрально-аортальные в 84,9%, сочетанные аортальные пороки – 4,8%, митральные пороки – 4,8%, трикуспидальные пороки – 0,6% и митрально-аортальные трикуспидальные пороки – в 0,2% умерших.

Ключевые слова: постревматические пороки, дегенеративный кальциноз, сочетанный порок сердца

Actualitatea temei. Ecuația valvulopatiilor degenerative în lumea contemporană prezintă o problemă importantă de sănătate publică în cadrul căreia în ultimele decenii există multe schimbări, care țin de creșterea numărului de leziuni valvulare aterosclerotice în detrimentul celor reumatismale, depistate datorită folosirii pe scară largă a ecocardiografiei în diagnosticul pacienților cu boli valvulare.

Din alt unghi de vedere, incidența și prevalența reumatismului articular acut (RAA) - principala cauză a valvulopatiilor, variază mult de la țară la țară în dependență de aria geografică și dezvoltarea sa economică. Astfel, în țările în curs de dezvoltare incidența RAA depășește 200 de cazuri la 100.000 de indivizi, în timp ce în țările dezvoltate ca SUA și altele se depistează sub 1 caz la 100.000 de populație. Iată de ce, în țările dezvoltate și prospere, incidența valvulopatiilor postreumatismale scade treptat și concomitent odată cu creșterea frecvenței valvulopatiilor degenerative distrofice, mai ales, în populația cu vârsta de peste 60 de ani. În SUA din 84.000 de pacienți cu valvulopatii externați în 1988, valvulopatiile reumatismale alcătuiau 3.4 la sută, restul de 96.6%, fiind valvulopatii nereumatismale, dintre care 33.000 (39,2%) constituiau insuficiențele mitrale și 48.000 (54,1%) valvulopatiile aortice degenerative, care în 52% erau la persoanele peste 65 de ani. Alt studiu arată, că prevalența valvulopatiilor aortice în populația de peste 75 de ani este de 29 la sută pentru insuficiența aortică și 15,8% pentru stenoza aortică, iar calcificările valvulare de diferite grade se întâlnesc la 53% din persoanele peste 75 de ani.

Creșterea numărului de valvulopatii nereumatismale s-a constatat și în România, din 1000 examinări

EcoCG, efectuate în anul 1982 în Clinica de Cardiologie din Fundeni s-au depistat 326 de valvulopatii, dintre care 66,2 la sută au fost valvulopatii reumatismale și 33,7% valvulopatii nereumatismale, iar în anul 1989 la alt număr de 1000 examinări EcoCG s-au constatat 296 de valvulopatii, dintre care la 57% erau prezente valvulopatii postreumatismale și 43% nereumatismale [11]. Un alt studiu arată că din 515 bolnavi cu insuficiență mitrală la 65% etiologia era reumatismală, iar la 35% - nereumatismală

Scopul lucrării: Aprecierea frecvenței și particularităților valvulopatiilor reumatismale și degenerativ- distrofice la cumpăna ultimelor două milenii și la începutul mileniului trei.

Material și metode. Au fost studiate 1004 fișe medicale și 426 rezultate ale necropsiilor la pacienții spitalizați cu valvulopatii cardiace din spitalele orașenești N1, N2, N3, N4 și Spitalul Clinic Republican. Criteriile de includere în alt studiu de 405 pacienți au fost: diagnosticul de IMA cu unda Q și non Q, prezența sindromului de angină instabilă sau angină stabilă. S-au selectat 3 loturi de pacienți : lotul 1 – 154 (58% de bolnavi cu IMA spontan tip I, inclusiv, 104 pacienți cu IMA cu unda Q și 50 cu non Q), lotul 2 – 170 (42%) de bolnavi cu diagnosticul final de angină pectorală instabilă, inclusiv, 148 (87,06%) cu angină pectorală agravată, 8 (4,71%) cu angină pectorală agravată de repaos (8,24%) pacienți cu angină pectorală de novo. În lotul III, 81 (20%) de bolnavi cu angină pectorală stabilă. La 33 (40,74%) de pacienți din ultimul lot, s-a constatat clasa funcțională (CF) I-II și la 48 (59,26%) CF III-IV. De asemenea, s-au mai explorat 80 de bolnavi cu valvulopatii mitrale asociate cu ajutorul monitorizării Holter în funcție de vârstă

și volumul telediastolic al VS pentru elucidarea frecvenței extrasistolilor ventriculare de diferite grade și corelația lor cu stenozele și regurgitățile mitrale.

Evaluarea statistică a rezultatelor s-a efectuat prin metodele standard variaționale, iar extrasistolele ventriculare în medie pe oră au fost calculate inițial în număr, apoi, din cauza dispersării datelor obținute au fost transformate prin formula log (n+1), o adoptare modernă pentru concluzionări statistice performante. Indicii de valoare în medie s-au estimat după criteriul t-Student și al analizei regresiv corelative.

Rezultatele obținute. La sfârșitul secolului trecut frecvența valvulopatiilor reumatismale în Spitalul clinic Municipal din Chișinău „Sfânta Treime” a crescut cu peste 350 de necropsii efectuate pe an, dintre 8492 de decese în anii 1970-1979, s-au depistat 312 valvulopatii reumatismale (37%), dintre care 114 (36,5%) au fost la pacienții bătrâni și longevivi. 47,7 la sută din pacienți erau cu valvulopatii mitrale, 29,8% cu valvulopatii asociate mitralo-aortale, 8,6% cu mitralo-aortale-tricuspidiene, 7,2% cu valvulopatii aortale și 7% cu valvulopatii mitralo-tricuspidiene, iar la 110 pacienți decedați (2,2%) s-au constatat valvulopatii degenerative: 1,15% valvulopatii aortale asociate, 0,67% insuficiențe mitrale și 0,43% valvulopatii mitral-aortale asociate.

La majoritatea pacienților decedați diagnosticați cu valvulopatii degenerative la necropsie s-au depistat schimbări aterosclerotice cu peste 50 la sută din suprafața aortei ascendente, abdominale și a vaselor coronariene, iar din tabelul 1 observăm că insuficiența aortică și stenoza aortală cu insuficiențele mitrale degenerative predominau la acești subiecți, însă fără stenoză mitrală, care de obicei este de origine reumatismală [12].

Din tabelul 2 reiesă, că motiv de erori diagnostice în 28 de cazuri a fost cardiopatia ischemică (CPI) și numai în 3 cazuri la pacienții cu CPI valvulopatiile reumatismale au fost interpretate greșit ca valvulopatii degenerative.

Tabelul 1

Valvulopatii cardiace degenerative în 110 necropsii (anii 1970-1979)

Vârsta decedaților	Valvulopatii degenerative				Numărul deceselor
	IA	VA > S	VM- A	IM	
56- 74 ani	23	19	11	16	69
75- 100 ani	12	2	10	17	41
În total	35	21	21	33	110

Legendă: IA insuficiență aortală, VA > S valvulopatie aortală cu prevalența stenozei, VM- A valvulopatie mitralo-aortală, IM- insuficiență mitrală

Tabelul 2

Erorile de diagnostic la necropsii în valvulopatiile reumatismale cu cardiopatia ischemică (anii 1970-1979)

Diagnostic clinic	Eroare de diagnostic				Numărul de decese
	IM	VM>I	SM	VM>S	
VR greșit interpretate ca CPI	3	8	4	13	28
CPI greșit interpretate ca VR	-	1	-	2	3
În total decese	3	9	4	15	31

Legendă: VR-valvulopatie reumatismală; IM-insuficiență mitrală; VM>I - valvulopatie mitrală asociată cu prevalența insuficienței mitrale, SM - stenoză mitrală, VM>S - valvulopatie mitrală cu prevalența stenozei; CPI - cardiopatie ischemică.

Tabelul 3

Frecvența deceselor reumatismale în anii 2000-2013 din Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime” din mun. Chișinău

Anii deceselor	Numărul total de necropsii	Decesele cu valvulopatii reumatismale	% valvulopatiilor
2000	300	11	3,7
2001	376	13	3,5
2002	442	6	1,3
2003	618	14	2,3
2004	547	10	1,8
2005	623	7	1,1
2006	547	13	2,4
2007	551	12	2,2
2008	683	6	0,9
2009	571	7	1,2
2010	571	7	1,2
2011	507	8	1,6
2012	554	3	0,5
În total	6890 necropsii	117 decese	1,7 %

Peste 20 de ani în Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime” la început de mileniul trei evident s-a mărit numărul de necropsii, probabil din cauza îmbătrânirii populației cu creșterea incidenței de maldii complicate și mortalitate mai mare la pacienții longevivi, care în mun. Chișinău și unele raioane se apropie de 10 la sută din numărul total de populație. În al doilea rând, situația economică precară a persoanelor senile provoacă internări întârziate și într-o

stare foarte gravă cu mărirea numărului de decese în primele 24-48 de ore. Din această cauză, începând cu anul 2002, numărul deceselor spitaliceşti s-a mărit până la peste 600 de morţi anual. Subliniem, că numărul deceselor cu valvulopatii reumatismale este permanent în scădere comparativ cu sfârşitul secolului XX, în medie 1,7 la sută din 117 decedaţi la începutul mileniului trei (tabelul 3).

Valvulopatiile nereumatismale degenerative la studierea a 4609 autopsii din anii 2000-2009 au fost prezente la 1429 de pacienţi decedaţi în 31%, comparativ cu 2,2 la sută la începutul anilor '80 ai secolului trecut. Această mărire considerabilă de valvulopatii nereumatismale se datorează, de asemenea, măririi numărului de persoane longevive, îndeosebi a femeilor (tabelul 4).

Tabelul 4

Frecvenţa valvulopatiilor degenerative în dependenţă de vârstă și sex (anii 2000-2009)

Vârsta, ani	Bărbați	Femei	În total	%
Până la 64 de ani	259	174	433	30,3
65-75	280	335	615	43,0
76-85	118	217	335	23,44
86-95	8	37	45	3,2
Peste 96 de ani	-	1	1	0,06
În total	665	764	1429	100%

Analizând felul varietăților de afectare degenerativă a valvulelor cardiace, am constatat, că cel mai frecvent se întâlnesc valvulopatiile mitralo-aortale asociate, apoi cele aortale asociate, urmate de insuficiențele mitrale (tabelul 5). Patologiile concomitente

sunt: hipertensiune arterială în jur de 70 la sută, apoi bolnavii cu infarct miocardic acut (IMA) și accidente cerebrovasculare, aproximativ 30 la sută.

Tabelul 5

Frecvenţa valvulopatiilor degenerative dintre 4609 necropsii efectuate în anii 2000-2009

Varietățile de valvulopatii	N	%
Mitralo-aortale asociate	1214	84,9
Aortale asociate	136	9,5
Insuficiențe mitrale	68	4,8
Mitralo-tricuspidiene asociate	8	0,6
Mitralo-aortale-tricuspidiene	3	0,2
În total	1429	100

Așadar, în 84,9% dintre valvulopatiile cardiace degenerative sunt valvulopatii mitralo-aortale asociate. Un studiu recent ecocardiografic, care a inclus 405 pacienți cu CPI și, care au suportat un IMA cu, sau fără supradenivelarea segmentului ST internați în spitalul clinic municipal „Sfânta Treime” și în Institutul de Cardiologie în perioada anilor 2007-2011, ne arată frecvența schimbărilor degenerativ-distrofice a valvulelor cardiace (tabelul 6).

Diagnosticul de IMA cu unda Q și non Q, prezența sindromului de angină instabilă sau angină stabilă a fost prezentat în 3 loturi de pacienți: lotul 1 – 154 (58% de bolnavi cu IMA spontan tip I, inclusiv 104 pacienți cu IMA cu unda Q și 50 cu non Q); lotul 2-170 (42%) de bolnavi cu diagnosticul final de angină pectorală instabilă, inclusiv, 148 (87, 06%) cu angină pectorală agravată, 8 (4,71%) cu angină pectorală agravată de repaos, (8,24%) pacienți cu angină pecto-

Tabelul 6

Alterarea cineticii segmentare a miocardului VS și schimbările structurale degenerative valvulare la pacienții cu CPI și infarct miocardic acut

Schimbările cinetice ale miocardului VS	Lotul cu CPI		Lotul I		Lotul II		Lotul III		2	P
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Normochinezie	99	27,7	1	0,65	72	49,7	26	44,1	4,69	<0,001
Hipochinezie	164	45,94	106	69,3	51	35,2	7	11,9		
Achinezie	67	18,8	36	23,53	6	4,14	25	42,37		
Dischinezie	27	7,56	10	6,54	16	11,03				
Schimbări degenerative ale valvulelor aortale	378	94,02	130	84,97	168	98,82	80	100	33,17	<0,001
Insuficiența degenerativă a valvelor mitrale	403	99,51	153	99,35	170	100	80	98,76	46,33	<0,001
Insuficiența valvei mitrale gr. I-II	259	64,27	82	53,59	141	82,94	44	55,0		
Insuficiența valvei mitrale gr. III-IV	144	35,7	71	46,4	29	17,06	36	45,0		

Legenda: VS-ventricolul stâng, CPI-cardiopatie ischemică

rală de novo: în lotul III- 81 (20%) de bolnavi cu an-gină pectorală stabilă. La 33 (40,74%) de pacienți din ultimul lot s-a constatat clasa funcțională (CF) I-II și la 48 (59,26%) CF III-IV (tabelul 6).

EcoCG efectuată la 403 subiecți a confirmat prezența unor modificări aterosclerotice ale aortei ascendente, indurația valvelor aortale și mitrale la 378 (94%) de bolnavi, iar stenoza aortică cu calcificări a fost prezentă la 15,6% din cei explorați. Insuficiența valvei mitrale de grade diferite a fost prezentă practic la toți pacienții, însă regurgitări valvulare semnificative cu insuficiență de gradul III-IV s-au constatat numai la 144 (35,73%) dintre cei examinați (tabelul 7).

Aceste rezultate coincid cu datele noastre anatomo-patologice depistate la analiza celor 4609 necropsii. Regurgitățile mitrale de gradul I, II la 259 de pacienți de lotul I au fost prezente în 53,59%, iar în 46,41% de gradul III-IV. În lotul 2 regurgitățile de gradul I, II și gradul III, IV s-au determinat în 82,94% și în 17,06% din cazuri respectiv, iar în lotul 3 - în 45% și 55% de cazul ($p < 0,001$).

În viitorul apropiat se așteaptă o creștere a frecvenței regurgitărilor valvulare atât din cauza creșterii

longevității vieții în țările dezvoltate, cât și a diagnosticării precoce cu ajutorul ecografiei performante și depistarea timpurie a regurgităților mitrale și aortale, stenozelor aortale și calcinatelor valvulare. După cum se vede din tabelul 6, insuficiența degenerativă a valvelor mitrale la pacienții cu CPI și IMA este prezentă aproape sută la sută, deseori manifestându-se și prin prezența prolapsului de valvă mitrală, caracterizată prin degenerarea valvulară mixomatoasă, iar aparatul valvular și subvalvular mai cuprinde cuspele mitrale, inelul mitral, mușchii papilari, cordajele tendinoase cât și peretele ventricular stâng.

Astfel, hipochinezia, achinezia și dischinezia musculară a pereților ventriculului stângi s-a înregistrat în 72,3% la pacienții cu CPI agravată, care au suportat și accidente coronariene acute, iar proveniența acelor regurgitați mitrale pot fi și de origine inflamatorie, infecțioasă sau congenitală.

Analizând datele Eco CG din tabelul 7, referitoare la volumul telediastolic al VS și fracția de ejeție al VS, constatăm că la pacienții din lotul 1, din care au făcut parte bolnavii cu CPI complicată cu IMA, acești indici au fost cel mai mult deteriorați, adică au fost statistic veridic mult mai degradați, comparativ cu ce-

Tabelul 7

Valorile parametrilor ecocardiografici la pacienții cu cardiopatie ischemică și infarct miocardic acut

Parametrii Eco CG	Lotul 1			Lotul 2			Lotul 3			P1-2	P1-3	P2-3
	n	M	m	n	M	m	n	M	m			
DDVS, mm	153	53,09	0,42	170	56,18	0,43	79	55,48	0,62	<0,001	<0,01	>0,05
DSVS, mm	109	38,26	0,43	96	43,15	0,61	47	40,65	0,78	<0,001	<0,01	<0,05
SIV(diast)mm	153	11,79	0,11	169	11,99	0,11	79	12,17	0,16	> 0,05	>0,05	>0,05
VTD VS,ml	21	158,09	0,29	10	64,04	0,20	25	157,1	2,84	<0,001	>0,05	>0,05
VTS VS,ml	21	86,00	4,69	10	46,02	2,20	25	78,08	1,92	>0,05	>0,05	>0,05
FE VS (%)	153	48,33	0,62	170	53,42	0,75	79	54,01	0,81	<0,001	<0,001	>0,05
A0asc..mm	151	36,22	0,26	150	36,79	0,09	43	37,88	0,27	>0,05	<0,001	<0,01
DAS,mm	148	42,67	0,30	162	43,37	0,20	73	44,06	0,55	>0,05	>0,05	>0,05

Legenda: DDVS - Diametrul Diastolic al VS; DSVS - diametrul sistolic al VS; SIV - grosimea septului interventricular; VTDVS - volumul telediastolic al VS; VTSVS - volumul telesistolic al VS; FEVS (%) fracția de ejeție; A0 asc. - aorta ascendentă; DAS - diametrul atrului stâng;

n- numărul de cazuri; M- media, m – eroarea.

Tabelul 8

Media extrasistolilor ventriculare Ex / oră la pacienții cu valvulopatii mitrale asociate în funcție de vârstă și de volumul telediastolic (VTA, ml) al ventriculului stâng, monitorizare Holter/24 ore

Vârsta (ani)	Media ExV/oră	VTD ≤170ml		VTD > 170 ml		P
		ExV/ora(1)	VTD,ml(2)	ExV/ora(3)	VTD,ml(4)	
36-59	Nr. Total	1,82±0,66	128,4±6,3	29,8±12,2	218,4±9,3	P 1-3<0,001 P 2-4<0,001
	Log(N+1)	0,27±0,08	(n=20)	1,0± 0,15	(n=20)	
60-75	Nr. Total	15,1±6,2*	133,7±1,97	80,5±44,0	201,2±6,27	P 1-3<0,01 P 2-4<0,001
	Log(N+1)	0,72 ±0,14*	(n=20)	1,29± 0,16	(n=20)	
		P < 0,01	P >0,1	P >0,1	P > 0,1	

Notă* - veridicitatea statistică în funcție de vârstă; în numărător - numărul total al ExV/oră și în numitor - numărul total al ExV/oră în log (N+1).

lelalte două loturi, evident din cauza infarctului miocardic acut. Hipertrofie ventriculară stângă și creșterea dimensiunii septului interventricular s-a stabilit la peste 70 la sută din numărul celor explorați, acestea fiind cauzate, probabil, de HTA în antecedente.

De asemenea, am investigat 80 de pacienți prin monitorizarea Holter/24 ore cu valvulopatii mitrale asociate în funcție de vârstă și de volumul telediastolic al VS pentru a demonstra influența acestor 2 parametri la apariția și creșterea dereglărilor de ritm ventricular, apariția extrasistoliilor ventriculare (ExV) de gradații mari, care pot provoca moartea subită.

Toți bolnavii au fost împărțiți în două loturi în funcție de mărimea volumului telediastolic (VTD) al VS: la 40 de pacienți VTD a fost egal sau mai mic de 170 ml, iar în al doilea lot au fost incluși 40 de bolnavi cu VTD > 170 ml (tabelul 8). Indicele 170 ml a fost stabilit din considerente că, divizează veridic loturile pacienților. Astfel, în primul lot cu vârsta de 36-59 de ani au fost 20 de bolnavi cu VTD < 170 ml (în medie 128,4 ± 6,3 ml), iar în al doilea lot - 20 de pacienți cu aceeași vârstă, însă cu VTD > 170 ml (în medie 218,4 ± 9,3 ml). Maximul mediei gradațiilor aritmiilor ventriculare în primul lot a fost de 1,4 ± 0,3 puncte, iar în al doilea de 3,45 ± 0,36 puncte (p < 0,001). ExV în primul lot cu VTD < 170 ml s-au înregistrat în număr de 1,82 ± 0,66/oră, în log (N+1) - 0,27 ± 0,08 /oră, iar în al doilea lot cu VTD > 170 ml, ExV- de 29,8 ± 12,18/oră, în log (N+1) - 1,0 ± 0,15/oră, (p < 0,001).

La 20 de bolnavi cu vârsta de la 60 până la 75 de ani cu VTD < 170 ml (în medie 133,7 ± 1,97 ml) și la 20 pacienți cu VTD > 170 ml (în medie 201,2 ± 6,27 ml), maximul mediei gradațiilor ExV înregistrate a fost concomitent de 2,17 ± 0,39 și 4,1 ± 0,2 puncte (p < 0,001), iar numărul ExV/oră în numerar s-au marcat concomitent de 15,1 ± 6,2 și 80,5 ± 44,0, iar în log (N+1) - 0,72 ± 0,14 și la 1,29 ± 0,16 pacienți bătrâni cu valvulopatii mitrale asociate (p < 0,01).

Așadar, concludent s-a demonstrat: cu cât VTD este mai mare, cu atât mai frecvent se înregistrează ExV, iar simultan cu mărirea VTD crește nu numai numărul ExV, dar și înregistrarea ExV de gradații înalte, periculoase pentru prognosticul vieții pacienților. Aceste deziderate au fost argumentate și prin aprecierea indicilor fracției de ejecție și vitezei de scurtare a fibrelor musculare ale pereților antero-posteriori ai VS, determinați prin Eco CG.

Evaluarea acestor date hemodinamice confirmă faptul ca, VTD la pacienții cu regurgități mitrale este veridic mai mare și defectuos, chiar de la stadiile incipiente de insuficiență cardiacă și reflectă obiectiv nu numai prevalența insuficienței mitrale, ci și disfuncțiile timpurii atriale și cele ventriculare, care stau atât la baza dereglărilor de ritm cardiac, cât și la creșterea

stadiului de insuficiență cardiacă - ambele sindroame întâlnindu-se frecvent la pacienții cu diferite valvulopatii cardiace.

Discuții. La cumpăna ultimelor două milenii, analizând datele noastre, obținute pe parcursul ultimilor 30 de ani și împreună cu datele din monografia „Valvulopatiile mitrale la vârstnici și senili” de la sfârșitul secolului trecut putem constata că cel mai frecvent, febra reumatică a afectat aparatul valvular mitral (circa 90%), apoi în descreștere valvulele aortale (circa 30%) și pe ultima treaptă se plasează valvulopatiile tricuspidiene (circa 10 la sută), valvulopatiile degenerative s-au depistat în acest interval de timp numai în 2,2 la sută (tabelele 9,10).

Tabelul 9

Clasificarea clinico-anatomică a valvulopatiilor postreumatismale în 1004 de cazuri clinice și 426 de necropsii

Tipul valvulopatiilor postreumatice	Cazuri clinice		Necropsii	
	n	%	n	%
Mitralo-aortal asociate	226	22,5	95	22,3
Aortale izolate și asociate	101	10,1	37	8,7
Mitralo-tricuspidiene asociate	16	1,6	24	5,6
Mitralo-aortalo-tricuspidiene asociate	18	1,8	17	4,0
Mitrale izolate și asociate	643	64	253	59,4
În total	1004	100	426	100

Tabelul 10

Clasificarea clinico-anatomică a valvulopatiilor postreumatismale în 643 de cazuri clinice și 253 de necropsii

Tipul valvulopatiilor postreumatice	Cazuri clinice		Necropsii	
	n	%	n	%
Insuficiență mitrală	266	41,4	23	9,1
Valvulopatie mitrală asociată cu prevalența insuficienței	114	17,7	59	23,3
Stenoză mitrală	76	11,8	47	18,6
Valvulopatie mitrală cu prevalența stenozei	187	29,1	124	49,0
În total	643	100	253	100

Cât privește afectarea postreumatică a aparatului valvular mitral, datele din tabelul nr. 10 ne demon-

strează că în 41,4% se depistează regurgitățile mitrale, iar în 17,7% - valvulopatiile mitrale asociate cu prevalența insuficienței mitrale. Pe de altă parte, stenoza mitrală pură s-a înregistrat numai la 11,8%, pe când valvulopatia mitrală cu prevalența stenozei – în 29,1%, iar necropsiile ne demonstrează, că în 49% predomină valvulopatiile mitrale asociate cu prevalența stenozelor mitrale, pe când insuficiența mitrală pură se determină numai în 9,1% din necropsiile studiate. Această constatare se explică prin faptul că la tineri și maturi mai frecvent se întâlnește hiperdiagnostica regurgităților mitrale funcționale, apoi depistarea la ei a prolapsului de valvă mitrală, travaliul cardiac hiperchinet, iar la cei vârstnici și senili cu CPI apare regurgitația mitrală ischemică și alte disfuncții ale aparatului valvular mitral.

Investigațiile Eco CG Doppler (transtoracică, transesofagiană, bi- și tri-dimensională) este principala metodă necesară pentru diagnosticul corect. De asemenea, la tineri și maturi, regurgitățile mitrale sunt mai frecvente și se explică prin evaluarea în timp a acestor regurgitații mitrale. Kawakito S. [13] a studiat în dinamică evoluția în timp de 25 de ani a insuficienței mitrale, constatând că până la vârsta de 15 ani insuficiența mitrală ocupă 62,8% din valvulopatii, iar stenoza mitrală pură și asociată, ocupă 2,8%, respectiv 9,8%. După 25 de ani de observație a acestor pacienți, s-a constatat că stenoza mitrală și valvulopatia mitrală asociată s-au plasat pe primul loc (51,7%), iar insuficiența mitrală pură s-a deplasat pe ultimul loc (10,1%), ceea ce corespunde aproape totalmente datelor obținute de noi (tabelul 10).

În manualele didactice universitare descrierea tabloului clinic, evoluției, complicațiile, tratamentul se face în următoarea consecutivitate: stenoza mitrală și insuficiența mitrală, apoi stenoza aortică și insuficiența aortică, încheind cu valvulopatiile tricuspidiene, iar așa aspecte ca diagnosticarea, dereglările hemodinamice, tratamentul chirurgical al valvulopatiilor asociate sunt relatate insuficient. Astfel, este obligatoriu să ne completăm tratatele fundamentale cu descrierea complexă și minuțioasă a valvulopatiilor asociate. Această afirmație este susținută de rezultatele obținute în acest studiu, care denotă că valvulopatiile asociate se află printre primele dintre toate valvulopatiile dobândite, însă descrierea lor în manualele didactice lipsește.

În ceea ce privește chestionarea ecuației valvulopatiilor degenerativ-distrofice la pacienții vârstnici și longevivi, parcurgem următoarele etape: stabilirea tipului de valvulopatie, etiopatogenia afecțiunii valvulare, forma cronică sau acută, stadiul și severitatea valvulopatiei, complicațiile, evoluția, pronosticul, tratamentul medical sau chirurgical, diagnosticul unor

complicații majore ca endocardita infecțioasă, ruptură de cordaje, restricție de mișcare a cuspelor mitrale, dilatare de inel a cuspelor mitrale, dilatările de inel mitral, remodelarea ventriculară stângă etc., toate diagnosticate prin Eco Doppler tridimensională.

În Europa, datele referitoare la pacienții cu boli valvulare prezentate în studiul Euro Heart Survey dedicat valvulopatiilor cardiace postreumatismale, au inclus 5001 pacienți cu valvulopatii din 25 de țări europene participante, inclusiv, România. Acest studiu a relevat că stenoza aortală a fost depistată cel mai frecvent în 43,1%, urmată de regurgitarea mitrală - 31,5%, insuficiența aortală - 13,3% și stenoza mitrală în 12,1 la sută. Afectarea valvulară multiplă asociată a fost prezentă la 20% dintre pacienții cu valvulopatii cardiace, iar valvulopatiile cordului drept s-au depistat numai în 1,2 la sută din cei explorați [6].

Scleroza aortică degenerativă cu calcificarea valvelor tricuspidiene fără obstrucția tractului de ejecție al VS se întâlnește cu o prevalență de 26% la populația peste 65 de ani, care progresează cu vârsta la o stenoza aortică hemodinamic semnificativă în 4,5 la sută [1,2].

Stenoza aortică reumatismală izolată de origine streptococică de grup A este rară, 5 la sută dintre pacienții cu reumatism articular acut, însă ca leziune asociată cu valvulopatii mitrale se întâlnește aproximativ în 50 la sută [6].

Regurgitarea aortică (RA) degenerativă ușoară cu calcificări aortice la vârstnici peste 65 de ani se determină la 75% dintre pacienți, iar la explorările EcoCG a unui lot de pacienți de 6500 de bărbați și femei fără suspiciune clinică de boală valvulară, dar cu indicații medicale la această explorare s-a determinat RA la 18,9% de bărbați și la 19,7% de femei. În același studiu frecvența RA la grupul de vârstă peste 70 de ani a fost de 25-28 la sută [3, 6].

După cum am menționat anterior s-a demonstrat micșorarea evidentă a valvulopatiilor postreumatismale de 1,7 la sută la studierea rezultatelor a 6890 de necropsii în primii 12 ani ai mileniului trei, datorită accesului la servicii medicale, creșterii utilizării în masele populare a antibioticilor, care au dus și la schimbările tulpinilor de streptococ beta-hemolitic de grup A. Și totuși, reumatismul articular acut la noi afectează cel mai frecvent, în 90 la sută, aparatul valvular mitral cu înregistrarea aproape în 50% de valvulopatii asociate cu prevalența stenozei mitrale, iar stenoza mitrală izolată, numai în 18,6% din totalul de 67,6% valvulopatii mitrale. Subliniem că în America de Nord și Europa, unde frecvența bolii cardiace reumatismale este de 1 la 100000 de pacienți, se stabilește diagnosticul de stenoza mitrală abia în a șasea decadă de viață, în timp ce în Africa și alte țări slab dezvoltate prevalența bo-

lii reumatismale este de 35 la 100000 de populație, iar stenozele mitrale clasice se întâlnesc deseori chiar la vârsta adolescenței [5, 6, 12].

Regurgitarea mitrală (RM) ischemică într-un studiu de 773 de pacienți cu IMA s-a depistat ecocardiografic în 50 la sută, dintre care la 38% a fost RM ușoară, iar la 12% - regurgitare severă. Regurgitații mitrale la 403 subiecți în studii asemănătoare efectuate de noi au fost decelate la 144 de pacienți (35,73%) cu insuficiență mitrală de gr. III-IV și la 259 de bolnavi (64,27%) - cu insuficiență mitrală de gr. I-II [9, 10].

Cât privește stenozele și regurgitățile tricuspidiene, cauzele lor în majoritate sunt de origine reumatismală și de cele mai multe ori sunt asociate între ele, sau cu valvulopatiile mitrale decompensate. Frecvența lor este de 5-10 la sută. Modificările anatomopatologice prezintă fuziunea marginii libere a cuspelor, scurtarea cordajelor cu stenozarea orificiului atri-ventricular drept, deseori aceste schimbări se asociază, mai ales cu apariția regurgitării tricuspidiene funcționale [4, 5].

Așadar, este îmbucurător faptul că frecvența reumatismului articular acut și a valvulopatiilor reumatismale scade numeric și cantitativ. Pe de altă parte, paralel cu înaintarea în vârstă a populației și efectuarea pe scară largă a ecocardiografiei moderne, descoperim tot mai multe și diverse patologii valvulare degenerativ-distructive cu calcinoze și alte disfuncții ale aparatului valvular, pereților aortali și cardiaci, diferite perturbări ale contractilității miocardice, ceea ce ne obligă în continuare la explorări populaționale ale variatelor patologii cardiace.

Concluzii:

1. La pacienții tineri și maturi cu boli cardiace reumatismale clinic prevalează insuficiența mitrală pură și asociată (49,9%), pe când datele necropsiei denotă prezența stenozei mitrale izolate și asociate (37,7%). Deci, este certă o hiperdiagnostică a insuficienței mitrale la tineri și maturi.

2. De asemenea, putem afirma că la pacienții vârstnici predomină stenozele mitrale și valvulopatiile asociate cu prevalența stenozei mitrale (38,9%), iar rezultatele necropsiilor confirmă că pacienții cu insuficiență mitrală în valvulopatiile asociate decedază la o vârstă matură, având un pronostic mai rezervat comparativ cu valvulopatiile asociate cu prevalența stenozei mitrale.

3. Valvulopatiile degenerativ-distrofice depistate în baza necropsiilor anilor 1970-1980 au fost diagnosticate la 2,2% pacienți, constituind o pondere relativ mică, iar valvulopatiile degenerativ-distrofice depistate în 31% pe baza necropsiilor anilor 2000-2009 demonstrează o incidență crescută a acestor schimbări anatomice pe parcursul anilor respectivi.

4. Frecvența deceselor pacienților cu valvulopatii reumatismale în anii 2000-2012 s-a micșorat vădit pe parcursul acestor ani -117 decese -1,7%.

5. Modificările aterosclerotice-degenerative ale aortei ascendente și valvulelor mitrale și aortale depistate în rezultatul examinărilor ecocardiografice la pacienții cu CPI și IMA (35,73%) aproape au coincis cu rezultatele anatomopatologice evaluate de noi la examinarea necropsiilor (31%).

6. Frecvența extrasistoliilor ventriculare înregistrate prin monitorizarea Holter corelează cu tipul de asociere al valvulopatiilor mitrale: în valvulopatiile cu prevalența regurgitărilor mitrale mai frecvent se înregistrează ExV degradații înalte, comparativ cu stenozele mitrale asociate, unde ExV sunt mai puține și în majoritate degradații ușoare, ceea ce favorizează pronosticul favorabil al pacienților.

Bibliografie

1. Freeman R.V., Otto C.M., *Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease, Pathogenesis, Diseases progression and Treatment Strategies*. Circulation 2005; 111; 3316-3326.
2. Otto C.M., Bonow R.O. *Aortic Stenosis*. In Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th Edition 2007, 1635-1644.
3. Gerald Maurer, *Aortic Regurgitation*. Heart 2006, 92:994-1000.
4. Otto C.M., Bonow R.O. *Tricuspid Stenosis*. In Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th edition, 2007, 1674-1675.
5. Antunes M.J., Barlow J.B. *Management of tricuspid valve regurgitation*. Heart 2007; 271-276.
6. Carmen Gînghină. *Mic tratat de Cardiologie*, București, 2010, p 401- 483.
7. Luca C. și colab. *Bolile aparatului Cardiovascular*, Timișoara 2006, 160 p.
8. Nakomov, Gardin J., Skelton T., et al. *Burden of valvular heart disease: a population based study*. Lancet 2006, 368:1005-11.
9. Aurel Dănilă. *Frecvența valvulopatiilor mitrale asociate, dereglările de ritm cardiac, insuficiența cardiacă congestivă și tratamentul acestora cu digoxină*, Chișinău, Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2008, 2(16), p.105-120.
10. Natalia Caproș, *Considerații clinico-genetice la pacienții cu cardiopatie ischemică*. Chișinău, 2013, teză de dr. habilitat.
11. Gherasim L., *Medicină internă*, vol 2, Bolile cardiovasculare metabolice. București, Editura Medicală, 1996, p. 234-357.
12. Данилов А.А. *Митральные пороки в пожилом и старческом возрасте*. Кишинев "ШТИИЦ", 1987, 248 p.
13. Kawakito S. *Rheumatic fever and rheumatic heart disease in Japan*. Circulation J., 1986, vol. 50, p. 1241-1245.

ANIVERSĂRI

ION BAHNAREL – REMARCABIL MANAGER, SAVANT ȘI PEDAGOG

Toți avem o dublă existență: o existență în noi și o existență în conștiința despre noi a celuilalt.

Titu Maiorescu

La începutul anului curent am avut fericita ocazie să sărbătorim 60 de ani de viață și de fructuoasă activitate științifico-practică și pedagogică a domnului Ion Bahnarel, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, cavaler al Ordinului „Gloria Muncii”, „Om Emerit”, membru al Asambleei AȘM, Director General al Centrului Național de Sănătate Publică, șef Catedră Igiena Generală la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Născut la 06 ianuarie 1953 în satul Proboțești (actualmente Diacovți), raionul Herța, regiunea Cernăuți, Ucraina, dl Ion Bahnarel, face studiile în școala de 8 ani din satul natal, apoi în școala-internat politehnică din or. Herța, iar în 1970 susține cu succes examenele de admitere la facultatea de Medicină preventivă a Institutului de Stat de Medicină din or. Chișinău (actualmente USMF „Nicolae Testemițanu”), pe care o absolveste cu brio în 1976.

Azi, domnul profesor Ion Bahnarel își amintește cu multă dragoste de dascălii, care l-au învățat să îndrăgească munca, literatura, l-au deprins să gândească și să acționeze liber. Anume în anii de școală și studenție au fost puse acele fundamente morale și cognitive, care au stat la baza formării lui ulterioare. Cunoștințele și energia acumulată sub îndrumarea profesorilor universitari cu renume, precum Nicolae Testemițanu, Eli Șleahov, Eugen Popușoi, Viorel Prisacari ș.a. au dezvoltat talentul lui de manager, calitățile native de cercetător și pedagog. Capacitățile și calitățile sale deosebite au fost remarcate de dascălii USMF „Nicolae Testemițanu” în timpul studenției și după absolvirea facultății este angajat în funcția de asistent la catedra Medicina Socială, sub conducerea profesorului Nicolae Testemițanu. Însă, din anumite motive personale, în scurt timp tânărul specialist Ion Bahnarel se transferă la Stația sanitaro-epidemiologică republicană, unde activează inițial în calitate de medic igienist (1976-1980). Apoi, grație muncii perseverente, profesionalismului și spiritului novator, a fost promovat pe treptele carierei profesionale ca șef secție Igiena radiațiilor și șef Centru de radioprotecție (1980-1994), medic șef adjunct al instituției (1994-1995).

În anul 1995, în plină criză economică, al declinului indicatorilor stării de sănătate și bunăstării sanitaro-epidemiologice a populației, finanțării insuficiente a Serviciului sanitaro-epidemiologic de stat, dl Ion Bahnarel face parte din echipa, care a argumentat și a inițiat restructurarea Serviciului. Urmare acestui fapt a fost instituit Centrul Național Științifico-Practic de Igienă și Epidemiologie, care, pe parcursul anilor, s-a dovedit a fi o îmbinare echilibrată și eficientă a potențialului științific și practic. Promotor consecvent al realizării restructurării Serviciului atât la acea etapă, cât și la etapele ulterioare, dl Ion Bahnarel și-a adus aportul indubitabil la funcționarea durabilă a Centrului și a Serviciului sanitaro-epidemiologic de stat (actualmente Serviciul de Supraveghere de Stat a Sănătății Publice), activând în funcția de vicedirector al CNSPIE și medic șef adjunct sanitar de stat al Republicii Moldova, iar apoi – viceministru al sănătății, medic șef sanitar de stat al Republicii Moldova, director al Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă, actualmente Centrul Național de Sănătate Publică. Este semnificativ aportul domniei sale la elaborarea și perfecționarea bazei legislative și normativ-metodice a Serviciului de Supraveghere de Stat a Sănătății Publice, ajustată la cerințele contemporane. Cu trecerea anilor, ne dăm bine seama, că în anii '90 ai secolului trecut nu era atât de simplu să organizezi activitatea unui colectiv, creat prin comasarea a 10 instituții, să realizezi prompt și eficient sarcinile unui Serviciu de Supraveghere și Control, care de la o zi la alta deveneau mai numeroase și mai complexe. Numai grație entuziasmului, profesionalismului, clarviziunii, insistenței, efortului și perspicacității personalităților notorii, precum domnul Ion Bahnarel, astăzi avem un Serviciu și o instituție științifico-practică bine structurată și eficientă.

Capacitatea de a munci, de-a dreptul titanică, punând în aplicare logica și abilitatea de a identifica soluții ingenioase, exigența, în primul rând față de sine, i-au permis domnului Ion Bahnarel să îmbine fructuos activitatea în domeniul practic, de cercetare și de pedagog pe parcursul anilor după absolvirea facultății.

Grație inițiativei și prodigioasei activități practice și științifice a dlui Ion Bahnarel în domeniul igienei radiațiilor în a.1995 susține cu succes teza de doctor în medicină la Institutul de Medicină și Farmacie din oraș Iași, România, fondează grupul științific, apoi laboratorul științific Igiena radiațiilor, care, sub conducerea Domniei sale, realizează cercetări de performanță în domeniul iradierii populației de la sursele naturale și de la cele artificiale, inclusiv profesionale și în urma unor accidente nucleare. Este pur și simplu uimitoare capacitatea dlui Ion Bahnarel de a munci cu abnegație și responsabilitate. Deși, foarte ocupat cu problemele cotidiene ale Serviciului și instituției, în a.2010 finalizează cercetările științifice pentru teza de doctor habilitat în medicină „*Estimarea riscului asociat iradierii populației Republicii Moldova și posibilități de reducere a impactului pe sănătate*”, specialitatea 14.00.07 Igiena. În lucrare pentru prima dată a fost estimat riscul asociat iradierii de la sursele naturale, artificiale și accidentale pentru populația țării. Sunt importante și datele obținute privind morbiditatea, inclusiv prin cancer, la persoanele care s-au aflat în zona accidentului nuclear de la Cernobîl și la descendenții lor. A fost o susținere cu *brio* a tezei, care la scurt timp a fost apreciată de către Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare cu Diploma de Laureat al Concursului național „*Tezele de doctor habilitat de excelență ale anului 2010*”. Rezultatele cercetărilor științifice efectuate de sine stătător și sub conducerea profesorului Ion Bahnarel sunt prezentate în peste 270 publicații științifice, 18 monografii, 3 manuale, un șir de brevete de invenții, distinse cu multiple medalii de aur și argint la Expoziții naționale și internaționale. După obținerea gradului de doctor habilitat în medicină, a urmat în scurt timp și conferirea titlului științifico-didactic de profesor universitar, fapt firesc, deoarece activitatea de remarcabil manager al instituției științifico-practice de rang național și de savant notoriu este iscusit îmbinată cu activitatea didactică la *Alma mater* – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Harul Domniei sale de pedagog, activitatea didactică desfășurată de mulți ani cu devotament, prelegerile admirabile, expuse cu claritate, cu mare forță de convingere și seriozitate au insuflat și continuă să insuflă studenților dragostea pentru domeniul *sănătatea publică*, iar absolvenții *Almei Mater* îi sunt recunoscători și îl numesc cu drag ca pe unul din cei mai iubiți și onorați pedagogi. Grație dlui profesor Ion Bahnarel, s-a stabilit un parteneriat durabil și eficient a CNSP cu USMF „Nicolae

Testemițanu” privind desfășurarea rezidențiatului în subdiviziunile Centrului, conclucrării savanților universitari cu personalul sectoarelor științific și operativ al instituției.

Posedând un bagaj bogat de cunoștințe teoretice și practice, o experiență vastă ca manager, cercetător și pedagog, domnul profesor Ion Bahnarel participă activ la efectuarea cercetărilor științifice în calitate de conducător științific al proiectelor instituționale, aprobate de Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei, conducător și consultant a 10 teze de doctorat și 7 de masterat, coordonator național, director și expert la o serie de proiecte și Programe realizate în comun cu CE, OMS, UNICEF, USAID, AIEA, UNDP, FAO, Codex Alimentarius etc.

În toate funcțiile în care a activat și activează dl Ion Bahnarel dă dovadă de responsabilitate, profesionalism și devotament idealurilor sănătății publice prin aportul său la realizările Serviciului de supraveghere de stat a sănătății publice și Centrului Național de Sănătate Publică. Este mereu în pas cu actualitățile medicale, permanent în căutarea soluțiilor pentru ameliorarea stării de sănătate a populației, cercetând factorii determinanți a sănătății omului și argumentând măsurile de profilaxie și promovare a sănătății.

Se spune, că personalitatea unui om reprezintă sinteza valorilor lui morale și profesionale - un deziderat, pe care mulți își propun să-l atingă și puțini îl ating cu adevărat. Pe bună dreptate, noi cei care îl cunoaștem pe dl Ion Bahnarel o spunem franc „Domnia sa este o personalitate notorie - exemplu nu doar pentru contemporani”. Fiecare discuție cu dl Ion Bahnarel este o lecție de istorie, de prietenie, de iubire, stimă și încredere în semeni. Este o personalitate de o înaltă cultură și deosebită inteligență, savant notoriu, profesionist desăvârșit și manager ilustru.

Cu prilejul împlinirii frumoasei vârste de 60 ani, stimate domnule profesor universitar Ion Bahnarel, Vă aducem cele mai sincere felicitări și urări de bine, sentimente de recunoștință pentru eforturile depuse întru prosperarea Serviciului de Supraveghere de Stat a Sănătății Publice și Centrului Național de Sănătate Publică, Vă dorim mulți ani cu sănătate, să aveți parte de bucurii de la cei apropiați, noi și frumoase realizări în domeniul sănătății publice.

Ana Volneanschi,
dr. în med., conf. cerc., secretar științific,
Centrul Național de Sănătate Publică

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).
2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărimea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foi, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.
4. Nu vor fi primite pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.
5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.
6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:
 - a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;
 - b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;
 - c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;
 - d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);
 - e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.
7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. Fotografiele, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).
9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.
10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы. Медицина”, является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).
2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина”, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.
4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.
5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.
6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:
 - a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;
 - b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;
 - v) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
 - г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);
 - д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала.Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.
- 7.Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для оригинальных исследований, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата А4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.
8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).
9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.
10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

- 1.The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).
2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0
3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.
4. It is not permitted the articles published in another journal.
5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.
6. Requirements submissions for posting on the magazine:
 - a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.
 - b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.
 - c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.
 - d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.
 - e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.
7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista firmatelor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

1. Academia de Științe a Moldovei.

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.

Reprezentant – Ghenyhe Țibornă, academician,
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – Ion Alabău, academician, rector

3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pătrăuț, 52.

Reprezentant – Andrei Galben, academician, rector

4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – Sergiu Popa, director

5. Institutul de Fiziologie și Saneocrenologie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1.

Reprezentant – Valentina Ciocină, director

6. IMSP Institutul de Cardiologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – Miloi Popovici, academician, director

7. IMSP Institutul Oncologic.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – Victor Cerant, profesor cercetător, director

8. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.

Adresa juridică: MD 2060, str. Borebița, 93.

Reprezentant – Ion Nicăscu, profesor universitar, director

9. IMSP Institutul de Fizioproscenologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Viranș, 13.

Reprezentant – Gheorghina Iavorschi, doctor habilitat, profesor

10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – Ion Moldoveanu, profesor universitar, director

11. Centrul Național de Sănătate Publică.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 87-A.

Reprezentant – Ion Balmorel, profesor universitar, director

12. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Geneticii Medicale.

Adresa juridică: MD 2072, Chișinău, str. Borebița, 82.

Reprezentant – Venecelav Mășin, profesor universitar, director

13. Centrul Național de Management în Sănătate.

Adresa juridică: MD 2009, Chișinău, str. A. Cuznescu, 3.

Reprezentant – Oleg Barbă, director

14. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciobă, 1.

Reprezentant – Ghenyhe Ciobanu, profesor universitar, director

15. Centrul Health Forever Internațional.

Adresa juridică: MD 2024, Chișinău, str. A. Doga, 24.

Reprezentant – Miloi Ciocanu, profesor universitar, director

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Bun de tipar 16.10.2013

Format 60x84/8

Coli de tipar 28,5

Tiraj 200 ex.

Comanda 53

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8