
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

1(46)/2015

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 Instituției Publice, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

CHIȘINĂU 2015

REDACTOR-ȘEF

Gheorghe Țibîrnă, prof., academician
AȘ, Moldova

REDACTOR-ȘEF ADJUNCT

Ion Ababii, prof., academician
AȘ, Moldova

SECRETAR RESPONSABIL

Stanislav Groppa, prof., academician
AȘ, Moldova

COLEGIUL DE REDACȚIE

Vasile Anestiadi, prof., academician AȘ, Moldova
Gheorghe Ghidirim, prof., academician AȘ,
Moldova
Teodor Furdul, prof., academician AȘ, Moldova
Gheorghe Paladi, prof., academician AȘ, Moldova
Diomid Gherman, prof., academician AȘ, Moldova
Eva Gudumac, prof., academician AȘ, Moldova
Mihai Popovici, prof., academician AȘ, Moldova
Nicolae Opopol, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova
Eremia Zota, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova
Ion Corcimar, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova
Constantin Ețco, doctor habilitat prof., Moldova
Vladimir Hotineanu, prof., membru coresp. AȘ,
Moldova
Viorel Prisacari, prof., membru coresp. AȘ,
Moldova
Victor Ghicavii, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova
Andrei Usatîi, doctor în medicină, conferențiar,
Moldova
Mihail Davidov, prof., academician AȘMR,
Moscova
Aliiev Mamed, prof., academician AȘMR, Moscova
Vladimir Poleacov, prof., membr. coresp. AȘMR,
Moscova
Alexandru Paces, prof., membr. coresp. AȘMR,
Moscova
Eugen Cioinzonov, prof., academician AȘMR,
Tomsk
Igori Șepotin, doctor habilitat, prof., Kiev
Nicolai Brico, prof., academician AȘMR, Moscova
Valeriu Prostimolotov, doctor habilitat, prof.,
Odessa, Ucraina
Robert Piet van Oort, profesor, doctor, Groningen,
Olanda
Irinel Popescu, profesor, doctor, București, România
Nicolae Costin, profesor, doctor, Cluj-Napoca,
România
Grigore Băciut, profesor, doctor, Cluj-Napoca,
România
Alexandru Eremia, profesor, doctor, Cluj-Napoca,
România
Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, România
Norina Consuela Forna, profesor, doctor, Iași,
România
Valentina Stratan, doctor în biologie, conferențiar
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 Cernîi, doctor habilitat, prof., Moldova
Aurel Grosu, doctor habilitat, prof., Moldova
Constantin Spînu, doctor habilitat, profesor,
Moldova
Ion Țibîrnă, doctor habilitat, profesor, Moldova
Ion Moldovanu, doctor habilitat, profesor, Moldova
Nicolae Gladun, doctor habilitat, profesor, Moldova
Victor Vove, doctor habilitat, profesor, Moldova
Mihai Ciocan, doctor habilitat, conferențiar,
Moldova
Gheorghe Ciobanu, doctor habilitat, profesor,
Moldova
Leonid Chișlaru, doctor în medicină, Moldova
Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar,
Moldova

COPERTĂ: *Ion Timotiu*

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);
MD 2001, Chișinău, 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
Хотияну Владимир, чл.-корр. АН, проф.,
Молдова
Присакарь Виорел, чл.-корр. АН, проф.,
Молдова
Гикавий 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 Пьет ванн Оорт, проф., Гронинген,
Голландия
Попеску Ирinel, проф., Бухарест, Румыния
Костин Николае, проф., Клуж-Напока,
Румыния
Бэчуц Григоре, проф., Клуж-Напока, Румыния
Еремия Александру, проф., Клуж-Напока,
Румыния
Иван Aurel, 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 Aurel, 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
Тарнаруккая Родика, науч. сотрудник,
Молдова

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Țibîrnă, 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 Furdul, prof., ASci academician, Mol-
dova
Gheorghe Paladi prof., ASci academician,
Moldova
Diomid Gherman, prof., ASci academician,
Moldova
Eva Gudumac, prof., ASci academician, Mol-
dova
Mihai Popovici, prof., ASci academician,
Moldova
Nicolae Opopol, prof., ASci Corr.Membr.,
Moldova
Eremia Zota, prof., ASci Corr.Membr., Moldova
Ion Corcimar, prof, ASci Corr.Membr., Mol-
dova
Constantin Ețco, prof., MD, DMSci, Moldova
Vladimir Hotineanu, prof., MD, DMSci,
Moldova
Viorel Prisacari, prof, ASci Corr.Membr.,
Moldova
Victor Ghicavii, prof, ASci Corr.Membr.,
Moldova
Andrei Usatîi, MD, CMSci, Moldova
Mihail Davădov, prof., RAMSci academician,
Moscow
Mamed Aliiev, prof., RAMSci academician,
Moscow
Vladimir Poleacov, prof., RAMSci Corr. Membr.,
Moscow
Choyznzonov Evgheniy, prof., RAMSci academi-
cian, Tomsk
Igori Schepotin, prof., MD, DMSci, Ukrain
Nicolai Brico, academician PAMSci, prof.,
Moscow, Rusia
Valeriy Prostimolotov, prof. MD, DM Sci
Odessa, Ukrain
Robert Piet van Oort, prof. Groningen, Olanda
Irinel Popescu, prof. Bucuresti, Romania
Nicolae Costin, prof. Bucuresti, Romania
Grigore Băciut, prof. Cluj-Napoca, Romania
Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania
Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, Romania
Norina Consuela Forna, prof., doctor, Iași,
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 Cernâi, prof., MD, DMSci, Moldova
Aurel Grosu, prof., MD, DMSci, Moldova
Constantin Spânu, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Țăbărnă, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Moldovanu, prof., MD, DMSci, Moldova
Nicolae Gladun, prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Vove, prof., MD, DMSci, Moldova
Mihai Ciocanu, MD, DMSci, Moldova
Gheorghe Ciobanu, prof., MD, DMSci, Moldova
Leonid Chislaru, MD, CMSci, Moldova
Rodica Tarnaruțcaia, researcher, intern, Mol-
dova

SUMAR

SUMMARY

СОДЕРЖАНИЕ

- Ababii Ion.** Editorial. Cercetarea biomedicală în Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova: o etapă calitativ nouă. **Ababii Ion.** Editorial. Biomedical research in *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy from Republic of Moldova: a new calitative stage. **Абабий Ион.** Передовая статья. Биомедицинские исследования в Государственном Медицинском и Фармацевтическом Университете им. Николае Тестемицану Республики Молдова: новый качественный этап. 15
- Tagadiuc Olga.** Instruirea doctorală în spațiul educațional și de cercetare european. **Tagadiuc Olga.** PhD training in european education and research areas. **Тагадюк Ольга.** Докторантура в европейском образовательном и научном пространстве. 17

ARTICOLE DE SINTEZĂ

- Butovscaia Cristina.** Predictorii genetici ai dereglării conducerii și ritmului cardiac. (Revista literaturii). **Butovscaia Cristina.** Genetic predictors of cardiac conduction and rhythm disorders. (Review). **Бутовская Кристина.** Генетические предикторы нарушений сердечного ритма и проводимости. (Обзор литературы). 22
- Rudico Lucian, Fulga Veaceslav, Mazuru Vitalie, David Valeriu, Mazuru Oxana, Șaptefrăți Lilian.** Podoplanina – factor molecular diagnostic și predictiv în carcinoamele mame invazive și în alte neoplazii umane solide. **Rudico Lucian, Fulga Veaceslav, Mazuru Vitalie, David Valeriu, Mazuru Oxana, Șaptefrăți Lilian.** Podoplanin – diagnostic and predictive molecular factor within the breast carcinomas and other human solid malignancies. **Рудько Лучиан, Фулга Вячеслав, Мазуру Виталие, Давид Валериу, Мазуру Оксана, Шapteфраць Лилиан.** Подопланин – молекулярный фактор диагностики и прогноза для рака молочной железы и других злокачественных опухолей. 30
- Lupu Lilia.** Componenta fizică a sănătății și calitatea vieții a viitorilor medici. (Revista literaturii). **Lupu Lilia.** Medical students physical health and quality of life. (Review). **Луну Лиля.** Физическое здоровье и качество жизни студентов-медиков. (Обзор литературы). 34
- Vudu Stela, Mardari Tatiana, Vudu Lorina, Piterschi Carolina.** Diabetul gestațional - factori de risc, screening și diagnostic. (Revista literaturii). **Vudu Stela, Mardari Tatiana, Vudu Lorina, Piterschi Carolina.** Risk factors, screening and diagnosis of gestational diabetes. (Literature review). **Вуду Стела, Мардарь Татьяна, Вуду Лорина, Питерски Каролина.** Гестационный диабет - Факторы риска, скрининг и диагностика. (Обзор литературы). 40
- Lupașco Iuliana, Dumbrava Vlada-Tatiana, Berezovscaia Elena.** Rolul gonadotropinelor în organismul uman și particularitățile metabolismului lor la pacienți cu patologia ficatului. (Revista literaturii). **Lupașco Iuliana, Dumbrava Vlada-Tatiana, Berezovscaia Elena.** The role of gonadotropins in the human body and the peculiarities of their metabolism in patients with the liver disease (Review). **Лушашко Юлианна, Думбрава Влада-Татьяна, Березовская Елена.** Роль гонадотропинов в организме человека и особенности их метаболизма у пациентов с патологией печени. (Обзор литературы). 44
- Darii Eugeniu.** Modalități de evaluare a calității vieții pacienților cu suferințe cronice hepatice. (Revista literaturii). **Darii Eugeniu.** Methods for assessing the quality of patients with chronic liver. (Literature Review). **Дарий Евгений.** Возможности оценки качества жизни больных с хроническими гепатитом и циррозом печени. (Обзор литературы). 48
- Dumitraș Tatiana, Matcovschi Sergiu, Talmaci Cornelia, Popescu Ana, Micleușanu Alina.** Pneumoniile comunitare la pacienții obezi. (Revista literaturii). **Dumitraș Tatiana, Matcovschi Sergiu, Talmaci Cornelia, Popescu Ana, Micleușanu Alina.** Community-acquired pneumonia in obese patients. (Literature review). **Думитраш Татьяна, Матковский Серджиу, Талмач Корнелия, Попеску Анна, Миклеушану Алина.** Внебольничная пневмония у пациентов с ожирением. (Обзор литературы). 54

- Dumitraş Tatiana, Matcovschi Dumitras Tatiana, Matcovschi Sergiu, Cotov Tatiana, Guţu-Bahov Cornelia, Orlov Victoria.** Pneumoniile comunitare la pacienţii cu deficit ponderal. (Revista literaturii). 58
- Dumitraş Tatiana, Matcovschi Dumitras Tatiana, Matcovschi Sergiu, Cotov Tatiana, Guţu-Bahov Cornelia, Orlov Victoria.** Community-acquired pneumonia in patients with underweight. (Literature review).
- Manole Elena, Şalari Natalia, Odainic Oleseă, Luchianciuc Rodica.** Ictusul criptogenic. (Revista literaturii). 61
- Manole Elena, Şalari Natalia, Odainic Oleseă, Luchianciuc Rodica.** The cryptogenic stroke. (Literature review).
- Gurghiş Radu, Muravca Alexei.** Managementul chirurgical al traumatismelor toracice sub aspectul abordării prin tehnici miniminvasive. (Revista literaturii). 65
- Gurghiş Radu, Muravca Alexei.** Surgical management of thoracic trauma in terms of minimally-invasive techniques. (Literature review).
- Aneste Eduard.** Metode de diagnostic al hemoperitoneului traumatic. (Revista literaturii). 68
- Aneste Eduard.** Diagnostic methods of traumatic hemoperitoneum. (Literature review).
- Sagaidac Irina.** Factorii antiangiogenici - markeri biochimici ai decolării premature de placenta normal inserată. (Revista literaturii). 75
- Sagaidac Irina.** Antiangiogenic factors - biochemical markers of abruptio placentae. (Literature review).
- Tăzlăvan Tatiana.** Anemia şi transfuzia de eritrocite la pacienţii critici. 78
- Tăzlăvan Tatiana.** Anemia and red blood cell transfusion in critically ill patients.
- Grigore Tinica, Cristina Furnica, Raluca Ozana Chistol, Doina Butcovan, Mihail Enache.** Tendinţe actuale ale abordului chirurgical în arterita Takayasu – Prezentare de caz. 82
- Grigore Tinica, Cristina Furnica, Raluca Ozana Chistol, Doina Butcovan, Mihail Enache.** Takayasu arteritis: new trends in surgical approach – Case presentation.
- Ureche Corneliu, Hotineanu Adrian, Burgoci Serghei.** Recidivarea cancerului mamar la pacientele cu reconstrucţie mamară imediată cu lamboul TRAM supuse mastectomiei cu prezervarea pielii. 90
- Ureche Corneliu, Hotineanu Adrian, Burgoci Serghei.** Cancer recurrence in patients with immediate breast reconstruction with TRAM flap after skin preserving mastectomy.
- Ureche Corneliu.** Reconstrucţia mamară cu lamboul musculo-cutanat al muşchiului dorsal mare. (Revista literaturii). 94
- Ureche Corneliu.** Breast reconstruction with latissimus dorsi musculocutaneous flap. (A review).
- Думитраш Татьяна, Матковсхий Серджиу, Котов Татьяна, Гуцу-Бахов Корнелия, Орлов Виктория.** Внебольничные пневмонии у пациентов с дефицитом массы тела. (Обзор литературы).
- Маноле Елена, Шаларь Наталья, Одаиник Олеся, Лукьянчук Родика.** Криптогенный инсульт. Обзор литературы.
- Гургиш Раду, Муравка Алексей.** Хирургическое лечение травмы грудной клетки путем использования миниинвазивных методов. (Обзор литературы).
- Анесте Эдуард.** Диагностические методы травматического гемоперитонеума. (Обзор литературы).
- Сагайдак Ирина.** Антиангиогенные факторы - биохимические маркеры преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. (Обзор литературы).
- Тэзлэван Татьяна.** Анемия и переливание эритроцитарной массы больным в критическом состоянии.
- Григоре Тиника, Кристина Фурника, Ралука Озана Кистол, Дойна Буткован, Михаил Енаке.** Современные направления хирургического лечения болезни Такаясу – Клинический случай.
- Уреке Корнелиу, Хотиняну Адриан, Бургоч Сергей.** Рецидивирование рака молочной железы у больных с одномоментной реконструкцией TRAM после радикальной мастэктомии с сохранением кожи.
- Уреке Корнелиу.** Реконструкция молочной железы лоскутом широчайшей мышцы спины. (Обзор литературы).

ARTICOLE ORIGINALE

- Fulga Veaceslav, Rudico Lucian, Mazuru Oxana, David Valeriu, Mazuru Vitalie, Șaptefrați Lilian.** Carcinomul mamar lobular invaziv: are compoziție celulară omogenă? **Fulga Veaceslav, Rudico Lucian, Mazuru Oxana, David Valeriu, Mazuru Vitalie, Șaptefrați Lilian.** Invasive lobular breast carcinoma: does it have a homogenous cell structure? **Фулга Вячеслав, Рудько Лучиан, Мазуру Оксана, Давид Валериу, Мазуру Виталие, Шapteфраць Лилиан.** Имеет ли инфильтрирующий рак молочной железы однородный клеточный состав? 99
- Fulga Veaceslav, Mazuru Oxana, Rudico Lucian, David Valeriu, Mazuru Vitalie, Șaptefrați Lilian.** Carcinomul mamar ductal invaziv – viziune prin prisma apoptozei. **Fulga Veaceslav, Mazuru Oxana, Rudico Lucian, David Valeriu, Mazuru Vitalie, Șaptefrați Lilian.** Ductal invasive breast carcinoma – sight through apoptosis. **Фулга Вячеслав, Мазуру Оксана, Рудько Лучиан, Давид Валериу, Мазуру Виталие, Шapteфраць Лилиан.** Железистый инфильтрирующий рак молочной железы – взгляд со стороны апоптоза. 103
- Pantea Valeriana, Andronache Lilia, Sardari Veronica, Știrba Olga, Șveț Inna.** Modificările compoziției minerale a țesutului osos în osteopatiile experimentale și la remedierea cu compuși bioactivi autohtoni. **Pantea Valeriana, Andronache Lilia, Sardari Veronica, Știrba Olga, Svet Inna.** Modification of bone mineral composition in experimental osteopathy and influence of some local bioactive compounds. **Пантя Валериана, Андронаке Лиля, Сардарь Вероника, Штырба Ольга, Швец Инна.** Изменения минерального состава костной ткани при экспериментальных остеопатиях и влияние отечественных биоактивных соединений. 107
- Tagadiuc Olga, Știrba Olga, Pantea Valeriana, Gudumac Valentin.** Modificările activității enzimelor lizozomale în țesutul osos în osteopatia experimentală și influența unor compuși biologic activi autohtoni. **Tagadiuc Olga, Știrba Olga, Pantea Valeriana, Gudumac Valentin.** Changes of the bone lysosomal enzymes activity in experimental osteopathy and influence of some local bioactive compounds. **Тагадюк Ольга, Штырба Ольга, Пантя Валериана, Гудумак Валентин.** Изменения активности лизосомальных ферментов костной ткани при экспериментальной остеопатии и влияние некоторых отечественных биоактивных соединений. 114
- Tagadiuc Olga, Sardari Veronica, Pantea Valeriana.** Modificările indicilor remodelării osoase în țesutul osos în osteopatiile experimentale și la remedierea lor cu compuși bioactivi autohtoni. **Tagadiuc Olga, Sardari Veronica, Pantea Valeriana.** Changes in bone remodeling indices in experimental osteopathies and influence of local bioactive compounds. **Тагадюк Ольга, Сардарь Вероника, Пантя Валериана.** Изменение маркеров ремоделирования костной ткани при экспериментальных остеопатиях и влияние биоактивных соединений. 120
- Stratulat Silvia.** Stresul oxidativ la pacienții cu sindromul metabolic în dependență de dereglarea metabolismului glucidic. **Stratulat Silvia.** Oxidative stress in patients with metabolic syndrome depending on disorders of carbohydrate metabolism. **Стратулат Сильвия.** Окислительный стресс у больных с метаболическим синдромом в зависимости от нарушений углеводного обмена. 128
- Corețchi Ianoș, Stratu Ecaterina, Ghicavii Victor.** Influența Profeturului asupra echilibrului acido-bazic și electrolitic. **Corețchi Ianos, Stratu Ecaterina, Ghicavii Victor.** The action of Profetur on acid-base and electrolytic balances. **Корецкий Янош, Страту Екатерина, Гикавий Виктор.** Влияние Профетура на кислотно-щелочной и электролитный балансы. 133

- Popescu Victor, Manea Diana, Butovscaia Cristina, Buza Anastasia.** Ponderele unor profiluri ale metilării promotorului genei P15 (locus: CDKN2B) la pacienții cu cardiopatie ischemică de origine aterosclerotică. **Popescu Victor, Manea Diana, Butovscaia Cristina, Buza Anastasia.** Frequency of some methylation profiles of P15 gene promoter (locus CDKN2B) in the blood cells of patients with ischemic cardiomyopathy of atherosclerotic origin. **Попеску Виктор, Маня Диана, Бутовская Кристина, Буза Анастасия.** Частоты некоторых профилей метилирования промотора гена P15 (locus CDKN2B) в клетках крови у пациентов с ишемической болезнью сердца атеросклеротического происхождения. 138
- Dumanschi Carolina.** Particularitățile parametrilor stresului oxidativ și efectele simvastatinei în funcție de stentul utilizat. **Dumanschi Carolina.** Oxidative stress parameters and effects of statins depending on the stent used. **Думански Каролина.** Особенности параметров окислительного стресса и воздействия симвастина в зависимости от используемого стента. 141
- Revenco Valeriu, Abras Marcel, Ochișor Viorica, Mihalach Georgeta.** Eficacitatea antihipertensivă a blocantelor canalelor de calciu (lercanidipină vs amlodipină) la pacienții cu sindrom metabolic și hipertensiune arterială ușoară și moderată. **Revenco Valeriu, Abras Marcel, Ochișor Viorica, Mihalach Georgeta.** Antihypertensive efficiency of calcium channels antagonists (lercanidipine and amlodipine) in hypertensive patients with metabolic syndrome. **Ревенко Валериу, Абраш Марсел, Окишор Виорика, Михалаке Джорджеета.** Антигипертензивная эффективность антагонистов каналов кальция (лерканидипина и амлодипина) у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. 145
- Popa Ana, Domentî Marina, Caproș Natalia.** Evaluarea factorilor de risc cardiovascular la pacienții coronarieni cu prediabet și diabet zaharat. **Popa Ana, Domentî Marina, Capros Natalia.** Assessment of cardiovascular risk factors in coronary patients with prediabetes and diabetes mellitus. **Попа Анна, Доменти Марина, Капрош Наталья.** Оценка сердечно-сосудистых факторов риска у больных ишемической болезнью с предиабетом и диабетом. 152
- Rizov Cristina.** Interval QT prelungit la pacienții cu neuropatia autonomă cardiacă și diabet zaharat tip 1. **Rizov Cristina.** Prolonged QT interval in patients with cardiac autonomic neuropathy and diabetes type 1. **Ризов Кристина.** Удлиненный интервал QT у больных с сердечной автономной невропатией и сахарным диабетом I типа. 156
- Piterschi Carolina, Vudu Lorina, Vudu Stela.** Importanța aprecierii markerilor autoimuni suprarenalieni în unele endocrinopatii autoimune. **Piterschi Carolina, Vudu Lorina, Vudu Stela.** The importance of dosage of adrenal autoimmune markers in some autoimmune endocrinopathies. **Питерски Каролина, Вуду Лорина, Вуду Стела.** Значимость определения аутоиммунных маркеров к надпочечникам при некоторых аутоиммунных эндокринопатиях. 159
- Protopop Svetlana.** Investigarea sensibilității la insulină și a lipidelor plasmaticice la pacienții cu hipotiroidie subclinică și clinică. **Protopop Svetlana.** Investigation of insulin sensitivity and serum lipids in patients with subclinical and clinical hypothyroidism. **Протопоп Светлана.** Исследование чувствительности к инсулину и содержания плазменных липидов у больных с субклиническим и клиническим гипотиреозом. 162
- Taran Natalia, Dumbrava Vlad-Tatiana, Lupasco Iulianna.** Evaluarea citocromului P450 la pacienții cu hepatită cronică virală C în funcție de activitatea procesului inflamator hepatic (în baza sindromului de citoliză) și infecției virale. **Taran Natalia, Dumbrava Vlad-Tatiana, Lupasco Iulianna.** Cytochrome P450 evaluation in patients with chronic viral hepatitis C based on the liver activity of the inflammatory process (based on the cytolysis syndrome) and viral infection. **Таран Наталья, Думбрава Влада-Татьяна, Лупашко Юлианна.** Определение цитохрома P450 у пациентов с вирусным гепатитом C в зависимости от активности воспалительного процесса (на основании синдрома цитолиза) и активностью вирусной инфекции. 167

- Ghelimici Tatiana, Dumbrava Vlada-Tatiana, Lupasco Iuliana.** Rolul Helicobacter Pylori în hepatita cronică virală C. **Ghelimici Tatiana, Dumbrava Vlada-Tatiana, Lupasco Iuliana.** Role of Helicobacter infection in patients with HCV chronic hepatitis. **Гельмич Татьяна, Думбрава Влада-Татьяна, Лупашко Юлианна.** Хронический вирусный гепатит С ассоциированный с инфекцией Helicobacter Pylori (HP). 172
- Chirvas Elena.** Dereglările statutului imun celular la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B varianta serologică HBsAg negativă /Anti HBcor total pozitivă. **Chirvas Elena.** Disorders of the cellular immune status in patients with asthma combined with chronic infection with hepatitis B virus - serotype HBsAg negative / serotype Anti HB core positive. **Кирвас Елена.** Нарушение клеточного иммунитета у больных с бронхиальной астмой, в сочетании с хронической инфекцией вируса гепатита B серологического типа - HBsAg отрицательный / Anti HBscore положительный. 175
- Hotineanu Adrian, Peltec Angela, Castells Lluís, Ivancov Grigorii, Taran Natalia, Moraru Elena, Ursul Sergiu, Cojocaru Victor, Hotineanu Vladimir.** Transplant hepatic: Spania vs Republica Moldova – schimb de experiență. **Hotineanu Adrian, Peltec Angela, Castells Lluís, Ivancov Grigorii, Taran Natalia, Moraru Elena, Ursul Sergiu, Cojocaru Victor, Hotineanu Vladimir.** Liver transplantation: Spain vs Republic of Moldova - exchange of experience. **Хотиняну Адриан, Пелтек Ангела, Кастельс Луис, Иванков Григорий, Таран Наталья, Морару Елена, Урсул Серджиу, Кожокару Виктор, Хотиняну Владимир.** Трансплантация печени: Испания vs Республика Молдова - обмен опытом. 179
- Andrieș Lucia, Gorelco Tatiana, Culeșin Tatiana, Berezovscaia Elena, Privalova Elena, Serebreanschi Iraida, Gherman Ion.** Particularitățile alergoparazitozelor la populația Moldovei și principiile de abordare diagnostică și imunoreabilitare. **Andries Lucia, Gorelco Tatiana, Culesin Tatiana, Berezovscaia Elena, Privalova Elena, Serebreanschi Iraida, Gherman Ion.** Specific features of allergoparasitoses in population of Moldova and principles of diagnosis and immunorehabilitation approach. **Андріеш Люсія, Горелко Татьяна, Кулешин Татьяна, Бerezovская Елена, Привалова Елена, Серебрянская Ираида, Герман Ион.** Особенности алергопаразитозов у населения Молдовы и принципы диагностики и иммунореабилитации. 184
- Matcovschi Sergiu, Dumitraș Tatiana, Popa Ana, Domentî Marina, Fetco Diana, Dumitraș Grigore.** Markerii biologici ai inflamației în pneumoniile comunitare. **Matcovschi Sergiu, Dumitraș Tatiana, Popa Ana, Domentî Marina, Fetco Diana, Dumitraș Grigore.** Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonias. **Матковский Серджиу, Думитраш Татьяна, Попа Ана, Доменти Марина, Фетко Диана, Думитраш Григоре.** Биологические маркеры воспаления при внебольничных пневмониях. 193
- Brocovschi Victoria.** Comparația medicilor din Republica Moldova la recomandările ghidului național pentru pneumonii comunitare la adult. **Brocovschi Victoria.** Compliance of the doctors of the Republic of Moldova to the recommendations of national guidelines on community-acquired pneumonia. **Броковский Викторія.** Степень соблюдения врачами Республики Молдова требований протокола по внебольничным пневмониям у взрослых. 196
- Caraiani Olga, Niguleanu Radu, Lesnic Evelina.** Particularitățile clinice și morfopatologice ale infiltratelor pulmonare de diferită genă. **Caraiani Olga, Niguleanu Radu, Lesnic Evelina.** Clinical and morphopathological features of pulmonary infiltrates of different genesis. **Караяни Ольга, Нигуляну Раду, Лесник Эвелина.** Клиническая и морфопатологическая характеристики легочных инфильтратов различного генеза. 201

- Caraiani Olga, Ghinda Serghei, Meșteșug Boris, Lesnic Evelina.** Pneumonia trenantă – aspecte clinice și dificultăți de diagnostic în condițiile de spital cu profil somatic. 208
- Caraiani Olga, Ghinda Serghei, Meșteșug Boris, Lesnic Evelina.** Pneumonia with tenant evolution – clinical aspects and diagnostic difficulties in the hospital with somatic profile.
- Караяни Ольга, Гинда Сергей, Меиштешуг Борис, Лесник Эвелина.** Затяжная пневмония – клинические аспекты и диагностические трудности в больнице с соматическим профилем.
- Țibîrnă Ion, Andreev Vasiliu, Bezu Ghenadie.** Evaluare expertă a determinării posibilităților și capacității de muncă în bolile respiratorii (Pneumonia, bronșita cronică obstructivă, boala bronșiectatică). 212
- Tibirna Ion, Andreev Vasiliu, Bezu Ghenadie.** Expert assessment determining limited potentialities and working capacities in respiratory disorders (Pneumonia, chronic obstructive bronchitis, bronchiectasis).
- Цыбырнэ Ион, Андреев Василий, Безу Геннадие.** Экспертная оценка определения ограничения возможностей и трудоспособности при болезнях органов дыхания (Пневмонии, обструктивный хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь).
- Țibîrnă Ion, Andreev Vasiliu, Bezu Ghenadie.** Evaluare expertă a determinării posibilităților și capacității de muncă în bolile respiratorii (Astm bronșic, cord pulmonar cronic). 220
- Tibirna Ion, Andreev Vasiliu, Bezu Ghenadie.** Expert assessment determining limited potentialities and working capacities in respiratory disorders (Bronchial asthma, chronic pulmonary heart).
- Цыбырнэ Ион, Андреев Василий, Безу Геннадие.** Экспертная оценка определения ограничения возможностей и трудоспособности при болезнях органов дыхания (Бронхиальная астма, хроническое легочное сердце).
- Ustian Aurelia, Malic Alina, Cernenco Nelea, Vilc Valentina, Kulcițaia Stela, Niguleanu Adriana, Paladi Carmina, Lesnic Evelina.** Caracteristica tuberculozei pulmonare cu rezistență medicamentosă extinsă. 227
- Ustian Aurelia, Malic Alina, Cernenco Nelea, Vilc Valentina, Kulcițaia Stela, Niguleanu Adriana, Paladi Carmina, Lesnic Evelina.** Features of pulmonary tuberculosis with extensive drug resistance.
- Устиян Аурелия, Малик Али-на, Черненко Неля, Вилк Валентина, Кульчицкая Стелла, Нигуляну Адриана, Палади Кармина, Лесник Эвелина.** Характеристика легочного туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью.
- Caraiani Olga.** Cauzele evoluției severe a tuberculozei pulmonare în contextul strategiei DOTS. 230
- Caraiani Olga.** Causes of severe evolution of pulmonary tuberculosis in actual condition of DOTS strategy.
- Караяни Ольга.** Причины тяжелого течения туберкулеза легких в контексте стратегии DOTS.
- Calenda Olga.** Reacțiile de adaptare nespecifice generale ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară sub influența preparatului imunomodulator BIOR sau extractul de eleuterococ. 236
- Calenda Olga.** General non-specific adaptive reactions in pulmonary tuberculosis patients under the influence of immunomodulator drug BioR or Eleutherococcus extract.
- Календа Ольга.** Общие неспецифические адаптивные реакции у больных туберкулезом легких под влиянием иммуномодулирующего препарата BioR или экстракта Элеутерококка.
- Cărăușu Ghenadie.** Terapia diverselor forme clinice a depresiilor rezistente. 240
- Carausu Ghenadie.** The therapy of various clinical forms of resistant depressions.
- Кэрэуșу Генадие.** Терапия различных клинических форм резистентной депрессии.
- Cărăușu Ghenadie.** Manifestări clinico-evolutive în depresiile refractare. 249
- Carausu Ghenadie.** Clinical and evolutionary manifestations in refractory depression.
- Кэрэуșу Генадие.** Терапия различных клинических форм резистентной депрессии.

- Sprincean Mariana, Stratulat Petru, Ețco Ludmila, Petrov Victor, Opalco Igor, Lupășcu Aliona, Pădure Valeriu, Paladi Elena.** Particularitățile psihoneurologice de dezvoltare a copiilor prematuri expuși antenatal sulfatului de magneziu. **Sprincean Mariana, Stratulat Petru, Ețco Ludmila, Petrov Victor, Opalco Igor, Lupășcu Aliona, Padure Valeriu, Paladi Elena.** Psychoneurological peculiarities of development of premature children antenatal exposed to magnesium sulphate treatment. **Спрынчян Марианна, Стратулат Петру, Ецко Людмила, Петров Виктор, Опалко Игорь, Лунашку Алена, Пэдуре Валериу, Палади Елена.** Психоневрологические особенности развития недоношенных детей, антенатально подвергшихся лечению сульфатом магния. 258
- Railean Silvia.** Incidența deformațiilor craniene la copiii de vârstă școlară. **Railean Silvia.** The incidence of cranial deformation in school age children. **Раилян Сильвия.** Частота деформаций черепа у детей школьного возраста. 265
- Rubanovici Vladislav, Friptuleac Grigore, Chirlici Alexei.** Principiile de bază privind organizarea alimentației sportivilor. **Rubanovici Vladislav, Friptuleac Grigore, Chirlici Alexei.** Basic principles of athletes' nutrition. **Рубанович Владислав, Фриптуляк Григоре, Кирлич Алексей.** Основные принципы питания спортсменов. 269
- Ghidirim Gheorghe, Kusturov Vladimir, Kusturova Anna, Șor Elina, Paladii Irina.** Managementul traumatismului toracic grav. **Ghidirim Gheorghe, Kusturov Vladimir, Kusturova Anna, Sor Elina, Paladii Irina.** Management of severe thoracic trauma. **Гидирим Георгий, Кустуров Владимир, Кустурова Анна, Шор Элина, Паладий Ирина.** Менеджмент тяжелых травм грудной клетки. 274
- Hurmuzache Artur, Hotineanu Vladimir, Hotineanu Adrian, Ferdohleb Alexandru, Bortă Eduard.** Rezultatele tratamentului chirurgical al pacienților cu patologia căii biliare principale pe fondal de mal rotație duodenală asociată cu duodenostază. **Hurmuzache Artur, Hotineanu Vladimir, Hotineanu Adrian, Ferdohleb Alexandru, Bortă Eduard.** Results of surgical treatment of the patients with pathology of the main biliary duct in duodenal malrotation associated with duodenostasis. **Хурмузаче Артур, Хотиняну Владимир, Хотиняну Адриан, Фердохлеб Александру, Бортэ Эдуард.** Результаты хирургического лечения у пациентов с патологией общего желчного протока на фоне малротации двенадцатиперстной кишки с дуоденостазом. 277
- Hotineanu Vladimir, Hotineanu Adrian, Cazac Anatol, Ivancov Grigore.** Tratamentul chirurgical al complicațiilor evolutive în pancreatita cronică. **Hotineanu Vladimir, Hotineanu Adrian, Cazac Anatol, Ivancov Grigore.** Chronic pancreatitis and its complications - surgical strategy. **Хотиняну Владимир, Хотиняну Адриан, Казак Анатолий, Иванков Григорий.** Хирургическое лечение осложнений хронического панкреатита. 283
- Ferdohleb Alexandru.** Strategia chirurgicală în stricturile iatrogene ale căii biliare principale. **Ferdohleb Alexandru.** Surgical strategy in iatrogenic strictures of the main biliary ducts. **Фердохлеб Александру.** Стратегия хирургического лечения иатрогенных стриктур желчных протоков. 291
- Iacob Vladimir, Guțu Eugen, Guzun Vasile, Dovbiș Svetlana, Botnarenco Alina.** Boala de reflux gastroesofagian, hernia hiatală, esofagul barrett – considerații curative chirurgicale în raport cu rezultatele la distanță. **Iacob Vladimir, Guțu Eugen, Guzun Vasile, Dovbis Svetlana, Botnarenco Alina.** Gastroesophageal reflux disease, hiatal hernia, barrett's esophagus – curative surgical conceptions taking in consideration of long term results. **Якуб Владимир, Гуцу Еужен, Гузун Василе, Довбыш Светлана, Ботнарэнко Алина.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, пищевод баретта - аспекты хирургического лечения в соотношении с отдаленными результатами. 297
- Hotineanu Vladimir, Timiș Tudor, Țurcan Vadim.** Hemoragiile digestive severe în cadrul bolii Crohn. **Hotineanu Vladimir, Timis Tudor, Turcan Vadim.** Massive bleeding in Crohn's disease. **Хотиняну Владимир, Тимиш Тудор, Цуркан Вадим.** Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения при болезни Крона. 301

- Popa Gheorghe, Curca Victor, Isac Ion, Bîrladean Ana.** Sugestii în algoritmul de tratament chirurgical al herniilor inghinale prin prisma analizei complicațiilor precoce postoperatorii. **Popa Gheorghe, Curca Victor, Isac Ion, Bîrladean Ana.** Suggestions in the algorithm of surgical treatment inguinal hernias of early postoperative complications by analysis. **Пона Георге, Курка Виктор, Исак Ион, Бырладян Анна.** Анализ ранних послеоперационных осложнений в алгоритме хирургического лечения больных с паховыми грыжами. 306
- Culiuc Vasile, Casian Dumitru, Guțu Eugen.** Varicele membrilor inferioare cauzate de reflux venos non-safenian. **Culiuc Vasile, Casian Dumitru, Gutu Eugen.** Varicose veins of the lower limbs caused by non-saphenous venous reflux. **Кулюк Василе, Касьян Думитру, Гуцу Еужен.** Варикозная болезнь нижних конечностей не связанная с венозным рефлюксом в большой и малой подкожных венах. 309
- Gudumac Eva, Baranov Lilia, Bernic Jana, Radilov Vladimir, Andronic Nadejda, Jalbă Alexandru.** Valoarea examenului histopatologic în diagnosticul proceselor inflamatorii aderențiale abdominale postoperatorii la copii. **Gudumac Eva, Baranov Lilia, Bernic Jana, Radilov Vladimir, Andronic Nadejda, Jalba Alexandru.** The value histopathological examination in the diagnosis of the postoperative abdominal adherents processes in children. **Гудумак Ева, Баранов Лилия, Берник Жана, Радилев Владимир, Андроник Надежда, Жалбэ Александру.** Значение гистопатологических исследований в диагностике послеоперационных воспалительных спаечных процессов в брюшной полости у детей. 314
- Gudumac Eva, Livșiț Irina.** Dificultăți de diagnostic în tumoriile mediastinale la copil. **Gudumac Eva, Livsit Irina.** Difficulties in the diagnosis of mediastinal tumors in children. **Гудумак Ева, Лившиц Ирина.** Трудности диагностики опухолей средостения у детей. 320
- Gudumac Eva, Livșiț Irina.** Hidatidoza multiplă – prezentare de caz clinic. **Gudumac Eva, Livsit Irina.** Multiple echinococcosis - clinical cases. **Гудумак Ева, Лившиц Ирина.** Трудности множественный эхинококкоз - клинический случай. 324
- Gudumac Eva, Petrovici Vergil, Revenco Ina.** Aspecte clinico-morfopatologice ale proceselor inflamatorii cu localizarea visceral-cavitară și osteogenă în infecția acută chirurgicală la copii. **Gudumac Eva, Petrovici Vergil, Revenco Ina.** Clinical and pathological aspects of inflammatory processes with visceral cavitory and osteogenic localization in acute surgical infection in children. **Гудумак Ева, Петрович Вержил, Ревенко Инна.** Клинико-патологические аспекты воспалительных процессов внутренних органов и костей при острой хирургической инфекции у детей. 328
- Babuci Stanislav, Negru Ion.** Evoluția strategiilor de corecție chirurgicală în omfalocel la nou-născuți. (Revista literaturii). **Babuci Stanislav, Negru Ion.** Evolution of surgical correction strategies applied in omphalocele in newborns. (Review). **Бабуч Станислав, Негру Ион.** Развитие методов хирургической коррекции грыжи пупочного канатика у новорожденных. (Обзор литературы). 335
- Gudumac Eva, Babuci Stanislav, Petrovici Vergil, Dogotari Nicolae, Efros Marian.** Paralele imagistice și morfopatologice în chistul hidatic pulmonar ne-complicat la copii. **Gudumac Eva, Babuci Stanislav, Petrovici Vergil, Dogotari Nicolae, Efros Marian.** Imaging and morphopathological parallels in uncomplicated pulmonary hydatid cyst in children. **Гудумак Ева, Бабуч Станислав, Петрович Вержил, Доготарь Николае, Эфрос Мариан.** Рентгенографические и морфопатологические параллели в неосложненном легочном эхинококкозе у детей. 339
- Bernic Jana, Curajos Boris, Dzero Vera, Revenco Adrian, Roller Victor, Curajos Anatol, Celac Victoria, Malanco Sergiu.** Chistul renal simplu la copil. **Bernic Jana, Curajos Boris, Dzero Vera, Revenco Adrian, Roller Victor, Curajos Anatol, Celac Victoria, Malanco Sergiu.** Simple renal cyst in children. **Берник Жана, Куражос Борис, Дзеро Вера, Ревенко Адриан, Роллер Виктор, Куражос Анатоли, Челак Виктория, Маланко Серджиу.** Простая киста почки у детей. 343

- Stati Lev.** Tratamentul chirurgical al fracturilor diafizare ale oaselor antebrațului la copil. **Stati Lev.** Surgical treatment of forearm bone shaft fractures in children. **Стати Лев.** Хирургическое лечение переломов диафизарных костей предплечья у детей. 348
- Caproș Nicolae, Kusturova Anna, Ețco Constantin, Kusturov Vladimir.** Rolul sistemului de screening în diagnosticul precoce al diformităților coloanei vertebrale. **Capros Nicolae, Kusturova Anna, Ețco Constantin, Kusturov Vladimir.** The role of screening system for early diagnosis of spine deformities. **Капрош Николае, Кустурова Анна, Ецко Константин, Кустуров Владимир.** Роль системы скрининга в ранней диагностике деформаций позвоночника. 350
- Șavga Nicolae (jr.), Șavga Nicolae, Sîrbu Ion.** Operații în deformitățile scoliotice la copil. **Savga Nicolae (jr.), Savga Nicolae, Sîrbu Ion.** Operations in scoliotic deformities in children. **Шавга Николае (мл.), Шавга Николае, Сырбу Ион.** Операции при сколиотических деформациях у детей. 355
- Moroz Petru, Sandroșean Argentina, Sandroșean Iuri.** Plastia defectelor osoase diafizare segmentare la copil. **Moroz Petru, Sandroșean Argentina, Sandroșean Iuri.** Plasty diaphyseal bone defects in children. **Мороз Петру, Сандросян Аржентина, Сандросян Юрий.** Пластика диафизарных сегментарных костных дефектов у детей. 359
- Gaponenco Eugeniu.** Reconstrucția sechelelor postcombustionale din regiunea capului și gâtului prin intermediul expansiunii tisulare. **Gaponenco Eugeniu.** Head and neck burns sequelae reconstruction by the mean of tissue expansion. **Гапоненко Еуджену.** Реконструкция последствий ожогов головы и шеи посредством тканевого растяжения. 362
- Prisăcaru Olesea, Bernic Jana, Prisăcaru Ion.** Particularitățile infecției în centrele de arsuri. **Prisacaru Olesea, Bernic Jana, Prisacaru Ion.** The specific of the infection in burn centers. **Присакару Олеся, Берник Жанна, Присакару Ион.** Особенности инфекции в ожоговых центрах. 366
- Bernic Jana, Nacu Viorel, Prisăcaru Olesea.** Managementul în șocul termic la copii. **Bernic Jana, Nacu Viorel, Prisacaru Olesea.** Burn shock management in children. **Берник Жанна, Наку Виорел, Присакару Олеся.** Менеджмент термического шока у детей. 370
- Maxian Viorel.** Tratamentul chirurgical neurofiziologic ghidat în tumorile cerebrale supratentoriale în zonele elocvente. **Maxian Viorel.** Guided surgical neurophysiological treatment in the cerebral supratentorial tumours in eloquent regions. **Максиан Виорел.** Хирургия супратенториальных опухолей головного мозга в эloquentных зонах с помощью внутриоперационным нейрофизиологическим мониторингом. 373
- Țurcan Ala, Bernaz Eduard, Gura Vladimir, Barat Sorin, Taburcova Olga, Cernetchi Olga.** Malformațiile arteriovenoase ale uterului: Opțiuni de diagnostic și tratament. (Caz clinic). **Turcan Ala, Bernaz Eduard, Gura Vladimir, Barat Sorin, Taburcova Olga, Cernetchi Olga.** Arteriovenous malformations of the uterus: Diagnosis and treatment. (Case report). **Цуркан Алла, Берназ Эдуард, Гура Владимир Барат Сорин, Табуркова Ольга, Чернецки Ольга.** Артериовенозная мальформация матки: диагностика и лечение. (Клинический случай). 380
- Ivanov Gheorghe, Vintea Natalia, Lîsîi Irina.** Facoemulsificarea în tratamentul cataractei: studiu retrospectiv. **Ivanov Gheorghe, Vintea Natalia, Lisii Irina.** Phacoemulsification: a retrospective study. **Иванов Георге, Винтя Наталья, Лысый Ирина.** Факоемульсификация катаракты: ретро-спективное исследование. 385

- Jeru Ion, Gudumac Valentin, Jeru Ion, Gudumac Valentin, Жеру Ион, Гудумак Валентин, 390**
Aramă Efim. Unele particularități ale tratamentului medicamentos în cataracta legată de vârstă.
Arama Efim. Some peculiarities of the treatment of senile cataract.
Арамэ Ефим. Некоторые аспекты медикаментозного лечения больных с возрастной катарактой.
- Sarafoleanu Codruț, Scutelnic Lilia. Modificările morfologice laringiene datorate bolii de reflux gastroesofagian. 393**
Sarafoleanu Codruț, Scutelnic Lilia. Laryngeal morphological changes due to gastroesophageal reflux disease.
Сарафоляну Кодруц, Скутельник Лилия. Морфологические изменения гортани вызванные гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.
- Danilov Lucian, Ababii Ion, Ghinda Serghei, Maniuc Mihail, Ababii Polina, Diacova Svetlana. Eficacitatea clinico-imunologică a amigdalectomiei la copii cu amigdalită cronică decompensată. 397**
Danilov Lucian, Ababii Ion, Ghinda Serghei, Maniuc Mihail, Ababii Polina, Diacova Svetlana. The clinical and immunological efficiency of tonsillectomy in chronic decompensated tonsillitis in children.
Данилов Лучиан, Абабий Ион, Гинда Сергей, Манюк Михаил, Абабий Полина, Дьякова Светлана. Клинико-иммунологическая эффективность тонзиллэктомии у детей с хроническим декомпенсированным тонзиллитом.
- Diacova Svetlana, Ababii Ion, Maniuc Mihail, Danilov Lucian, Ababii Polina. Optimizarea managementului otitei medii recidivante la copii. 403**
Diacova Svetlana, Ababii Ion, Maniuc Mihail, Danilov Lucian, Ababii Polina. Optimization of recurrent otitis media management in children.
Дьякова Светлана, Абабий Ион, Манюк Михаил, Данилов Лучиан, Абабий Полина. Оптимизация менеджмента рецидивирующего среднего отита у детей.
- Ghicavii Vitalii. Tratatamentul endoscopic al stricturilor de uretră la bărbați. 407**
Ghicavii Vitalii. Endoscopic treatment of stricture of male urethra.
Гикавий Виталий. Эндоскопическое лечение стриктуры уретры у мужчин.
- Melnic Svetlana, Chele Nicolae, Bajurea Nicolae, Cheptanaru Olga, Dabija Ion, Oineagră Vadim, Cocieru Gabriela. Tratatamentul implantoprothetic cu încărcare imediată a implantelor dentare. 414**
Melnic Svetlana, Chele Nicolae, Bajurea Nicolae, Cheptanaru Olga, Dabija Ion, Oineagră Vadim, Cocieru Gabriela. Implant-prosthetic treatment with immediate loading of dental implants.
Мелник Светлана, Келе Николае, Бажура Николае, Кептанару Ольга, Дабиджа Ион, Ойнягрэ Вадим, Кочиеру Габриэла. Лечение имплант-протезами с немедленной нагрузкой на дентальных имплантантов.
- Cocieru Gabriela, Chele Nicolae, Melnic Svetlana, Dabija Ion, Zgîrcea Adrian. Schimbările osoase periimplantare în perioada osteointegrării și rolul poziționării platformei implantelor față de creasta alveolară în implantarea imediată postextracțională. 418**
Cocieru Gabriela, Chele Nicolae, Melnic Svetlana, Dabija Ion, Zgîrcea Adrian. The periimplant bone changes and the role of the implant platform position according to alveolar crest in immediate postextractional implantation.
Кочиеру Габриэла, Келе Николае, Мелник Светлана, Дабиджа Ион, Згырчя Адриан. Костные изменения вокруг имплантантов в период остеointegrации и роль позиционирования платформы по сравнению с альвеолярной костью в имплантации сразу после удаления.
- Cheptanaru Olga. Tratatamentul protetic în edentația unidentară. 422**
Cheptanaru Olga. Single tooth prosthetic replacement.
Кептанару Ольга. Ортопедическое лечение частичной адентии одного зуба.

- Leus Piotr, Lupan Ion, Spinei Aurelia, Spinei Yuri.** Perspective de monitorizare a stării de sănătate orală la copiii de vârstă școlară cu utilizarea indicatorilor europeni. **Leus Piotr, Lupan Ion, Spinei Aurelia, Spinei Yuri.** Perspectives of monitoring oral health in school-age children using European indicators. **Леус Петр, Лупан Ион, Спиной Aurelia, Спиной Юрий.** Перспективы мониторинга стоматологического здоровья детей школьного возраста с помощью европейских индикаторов. 429
- Melnic Iurie, Dacin Natalia, Chele Nicolae, Dabija Ion.** Diagnosticul clinic al intoxicației endogene cu evoluție atipică și cronică la bolnavii cu procese septico-inflamatorii ale regiunii oro-maxilo-faciale. **Melnic Iurie, Dacin Natalia, Chele Nicolae, Dabija Ion.** Clinical diagnosis of endogenous intoxication with chronic and atypic course in patients with septico-inflammatory processes of oro-maxillo-facial region. **Мелник Юрие, Дачин Наталья, Келе Николае, Дабижа Ион.** Клинический диагноз эндогенной интоксикации у пациентов с септико-воспалительными хроническими атипичными заболеваниями челюстно-лицевой области. 436
- Melnic Iurie, Dacin Natalia, Chele Nicolae, Dabija Ion.** Particularitățile evoluției clinice ale proceselor septico-inflamatorii odontogene ale regiunii OMF la bolnavii în etate (vârstnici și senili). **Melnic Iurie, Dacin Natalia, Chele Nicolae, Dabija Ion.** Clinical course peculiarities of odontogenous septic-inflammatory processes of OMF region in elderly patients. **Мелник Юрие, Дачин Наталья, Келе Николае, Дабижа Ион.** Особенности клинического течения септико-воспалительных одонтогенных процессов челюстно-лицевой области у пациентов пожилого и старческого возраста. 438
- Cojocaru-Toma Maria, Ancuceanu Robert, Calalb Tatiana, Dinu Mihaela, Șeremet Oana, Olaru Octavian Tudorel, Anghel Adriana Iuliana.** Produse vegetale și fitopreparate cu acțiune hipoglicemiantă. **Cojocaru-Toma Maria, Ancuceanu Robert, Calalb Tatiana, Dinu Mihaela, Seremet Oana, Olaru Octavian Tudorel, Anghel Adriana Iuliana.** Herbal products and phytodrugs with hypoglycemic activity. **Кожокару-Тома Мария, Анкучану Роберт, Калалб Татьяна, Дину Михаела, Шеремет Оана, Олару Октавиан Тудорел, Анжел Адриана Юлиана.** Лекарственное сырье и фитопрепараты с гипогликемическим действием. 440
- Parii Sergiu, Valica Vladimir, Macaev Fliur, Pogrebnoi Serghei, Boldescu Veaceslav, Stîngaci Eugenia, Duca Gheorghe, Ivancic Albert, Rusnac Liliana, Nicolai Eugeniu, Ungureanu Alina, Uncu Livia, Macaeva Anastasia.** Determinarea toxicității acute a unor noi compuși chimici cu proprietăți antituberculoase. **Parii Sergiu, Valica Vladimir, Macaev Fliur, Pogrebnoi Serghei, Boldescu Veaceslav, Stîngaci Eugenia, Duca Gheorghe, Ivancic Albert, Rusnac Liliana, Nicolai Eugeniu, Ungureanu Alina, Uncu Livia, Macaeva Anastasia.** Determination of acute toxicity of new chemical compounds with antituberculosis properties. **Парий Серджиу, Валика Владимир, Макаев Флиур, Погребной Сергей, Болдеску Вячеслав, Стынгач Евгения, Дука Георгий, Иванчик Альберт, Руснак Лилиана, Николай Еуджену, Унгуриану Алина, Унку Ливия, Макаева Анастасия.** Определение острой токсичности новых химических соединений, обладающих противотуберкулезными свойствами. 445
- Casian Igor, Casian Ana, Valica Vladimir.** Standardizarea substanței farmaceutice hiperforină de dietilamoniu. **Casian Igor, Casian Ana, Valica Vladimir.** Standardisation of the pharmaceutical substance hyperforin diethylammonium. **Касьян Игорь, Касьян Анна, Валика Владимир.** Стандартизация лекарственного вещества гиперфорина диэтиламмониевой соли. 451
- Șeremet Mihai, Tcaciuc Nina, Gîrlă Iana, Țibîrnă Andrei.** Starea citokinelor la pacienții cu tiroidită autoimună. **Sheremet Mihai, Tkachuk Nina, Gîrlă Yana, Tibirna Andrei.** State of cytokines in patients with autoimmune thyroiditis. **Шеремет Михай, Ткачук Нина, Гырлэ Иана, Цыбырнэ Андрей.** Состояние цитокинов у больных аутоиммунным тиреоидитом. 455

- Balagura Marcel.** Adenomul de prostată. **Balagura Marcel.** Prostate adenom. **Балагура Марчел.** Аденом простаты. 458
- Balagura Marcel.** Durerea în diagnosticul preventiv al afecţiunilor urogenitale. **Balagura Marcel.** Pain-primary Symptom in the diagnosis of urogenital disease preventive. **Балагура Марчел.** Роль симптома боль в диагностике урогенитальной патологии. 468
- Balagura Marcel.** Incidenţa şi diagnosticul prostatei în rândul populaţiei urbane şi rurale din Republica Moldova. **Balagura Marcel.** Currently one of the problems is urology prostatitis. **Балагура Марчел.** В настоящее время одной из проблем в урологии является простатит. 477
- Arion Marian, Pleşcan Tatiana.** Diagnosticul imagistic al anevrismului aortal şi sindromului aortal acut. **Arion Marian, Pleşcan Tatiana.** Imaging diagnosis of acute aortic syndrome and aortic aneurysm. **Арион Мариан, Пleshкан Татьяна.** Диагностика аневризмы аорты и острого аортального синдрома. 483
- Maticiuc Violeta.** Ictusul migrenos – viziuni moderne. **Maticiuc Violeta.** Migrainous infarction – modern insights. **Матичук Виолета.** Мигренозный инсульт – современные взгляды. 492
- Babin Alexandru, Curca Victor, Garştea Ion, Cerbadji Ala.** Un caz de chistadenocarcinom mucinos gigantic abdominal. **Babin Alexandru, Curca Victor, Garştea Ion, Cerbadji Ala.** Mucinous cystadenocarcinoma giant event of abdominal. **Бабин Александру, Курка Виктор, Гарштя Ион, Чербаджи Ала.** Случай гигантской муцинозной абдоминальной кистадеинокарциномы. 495

*Editorial***CERCETAREA BIOMEDICALĂ ÎN UNIVERSITATEA
DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA: O ETAPĂ CALITATIV NOUĂ**

Stimați Colegi,

În acest an Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” celebrează aniversarea de 70 de ani de la fondare. În mod firesc, anul 2015 reflectă o stare de spirit deosebită. Cu această ocazie sunt organizate o serie de manifestări științifico-didactice, socio-culturale și promoționale, se face bilanțul activităților duse până în prezent și se stabilesc planurile de activitate pentru viitor.

Activitatea de cercetare și inovare a fost întotdeauna latura puternică a Universității și așa va rămâne în continuare. Reformarea cercetării științifice universitare, începută recent, are menirea de a-i moderniza infrastructura și logistica, de a încuraja activitatea științifică de calitate, mai ales – în cadrul cooperării internaționale. Valorificarea rezultatelor obținute prin publicarea în revistele științifice indexate, cu impact factor, comunicarea acestora la evenimente științifice importante crește vizibilitatea internațională și prestigiul Universității pe mapamond.

În această ordine de idei, țin să menționez contribuția importantă a revistei „*Buletinul Academiei de Științe a Republicii Moldova. Științe Medicale*” în distribuirea la scară națională și internațională a rezultatelor cercetării biomedicale, efectuate în țară. Fiind unul dintre co-fondatorii revistei menționate, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” asigură revistei un flux constant de publicații de calitate prin intermediul cadrelor ei universitar-didactice și cercetătorilor științifici.

Astfel, în numărul curent al revistei sunt publicate peste 90 de articole științifice de calitate (sinteze și de cercetare), recenzate, scrise de grupuri de autori de diverse specialități fundamentale și medicale. Trecând în revistă lista de autori, se observă o „legătură dintre generații” – adică, la elaborarea, realizarea și valorificarea rezultatelor cercetării au cooperat profesorul, practicianul, rezidentul și studentul. Iar unde este cercetare, acolo este, implicit, comunicare, activitate, învățare, experiență. Faptul înseamnă, cu certitudine, un singur lucru: viitorul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” este asigurat, iar tinerețea spiritului – garantată fie la cei 70 de ani, fie la cei 170 de ani de la fondare.

*Ion Ababii,
Rector al IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
dr. hab. șt. med., prof. univ.,
academician al AȘM*

INSTRUIREA DOCTORALĂ ÎN SPAȚIUL EDUCAȚIONAL ȘI DE CERCETARE EUROPEAN

Olga Tagadiuc – conf. univ., dr. hab. șt. med., șef secție,

Secția doctorat și masterat,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel. +373 22205503, olga.tagadiuc@usmf.md

Rezumat

Lucrarea prezintă o descriere analitică a principiilor organizării studiilor de doctorat la nivel european în corespundere cu cerințele procesului de la Bologna și ale documentelor aferente cu accent pe doctoratul în medicina fundamentală și clinică. Sunt analizate documentele de consens ale ORPHEUS (ORganisation for PhD Education in Biomedicine and Health Sciences in the EUropean System) ce reflectă viziunea majorității comunității științifice din domeniu vis-a-vis de principiile derulării doctoratului biomedical, relațiilor dintre conducător și doctorand, exigențele față de programele de doctorat, candidați, cercetare și rezultatul ei – teza de doctor în științe.

Cuvinte-cheie: studii de doctorat, proces Bologna, ORPHEUS

Summary: PhD training in european education and research areas

This paper presents a description of the principles of doctoral studies organization at European level in accordance with the requirements of the Bologna process and the related documents, focusing on doctorate programs in basic and clinical medicine. ORPHEUS (ORganisation for PhD Education in Biomedicine and Health Sciences in the EUropean System) consensus documents, that reflect the opinion of the scientific community regarding the organisation of the biomedical doctoral studies, relations between the supervisor and the PhD student, requirements to doctoral programs, candidates and research outcome – the PhD thesis, are analyzed.

Key words: doctoral studies, Bologna process, ORPHEUS

Резюме: Докторантура в европейском образовательном и научном пространстве

Эта статья представляет собой аналитическое описание принципов организации докторантуры на европейском уровне, в соответствии с требованиями Болонского процесса и вытекающих из него документов. Основное внимание было сосредоточено на докторских программах в области фундаментальной и клинической медицины. В этой связи рассматриваются документы ORPHEUS (ORganisation for PhD Education in Biomedicine and Health Sciences in the EUropean System), которые отражают преобладающее мнение медицинского научного сообщества в отношении принципов организации докторантуры в биомедицине, взаимоотношений между научным руководителем и докторантом, требований к докторским программам, кандидатам и итогам исследования – докторской диссертации.

Ключевые слова: докторантура, Болонский процесс, ORPHEUS

Integrarea europeană (UE) este unul din obiectivele strategice majore ale Republicii Moldova. Procesul de integrare se bazează pe o colaborare largă cu UE în diferite domenii, ca cel politic, comercial, economic, juridic și cultural-științific, și are ca obiective susținerea dezvoltării Moldovei pe toate dimensiunile menționate. Implementarea Planului de acțiuni RM-UE va susține procesul de armonizare a legislației moldovenești, precum și a normelor și standardelor aplicate în Republica Moldova cu cele ale Uniunii Europene, inclusiv în domeniul educației și cercetării științifice. La 70 de ani de la fondare, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” deține poziția de lider în pregătirea cadrelor medicale și cercetătorilor în domeniul sănătății din Republica Moldova. Această poziție presupune o responsabilitate deosebită în implementarea cerințelor și normelor europene în domeniul cercetării bio-

medicale și de pregătire profesională a specialiștilor în acest domeniu.

Integrarea în spațiul european și cooperarea demarată la momentul formării Uniunii Europene a atins un nivel superior datorită extinderii familiei de țări membre și asociate. Realizările comunității europene sunt o realitate din ce în ce mai concretă și relevantă pentru cetățenii săi. Totodată, este evidentă necesitatea extinderii cooperării și integrării peste domeniile actuale – economic și politic. Atât guvernele, cât și cetățenii Uniunii Europene conștientizează imperativul asocierii sociale, culturale și științifico-tehnologice, deci, depășirea nivelului material și ridicarea la cel intelectual și general-uman.

Actualmente progresul politic, economic și social nu este posibil fără dezvoltarea științifică și tehnologică, bazate pe educația cetățenilor și dezvoltarea abilităților și competențelor necesare pentru a face

față provocărilor noului mileniu. Construirea și consolidarea spațiului educațional european a demarat cu aprobarea *Bologna Magna Charta Universitatum* (1988) și documentelor Procesului de la Bologna (1999), care au consfințit semnificația educației și a cooperării în acest domeniu pentru edificarea unei societăți stabile, pașnice și democratice. Ulterior conceptele fundamentale au fost dezvoltate în Comunicatul Conferinței Miniștrilor Educației din spațiul european (Bergen – 2005) și Seminarul Bologna referitor la Programele doctorale (Nice – 2006).

Scopul primordial al Procesului de la Bologna este de a crea spațiul european al învățământului superior (SEÎS), bazat pe cooperare internațională și schimb academic, care ar fi atractiv pentru studenții și cadrele didactice din Europa, precum și pentru studenții și cadrele didactice din alte părți ale lumii. De asemenea, Procesul de la Bologna oferă răspunsuri susținute în astfel de domenii ca responsabilitatea publică pentru învățământul superior și cercetare, guvernarea învățământului superior și a cercetării, precum și consolidează rolul învățământului superior și al cercetării în dezvoltarea societăților moderne, globalizate, cu cerințe de calificare mai exigente.

În contextul Procesului de la Bologna, formarea doctorală a câștigat o importanță mai mare pe agenda învățământului superior european. În Comunicatul de la Berlin din 2003, miniștrii responsabili pentru învățământul superior din țările UE au inclus studiile doctorale, ca „al treilea ciclu” al procesului de la Bologna: „*Conștienți de necesitatea de a promova legături mai strânse între SEÎS și SEC (Spațiul European de Cercetare), într-o Europă a cunoașterii, și de importanța cercetării ca o parte integrantă a învățământului superior în Europa, Miniștrii consideră necesar de a merge dincolo de actualul accent pe două cicluri principale de studii superioare, pentru a include nivelul doctoral ca al treilea ciclu din procesul de la Bologna. Ei subliniază importanța cercetării și formării pentru cercetare și promovarea interdisciplinarității în menținerea și îmbunătățirea calității învățământului superior și în creșterea competitivității învățământului superior european. Miniștrii cheamă la o mobilitate sporită la nivel de doctorat și postdoctorat și încurajează instituțiile implicate să își intensifice cooperarea în studiile de doctorat și instruirea tinerilor cercetători*” [8].

În spațiul european instituțiile de educație medicală, cadrele didactice medicale și întreaga comunitate medicală au manifestat o atitudine distantă și rezervată față de procesul de la Bologna, motive fiind particularitățile instruirii medicale, dar și conservatismul comunității medicale. Totuși, în 2005 a

fost emisă declarația comună a WFME (World Federation of Medical Education) și AMEE (Association for Medical Education in Europe) în acord cu AMSE (Association of Medical Schools in Europe) și WHO (World Health Organisation), care a susținut scopurile Declarației de la Bologna și a confirmat implicarea deplină a educației medicale în procesul de la Bologna. Documentul atenționează asupra necesității luării în considerare a situației particulare a instruirii medicale în procesul aplicării practice a obiectivelor și principiilor procesului de la Bologna [9].

Un accent tot mai mare se pune în întreaga Europă pe instruirea doctorală medicală, ciclul trei al educației medicale, conform procesului de la Bologna. Pentru știința medicală aceasta oferă noi oportunități de dezvoltare a cercetării clinice, precum și pentru consolidarea cercetării fundamentale în domeniu. De asemenea, se extinde rolul universităților/facultăților medicale în instruirea postuniversitară din domeniul instruirii profesionale – clinice, în cel al dezvoltării aptitudinilor de cercetare. În continuitatea educației medicale este esențială alinierea instruirii universitare cu cea postuniversitară, luându-se în considerare că societatea modernă cere ca medicii nu doar să posedă cunoștințele teoretice profunde, dexterități clinice, abilități de comunicare, înțelegere umană și alte competențe cu scopul de a lucra eficient cu pacienții, dar și pregătire fundamentală pentru realizarea cercetărilor științifice performante.

În această ordine de idei, în spațiul european s-a acordat o atenție deosebită programelor de doctorat în domeniul biomedical și științe ale sănătății. Spre deosebire de spațiul educațional general, care se caracterizează prin structurarea redusă a ciclului 3, situația este diferită în educația medicală, doctoratul în acest domeniu fiind la un nivel de armonizare și integrare mai înalt. Procesul a demarat în aprilie 2004 la Conferința Europeană de Armonizare a Programelor de Doctorat în Biomedicină și Științe ale Sănătății (Zagreb), la care reprezentanții a 25 universități din 16 țări europene au adoptat Declarația de la Zagreb.

Declarația reprezintă primul document european de consens referitor la ceea ce ar trebui să fie un program de doctorat în domeniul medicinei. Declarația de la Zagreb a trasat direcțiile strategice de unificare a celor mai importante aspecte ale organizării instruirii doctorale medicale, printre care sunt criteriile de admitere, cerințele față de mentor (conducătorul științific) și instituția organizatoare de doctorat, precum și structura, organizarea programelor de doctorat. Pentru prima dată s-a pus întrebarea referitor la statutul doctorandului, stipulându-se necesitatea ridicării acestui statut la cel de angajat cu garantarea pachetului social respectiv: asigurarea socială, asigurarea

de sănătate și un salariu decent pentru lucrul științific realizat [11].

Procesul a fost fortificat prin constituirea în 2005, la a Doua Conferință Europeană de Armonizare a Programelor de Doctorat în Biomedicină și Științele ale Sănătății (Zagreb), a unui organism european specializat – Organisation for PhD Education in Biomedicine and Health Sciences in the European System (ORPHEUS). Fondarea ORPHEUS a fost sprijinită de 33 universități din 21 țări europene, precum și de 4 mari organisme pan-europene, activitatea cărora ține de educația biomedicală și de domeniul științelor sănătății – AMSE (Association of Medical Schools in Europe), ASPHER (Association of Schools of Public Health of the European Region), EMA (European Medical Association) și AMEE (Association for Medical Education in Europe).

Ca obiective principale ale ORPHEUS au fost stipulate dezvoltarea conceptului general de instruire doctorală medicală și științe ale sănătății în spațiul european ca parte integrală a Procesului de la Bologna (ciclul 3), cu elaborarea unor programe doctorale biomedicale și științe ale sănătății de înaltă calitate, stabilirea unor abordări și rigori comune față de programele și tezele de doctorat și unificarea criteriilor pentru obținerea gradului de doctor în Europa [6].

Ghidul privind Organizarea programelor doctorale în biomedicină și științe ale sănătății, elaborat sub egida ORPHEUS, pentru prima dată a definit scopul major al acestor programe doctorale pe întreg spațiul European. El stipulează, că programele doctorale sunt destinate dezvoltării unor aptitudini, care le vor permite persoanelor ce sunt înrolate în astfel de programe, după finalizarea tezei de doctorat și susținerea ei, să desfășoare independent cercetări originale și valoroase științifice, precum și să evalueze critic cercetările efectuate de alți cercetători.

Pentru atingerea acestui scop au fost trasate unele măsuri principale: internaționalizarea programelor doctorale; implicarea în studii doctorale a celor mai buni studenți mediciști; prezentarea rezultatelor în cel puțin trei lucrări *in extenso* publicate în reviste recunoscute pe plan internațional; recenzarea tezei de către recenzanți competenți și independenți etc. [4].

Un pas conceptual major în dezvoltarea studiilor doctorale medicale în Europa l-a constituit abordarea problemei calității cercetării din cadrul acestor programe și dezvoltarea standardelor de calitate, oglindite în „*Towards Standards for PhD Education in Biomedicine and Health Sciences. A position paper from ORPHEUS, prepared during ORPHEUS 2009: Fourth European Conference*” [12]. Standardele se referă la 5 cele mai importante aspecte ale studiilor doctorale: (1) calitatea candidaților și criteriile de se-

lecție; (2) calitatea programului doctoral; (3) calitatea tutorelui – conducătorului științific; (4) calitatea tezelor; (5) calitatea procesului de evaluare a tezelor.

Atingerea acestor standarde necesită o cooperare internațională foarte strânsă. Internaționalizarea și globalizarea procesului de cercetare științifică induce în mod iminent internaționalizarea instruirii doctorale. Mobilitatea doctoranzilor și conducătorilor de doctorat nu este doar unul dintre elementele esențiale ale Procesului de la Bologna, dar și o necesitate a cercetării biomedicale, deoarece cooperarea internațională la acest nivel este imperativă pentru îmbunătățirea calității educației și cercetării doctorale medicale. Astfel, în universitățile mai mici, o masă critică de cercetători și proiecte de cercetare, care ar asigura calitatea cercetării științifice, poate fi obținută doar printr-o cooperare largă la nivel național și internațional [10].

Actualmente medicina, științele biomedicale și ale sănătății sunt atât de diverse și ramificate, încât nici cele mai mari universități nu sunt în măsură să acopere în mod adecvat toate ariile de cercetare, și doar cooperarea internațională și crearea de rețele între universități, sau universități și alte instituții științifice (sau consorții de cercetare, sau industrie), va permite de a depăși această problemă. Cooperarea internațională și crearea de rețele științifice axate pe rezolvarea unor probleme majore este, de asemenea, o nevoie și o cerință pentru a spori competitivitatea Europei prin producerea datelor științifice calitative și de valoare [10].

Fundamentul pentru asigurarea calității și funcționarea standardelor calității este identificarea indicatorilor de calitate în baza cărora ar trebui să fie evaluate programele de doctorat. Din aceste considerente, la a 6-a conferință ORPHEUS (Izmir, 2011), reprezentanții a 102 universități din 40 de țări au identificat indicatorii de calitate a mediului de cercetare, a tezelor de doctorat, conducătorilor de doctorat și programelor de doctorat clinic [7].

Declarația de consens de la Izmir stipulează că mediul de cercetare este o condiție *sine qua non* în ceea ce privește calitatea unui program de doctorat. Mediul de cercetare poate fi evaluat la diferite niveluri, dar două par a fi de importanță majoră: nivelul de organizare a programelor doctorale (numărul de cercetători și conducători de doctorat, numărul de persoane deținătoare de grade științifice, numărul și calitatea publicațiilor, baza tehnico-materială etc.) și nivelul conducătorului de doctorat sau grupului de conducători (numărul și calitatea publicațiilor, numărul de doctoranzi a căror mentor este, timpul dedicat activității de tutore, numărul și calitatea proiectelor în care este implicat, posibilitatea de a susține satisfac-

tor financiar, tehnic și logistic cercetarea doctorandului etc.).

Cuvintele-cheie pentru un program de succes de doctorat sunt „organizare transparentă” și „cultura follow-up”, care presupun că doctoranzii sunt bine informați pentru a înțelege ce trebuie să facă și că dâșii primesc regulat un feed-back clar cu privire la activitatea lor. De asemenea, un bun program de doctorat nu ar trebui să aibă doar reguli și reglementări clare, dar și flexibilitatea de a face excepții bazate pe dovezi pentru a ajuta doctoranzii în situații neordinare. Acestea pot fi întreruperi de studii din motive medicale sau familiale, sau pentru a găsi fonduri suplimentare necesare finalizării studiilor, sau alte situații [2].

Toți experții accentuează rolul conducătorului de doctorat în realizarea cu succes a studiilor doctorale, proiectului de cercetare, susținerea tezei de doctorat și angajarea ulterioară în câmpul muncii. Supravegherea eficientă și comunicarea în două sensuri între conducător și doctorand sunt factori importanți pentru un program de doctorat de succes. În acest tandem conducătorul are responsabilitatea de a consilia doctorandul cu privire la proiectul de cercetare, de a monitoriza și documenta progresul înregistrat, de a asigura etica și conduita științifică adecvată a doctorandului, de a acorda suport pentru dezvoltarea carierei profesionale a doctorandului. Totodată, tutorele trebuie să maifeste respect pentru autonomia universitară a doctorandului [7].

Atenție deosebită se acordă în această declarație aspectului etic și moral al cercetărilor doctorale, care sunt indicator major al calității programului de doctorat în general, cercetării efectuate și tezei de doctor, în particular [7]. Documentele europene accentuează iminența conformării cu standardele etice acceptate la nivel internațional (Helsinki, Oviedo și alte convenții internaționale importante), aprobării de către comitele etice corespunzătoare, precum și conformarea cu standardele de comportament responsabil de cercetare și recunoașterea conflictelor de interese la toate nivelele și etapele realizării programului de doctorat [1, 3].

O problemă aparte în cadrul doctoratelor biomedicale și din domeniul științelor sănătății în Europa, de interes major pentru Republica Moldova, o prezintă problema „doctoratelor clinice”. Ele reprezintă programe doctorale ce derulează în paralel cu instruirea clinică (rezidențiat) sau activitatea profesională și, deci, sunt extinse pe perioade mai lungi decât cele obișnuite. Doctoratele clinice diferă cardinal de „doctoratele profesionale”, tradiționale pentru unele țări europene, care au termeni restrânși de derulare și un volum de cercetare mai redus. Declarația de consens de la Helsinki stipulează că doctoratul clinic trebuie

să se supună aceluiași rigori ca și doctoratele științifice, la fel ca și tezele elaborate de persoanele ce urmează acest tip de doctorat [5].

Rigorile comune la nivel european față de doctoratele clinice [7] specifică că scopul unui program combinat este de a instrui medicii pentru a deveni clinicieni înalt profesioniști ce dețin un doctorat. Aceasta le-ar permite clinicienilor să aplice o gândire critică academică și i-ar înzestra cu instrumente mai avansate pentru a înțelege cauzele care determina dezvoltarea bolilor și patogenia lor, mecanismele moleculare ale tratamentului etc. O valoare deosebită o prezintă acest tip de instruire pentru sporirea nivelului de pregătire a medicului practic în metodologia studiilor clinice, epidemiologice și cele ce țin de sănătatea publică. Declarația atenționează că este imperativ ca în programele combinate atât instruirea clinică, cât și cercetarea doctorală, să îndeplinească aceleași standarde de calitate ca și programele urmate separat. Un astfel tip de formare, evident, are nevoie de un timp mai îndelungat. Totuși, timpul poate fi redus, deoarece unele componente pot fi simultan părți ale ambelor programe.

În contextul celor relatate anterior, Republica Moldova racordează cadrul legal autohton la cel european prin aprobarea în anul 2014 a Codului Educației și Regulamentului privind organizarea studiilor superioare de doctorat, ciclul III, care includ doctoratul în studiile universitare și determină ca formă de organizare Școala doctorală.

Organizarea Școlii Doctorale Medicale la USMF „Nicolae Testemițanu” ar prezenta o accesare a pregătirii cadrelor de înaltă calificare atât profesională, cât și științifică, prin studii doctorale la un nivel net superior celui existent la momentul actual, racordat la cerințele și standardele internaționale. Pentru realizarea unui proiect de această amploare este necesară conlucrarea tuturor părților cointeresate din Universitate și alte instituții de profil biomedical din R. Moldova, precum și a organelor de decizie corespunzătoare.

Bibliografie

1. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo, 1997. <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/164.htm>.
2. Doctoral Programmes for the European Knowledge Society. European University Association. 2005; http://www.eua.be/eua/jsp/en/upload/_doctoral_programmes_project_report.1129285328581.pdf.
3. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. WMA Declaration of Helsinki. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>.

4. Guidelines for Organisation of PhD Programmes in Biomedicine and Health Sciences. http://www.orpheus-med.org/images/stories/documents/docs/Zagreb/GUIDELINES20_Zagreb202005_pdf.
5. Helsinki Consensus Statement on PhD training in clinical research, 2007; <http://www.orpheus-med.org/index.php/conferences-and-workshops/helsinki-conference-2007?id=50>.
6. ORPHEUS Statutes. <http://www.orpheus-med.org/index.php/about-orpheus-statutes>
7. PhD quality indicators for biomedicine and health sciences. Izmir Consensus Document. 2011; <http://www.orpheus-med.org/index.php/izmir-consensus-document>].
8. Realising the European Higher Education Area. Communiqué of the Conference of Ministers responsible for Higher Education. Berlin, 2003; http://www.bologna-bergen2005.no/Docs/00-Main_doc/030919Berlin_Communique.pdf.
9. Statement on the Bologna Process and Medical Education. WFME, AMEE. 2005. http://www.bologna-bergen2005.no/Docs/03-Pos_pap-05/050221-WFME-AMEE.pdf.
10. The advancement of European biomedical and health science PhD education by cooperative networking. Vienna position paper. 2010; <http://www.orpheus-med.org/index.php/vienna-position-paper>.
11. The Declaration of the European Conference on Harmonisation of PhD Programmes in Medicine and Health Sciences. Convened in Zagreb on April 24 – 25, 2004; <http://www.orpheus-med.org/index.php/zagreb-declaration>.
12. Towards Standards for PhD Education in Biomedicine and Health Sciences. Aarhus, Denmark, 2009; http://www.orpheus-med.org/images/stories/documents/ORPHEUS_position-paper1.pdf.

ARTICOLE DE SINTEZĂ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кристина Бутовская – научный сотрудник,

Лаборатория генетики ГУМФ «Николае Тестемицану»

тел. 022 205374, cristina.butovscaia@usmf.md

Rezumat. Predictorii genetici ai dereglării conducerii și ritmului cardiac. Revista literaturii

Printre bolile cardiovasculare o mare atenție este acordată bolilor care se manifestă cu dereglări electrofiziologice în cardiomiocite. Acest lucru se datorează faptului că acest grup de boli se caracterizează printr-un risc crescut de moarte subită. Factorii genetici joacă un rol substanțial în dezvoltarea dereglărilor de conducere și de ritm cardiac. Acest articol descrie genele și variantele lor identificate prin tehnologia GWAS (studiul de asociere pe dimensiunea genomului întreg), ce duc la dereglări ale electrogenezei cardiomiocitelor.

Cuvinte-cheie: genetica, conducerii cardiace, aritmie, GWAS, SNP

Summary. Genetic predictors of cardiac conduction and rhythm disorders. Review

Among cardiovascular diseases a lot of attention is paid to diseases that manifest with electrophysiological abnormalities in cardiomyocytes. This is due to the fact that for this group of diseases is characterized by a high risk of sudden death. Genetic factors play a substantial role in the development of cardiac conduction and rhythm disorders. This review describes the genes and their variants identified through technology GWAS (genome-wide association studies), leading to electrogenetical abnormalities of cardiomyocytes.

Key words: genetics, cardiac conduction, arrhythmia, GWAS, SNP

Резюме

Среди сердечно-сосудистых заболеваний большое внимание уделяется заболеваниям, проявляющимся преимущественно или исключительно электрофизиологическими нарушениями в кардиомиоците. Это связано с тем, что для данной группы заболеваний характерным является высокий риск внезапной смерти. Значительную роль в развитии нарушений сердечного ритма и проводимости играют генетические факторы. В данной статье описаны гены и их варианты, выявленные с помощью технологии GWAS (полногеномные исследования ассоциаций), приводящие к нарушению электрогенеза кардиомиоцита.

Ключевые слова: генетика, аритмия, сердечная проводимость, GWAS, SNP

Введение. Заболевания сердечно-сосудистой системы являются наиболее частой причиной смертности во всем мире. Непрерывное накопление информации о патогенезе данных заболеваний показало, насколько значительную роль в их развитии играют генетические факторы. Для каждого заболевания существует достаточно большое число генов, различные аллельные формы которых влияют на вероятность развития заболевания, скорость прогрессирования и выраженность клинических симптомов [1].

В последнее время среди сердечно-сосудистых заболеваний большое внимание уделяется наследственным заболеваниям, проявляющимся электрофизиологическими нарушениями в кардиомиоците. В основе этих заболеваний лежат мутации групп генов и их модуляторов которые кодируют белки ионных каналов, экспрессирующихся в миокарде [2].

Нормальные амплитуда и продолжительность

сердечного потенциала действия обеспечиваются взаимодействием многих ионных каналов и регуляторов их активности, каждый из которых кодируется отдельным геном. Поэтому количество белков и кодирующих их генов, способных привести к нарушениям электрогенеза, потенциально оценивается несколькими десятками [3].

Для группы заболеваний сердечно-сосудистой системы, вызванных нарушением ритма и проводимости, характерным является высокий риск внезапной смерти. К данным заболеваниям относятся: фибрилляция предсердий, синдром слабости синусового узла, синдром детской внезапной смерти, желудочковые тахикардии, синдромы удлиненного интервала QT (long QT syndrome, LQTS), укороченного интервала QT (short QT syndrome, SQTs), синдром Бругада, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синдром Лева-Ленегра [1,3,4].

Полногеномные исследования ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS).

Молекулярно-генетические исследования нарушений сердечного ритма и проводимости сосредоточены в основном в 2 направлениях: 1) выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению нарушений (наследование таких заболеваний осуществляется по классическому менделевскому типу); 2) изучение полиморфизма различных генов-кандидатов [5].

Скрининг генов-кандидатов и изучение их полиморфизмов осуществляется в основном, с использованием технологии полногеномного исследования ассоциаций (GWAS). Данная технология позволяет, используя базу полиморфизмов единичных нуклеотидов (*single nucleotide polymorphism, SNP*) генома человека, просканировать всю ДНК, и найти нуклеотидные замены в изменчивых участках генома, связанные с патологией. Выявление подобных вариантов с помощью GWAS возможно только благодаря соблюдению нескольких принципов. Первый: только большой размер выборки обладает достаточной статистической мощностью для выявления истинных ассоциаций. Второй: применение строгих статистических методов. В связи с большим количеством тестируемых вариантов современные платформы генотипирования требуют нескольких сотен, тысяч, а часто миллионов статистических тестов в одном эксперименте. Такой подход иногда выявляет ложноположительные ассоциации. Поэтому, чтобы избежать псевдо - открытий, принимаются во внимание результаты только с уровнем значимости $p \leq 5 \cdot 10^{-8}$. Помимо статистических методов, для обеспечения точности генотипирования, требуются высокие стандарты контроля качества. Третьим принципом в технологии GWAS является репликация начальных значимых результатов в независимых выборках. Чем больше накапливается данных от независимых повторных исследований, тем более надежной становится ассоциация SNP – фенотип [6].

Полногеномные исследования ассоциаций фибрилляции предсердий. Фибрилляция предсердий (ФП), или мерцательная аритмия, является одной из наиболее распространенных и опасных аритмий. В развитых странах ее частота составляет от 1 до 2% [7]. Согласно прогнозам, основанным на популяционных исследованиях, частота встречаемости ФП возрастет к 2050 году в 3 раза [8]. ФП характеризуется хаотичной электрической активностью предсердий, что вызывает у пациентов нерегулярные сердцебиения. При фибрилляции предсердий повышается риск развития ишемического инсульта. Около 15% всех инсультов вызваны ФП [9].

В большинстве случаев данное нарушение ритма обусловлено каким-либо заболеванием, но в 1/3 случаев этиологию ФП установить не удается. Такую аритмию обозначают терминами «идиопатическая» или «первичная» ФП. Недавние исследования показали, что идиопатическая ФП наследственно обусловлена в 30% случаев [10].

Первое полногеномное исследование ассоциаций (GWAS) связанное с мерцательной аритмией, проведенное в 2007 году группой исландских ученых (Gudbjartsson D., et al.) выявило, устойчивую ассоциацию с ФП двух SNP - rs2200733 ($p=3.3 \times 10^{-41}$) и rs10033464 ($p=6.93 \times 10^{-11}$), расположенных на участке хромосомы 4q25 (rs - это обозначение SNP по референсному сиквенсу (*reference sequence*) человека. Данное исследование проводилось среди двух европейских когорт. Оно включало 3580 пациентов с ФП и контрольную группу, из 19256 человек с нормальным ритмом сердца. Также было произведено репликационное исследование ассоциации rs2200733 с ФП на группе лиц китайского происхождения из Гонг-Конга ($p=6.4 \times 10^{-4}$) [11].

Устойчивую ассоциацию SNP rs2200733 с мерцательной аритмией позднее подтвердили и другие исследователи [12,13,14,15]. Интересной особенностью этих работ является тот факт, что SNP rs2200733 выявлялся чаще у молодых лиц [11,12].

Дальнейшие исследования в этой области привели к открытию новых локусов, связанных с ФП. Так, в 2009 году Psaty B. et al., обнаружили rs2106261 ($p=1.8 \times 10^{-15}$) на участке хромосомы 16q22 [16], а Gudbjartsson D. et al., идентифицировали SNP rs7193343 ($p=1.4 \times 10^{-10}$), смежный с rs2106261 [17].

Позднее, в 2010 году, полногеномные исследования ассоциаций сфокусировались на пациентах, у которых фибрилляция предсердий развивалась в более раннем возрасте. Был выявлен SNP rs13376333 ($p = 1.83 \times 10^{-21}$), расположенный на участке хромосомы 1q21 [18].

Единичные нуклеотидные полиморфизмы, расположенные на участке хромосомы 4q25, попадают в так называемую “геномную пустыню” (“genomic desert”) – большой межгенный регион с неизвестными генами. Ближайшим геном кандидатом в данном регионе является ген PITX2. Он кодирует гомеодомный фактор транскрипции, участвующий в индукции развития асимметрии сердца [6].

Единичные нуклеотидные полиморфизмы, обнаруженные на участке хромосомы 16q22, картированы в первом интроне гена кодирующего

транскрипционный фактор “цинковые пальцы” гомеобокса 3 – ZFH3. Ранее в литературе не встречались данные о вовлечении этого гена в развитие фибрилляции предсердий. Данный ген является геном супрессором некоторых видов рака, а также фактором дифференциации нервной ткани и скелетных мышц [17,19].

Единичные нуклеотидные полиморфизмы, выявленные на участке хромосомы 1q21 обладают более заметной связью с ФП, так как они находятся в первом интроне гена KCNN3, который кодирует вольтаж-зависимые калиевые каналы активируемые кальцием [18].

Также, в 2009 году, были проведены GWAS исследования, которые выявили связь между удлинением PR интервала и развитием ФП. PR интервал считается маркером предсердной и атриоventрикулярной проводимости. Удлинение PR интервала является прогностическим фактором, указывающим на повышение риска фибрилляции предсердий [20,21]. Наследственный компонент удлинения PR интервала составляет 30 - 50% [22]. В GWAS исследованиях интервала PR были обнаружены 5 локусов связанных с ФП. Они располагались соответственно в генах SCN5A, SCN10A, NKX2.5, CAV1/CAV2 и SOX5 [23].

В 2012 году Ellinor P., et al., в ходе мета-анализа выявили 6 новых локусов связанных с ФП [24]. Также авторы обнаружили 3 новых SNP в локусах ранее ассоциированных с ФП (таб. 1).

Генетические предикторы синдрома слабости синусового узла. Синдром слабости синусового узла (СССУ) – клиническое понятие, объединяющее ряд нарушений ритма, обусловленных снижением функциональной способности синусового узла. Проявлениями нарушения автоматизма синусового узла являются синусовая брадикардия, угнетение синусового узла вследствие экстрасистолы или пароксизма тахикардии, остановка синусового узла. Нарушения проведения в синоатриальной зоне сопровождается развитием

синоатриальной блокады [25]. СССУ наиболее часто встречается у пожилых людей, но может возникнуть у плода, новорожденных или детей без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В 40 - 50% случаев СССУ является идиопатическим состоянием [26]. К настоящему времени получены данные молекулярно-генетических исследований, указывающих на то, что СССУ может быть обусловлен мутациями определенных генов. Наиболее изученными генами, полиморфизмы которых связывают с развитием СССУ, являются: ген тяжелых цепей миозина MYH6, ген альфа-субъединицы вольтаж-зависимых натриевых каналов типа 5 SCN5A, ген нуклеотидзависимых калиевых каналов HCN4, ген коннексина-40, а также ген альфа-2В-адренорецептора ADRA2B, и ген эндотелиальной NO-синтазы eNOS [25,27].

Необходимо отметить, что имеющиеся литературные данные о роли конкретных полиморфизмов в возникновении СССУ, немногочисленны и представлены в основном небольшим количеством случаев. Исключением является работа, проделанная исследователями из Исландии (Holm H., et al., 2011). Они опубликовали данные о мутации в гене MYH6 приводящей к развитию синдрома слабости синусового узла. GWAS исследование среди 38,384 исландцев выявило миссенс-мутацию с.2161C>T, приводящую к аминокислотной замене р.Arg721Trp в альфа-тяжелой цепи сердечного миозина. Данная мутация была представлена rs28730774[T] с уровнем значимости $p = 1.5 \times 10^{-29}$, и располагалась в 18 экзоне гена MYH6. Риск преждевременной смерти у больных синдромом слабости синусового узла, носителей данной мутации, составил 50% [28].

Генетически детерминированные желудочковые нарушения ритма сердца. Фибрилляция желудочков (ФЖ) вызывает внезапную сердечную смерть (ВСС) являющуюся основной причиной смерти (более 50% всех случаев) от сердечно-сосудистых заболеваний [29]. Таким образом,

Таблица 1

Результаты мета-анализа GWAS (Ellinor P., et al.) [24]

Заболевание/ Нарушение	SNP	Локус	Ген	Локализация	p-значимость
Фибрилляция предсердий	rs6817105	4q25	PITX2	150 т.п.н. перед геном	$p=1.8 \times 10^{-74}$
	rs7164883	15q24	HCN4	интрон	$p=2.8 \times 10^{-17}$
	rs2106261	16q22	ZFH3	интрон	$p=3.2 \times 10^{-16}$
	rs6666258	1q21	KCNN3-PMVK	интрон	$p=2.0 \times 10^{-14}$
	rs3903239	1q24	PRRX1	46 т.п.н. перед геном	$p=8.4 \times 10^{-14}$
	rs1152591	14q23	SYNE2	интрон	$p=5.8 \times 10^{-13}$
	rs3807989	7q31	CAV1	интрон	$p=3.6 \times 10^{-12}$
	rs10821415	9q22	C9orf3	интрон	$p=4.2 \times 10^{-11}$
	rs10824026	10q22	SYNPO2L	5 т.п.н. перед геном	$p=4.0 \times 10^{-9}$

ФЖ является самой опасной из всех аритмий сердца. Фибрилляция желудочков – некоординированные, очень быстрые и неэффективные сокращения желудочков, вызванные множественными хаотическими электрическими импульсами. Часто ФЖ происходит при инфаркте миокарда [30]. ВСС в 5% случаев наступает у лиц без структурных изменений сердечно-сосудистой системы [31]. Причиной ВСС в этом случае считают первичную (идиопатическую) фибрилляцию желудочков, в том числе генетически обусловленную. Понятие «идиопатическая ФЖ» включает некоторые генетически детерминированные заболевания, вызванные первичными нарушениями электрических процессов в сердце, которые приводят к злокачественным желудочковым нарушениям сердечного ритма и внезапной сердечной смерти. К ним относят подтвержденные молекулярно-генетическим анализом моногенные заболевания: синдром удлиненного интервала QT (LQTS), синдром укороченного интервала QT (SQTS), синдром Бругада, зависимость от катехоламинов желудочковую тахикардию [32].

Полногеномные исследования ассоциаций фибрилляции желудочков. В 2010 году Bezzina C., et al., представили данные о впервые проведенных полногеномных исследованиях ассоциаций фибрилляции желудочков при инфаркте миокарда. GWAS проводилось среди 515 случаев (инфаркт миокарда с фибрилляцией желудочков) и 457 контролей (инфаркт миокарда без фибрилляции желудочков). Исследователи обнаружили, что наиболее значимую ассоциацию с ФЖ проявлял SNP rs2824292 ($p=3.3 \times 10^{-10}$), располагающийся на участке хромосомы 21q21 [30]. Ближайшим геном этого SNP является ген CXADR. Он кодирует вирусный рецептор вовлеченный в развитие миокардитов и дилатационных кардиомиопатий. Недавно было выяснено, что данный рецептор является модулятором сердечной проводимости [33]. Таким образом, можно считать, что ген CXADR является геном-кандидатом для ФЖ при инфаркте миокарда [30].

Генетические детерминанты синдрома Бругада. Внезапная сердечная смерть является одной из ведущих причин смертности в развитых странах (1 случай из 1,000 в год) [34]. Одним из предикторов внезапной сердечной смерти является синдром Бругада (4% всех случаев ВСС, и 20% случаев ВСС у лиц со структурно неизменным сердцем) [35].

Синдром Бругада впервые описан в 1992 году братьями П. И Дж. Бругада, как сочетание признаков нарушения проводимости в правой ножке

пучка Гиса и подъема сегмента ST в правых грудных отведениях (V1-V3) ЭКГ покоя, с приступами потери сознания и повышенным риском фатальных аритмий. Причиной является дисфункция натриевых каналов, приводящая к неоднородности потенциала действия в миокарде и создающая условия для тахикардии типа “пируэт” [36].

Генетической основой синдрома Бругада (СБ) являются мутации гена SCN5A, расположенного на коротком плече 3-ей хромосомы (3p21-24). СБ наследуется по аутосомно-доминантному типу. Мутации гена SCN5A обнаруживаются у 20% пациентов с СБ [37]. Известны и другие гены, мутации в которых могут приводить к развитию заболевания, хотя их участие в СБ остается неясным [38].

Задачу по идентификации новых генетических факторов риска поставили перед собой исследователи под руководством Bezzina C., (2013 г.). Они провели полногеномное исследование ассоциаций среди 312 больных с СБ, и 1,115 индивидумов контрольной группы, и обнаружили 2 SNP: rs10428132 ($p = 1.0 \times 10^{-68}$), располагающийся в гене SCN10A и rs9388451 ($p = 5.1 \times 10^{-17}$) находящийся возле гена HEY2. Независимая репликация подтвердила оба сигнала, а также идентифицировала дополнительный SNP – rs11708996 ($p = 1.0 \times 10^{-14}$) в гене SCN5A [39].

Сигналы ассоциированные с генами SCN5A и SCN10A демонстрируют, что генетические полиморфизмы модулирующие сердечную проводимость, могут влиять на развитие сердечных аритмий [23,40-42]. Выявление сигналов ассоциированных с геном HEY2 предполагает, что этот ген также регулирует электрическую активность сердца. Таким образом, синдром Бругада может исходить и от изменений программирования транскрипции во время развития сердца [43].

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS). Наиболее изученное наследственное заболевание, сопровождающееся злокачественными желудочковыми нарушениями сердечного ритма – синдром удлиненного интервала QT (LQTS). Данное заболевание характеризуется удлинением интервала QT (мера продолжительности реполяризации миокарда) на электрокардиограмме ≥ 450 мс, синкопальными состояниями и особой формой фатальной полиморфной желудочковой тахикардии типа “пируэт” [32].

Частота заболевания оценивается от 1 : 7000 до 1 : 5000 среди населения Европы и США [44]. Установлено, что LQTS приводит к внезапной сердечной смерти 3000 - 4000 детей и подростков

в год. У лиц мужского пола моложе 15 лет риск развития желудочковой тахикардии типа “пируэт” и внезапной сердечной смерти выше чем у лиц женского пола [32].

Синдром удлинённого интервала QT объединяет группу патологий причиной которых являются мутации в генах, кодирующие ионные каналы и некоторые структурные белки. Около 85% всех генетически подтвержденных случаев LQTS вызваны мутациями в генах, кодирующих калиевые каналы: KCNQ1 (примерно 57% всех случаев LQTS), KCNH2 (около 23%), KCNE1 (4%) и KCNE2 (около 0,5%) [45]. Вклад нарушений гена натриевого канала SCN5A в структуру заболевания составляет 15% (табл. 2) [46].

Многочисленные молекулярно-генетические исследования проведенные в области реполяризации миокарда, полагались только на исследования, проведенные среди семей у которых выявлялся менделевский тип наследования аритмогенных синдромов, таких как LQTS, и только у 50% больных синдромом удлинённого интервала QT идентифицировались мутации в каком либо из выше перечисленных генов [47].

Мутации в генах калиевых каналов, приводят к развитию и такого аритмогенного синдрома, как синдром укороченного интервала QT (SQTS) [3].

Синдром укороченного интервала QT (SQTS). О прогностической значимости укороченного интервала QT известно мало.

Синдром укороченного интервала QT характеризуется наличием в анамнезе пациента случаев внезапной сердечной смерти у родственников, короткими рефрактерными периодами предсердий и

желудочков (120–180 мс) и возможностью индукции фибрилляции желудочков во время проведения электрофизиологического исследования [48].

По данным ЭКГ - исследований длина интервала QT у пациентов с SQTS не превышала 300 мс. Внезапная сердечная смерть у пациентов с укороченным интервалом QT может наблюдаться во всех поколениях семьи, как у мужчин, так и у женщин, и наследуется по аутосомно-доминантному типу [49].

Укорочение интервала QT связывают с генетически детерминированным укорочением потенциала действия. Молекулярным субстратом укороченного интервала QT является нарушение функционирования ионных каналов клеточных мембран кардиомиоцитов. К укорочению интервала QT могут приводить уменьшение тока ионов натрия и кальция в клетку либо увеличение выхода тока ионов калия из клетки. Реполяризация желудочков характеризуется балансом между потоком ионов натрия и кальция внутрь клетки и калия – из клетки. Изменения процессов реполяризации желудочков, в том числе мутации белков калиевых каналов, могут приводить к возникновению угрожающих жизни аритмий [49]. В настоящее время выделены гены, мутации в которых ответственны за проявления синдрома укороченного QT: 1) две миссенс-мутации гена KCNH2 (*HERG*), кодирующего быстрый компонент калиевого тока с задержанным выпрямлением фазы реполяризации (IK_R), способствующие усилению функции калиевого канала («gain of function»), ассоциированы с 1-м типом синдрома укороченного QT (SQT1) [50]; 2) мутации гена KCNQ1, приво-

Таблица 2

Гены, ответственные за развитие LQTS [1,30,46]

Вариант LQTS	Локализация	Ген	Белковый продукт	Влияние мутации на ионный ток
LQT1	11p15.5	KCNQ1	а-субъединица калиевого канала	Снижение IK_S
LQT2	7q35-36	KCNH2	а-субъединица калиевого канала	Снижение IK_R
LQT3	3p21-24	SCN5A	а-субъединица натриевого канала	Усиление INa
LQT4	4q25-27	AnkВ	Анкирин В	-
LQT5	21q22.1-22	KCNE1	б-субъединица калиевого канала	Снижение IK_S
LQT6	21q22.1-22	KCNE2	б-субъединица калиевого канала	Снижение IK_R
LQT7	17q23.1-q24.2	KCNJ2	а-субъединица калиевого канала	Снижение $IK1$
LQT8	12p13.3	CACN1C	а-1С субъединица кальциевого канала L-типа	Усиление функции CACN1C

Примечание: IK_S - медленный калиевый ионный ток задержанного выпрямления; IK_R – быстрый калиевый ионный ток задержанного выпрямления; INa – натриевый ионный ток; $IK1$ - калиевый ионный ток аномального выпрямления.

Таблица 3

Ассоциация SNP локусов с LQTS и SQTs

Ген	Синдром	SNP	Хр.	Локализация/ Функция	Ссылка	p-значимость
KCNQ1	LQT1, SQT2	rs12296050 rs2074238 rs12576239	11	интрон интрон интрон	[54] [55] [55]	$p = 8.52 \times 10^{-9}$ $p = 3 \times 10^{-16}$ $p = 2 \times 10^{-10}$
KCNH2	LQT2, SQT1	rs2968863 rs4725982 rs2968864	7	18.9 т.п.н. после гена после гена после гена	[54] [55] [55]	$p = 3.79 \times 10^{-9}$ $p = 6 \times 10^{-9}$ $p = 1 \times 10^{-7}$
SCN5A	LQT3,	rs11129795 rs12053903	3	3'UTR интрон	[54] [55]	$p = 3.67 \times 10^{-8}$ $p = 3 \times 10^{-8}$
KCNJ2	LQT7, SQT3	rs17779747	17	319 т.п.н. перед геном	[54]	$p = 3.36 \times 10^{-8}$
KCNE1	LQT5	rs1805128	21	миссенс	[55]	$p = 2 \times 10^{-8}$

дящие к усилению функции медленного компонента калиевого тока с задержанным выпрямлением фазы реполяризации (IKs), ассоциированы со 2-м типом синдрома укороченного QT (SQT2) [51]; 3) недавно выявленные мутации гена *KCNJ2*, приводящие к усилению функции IK1 компонента калиевого тока, ассоциированы с 3-м типом синдрома укороченного QT (SQT3) [52]. Однако следует отметить, что подобные мутации встречаются не столь часто. Так, Gaita F. et al. (2005г.) выявили лишь мутации гена *HERG* в 2-х из 6 семей с наследуемым синдромом укороченного QT [53].

Полногеномные исследования ассоциаций LQTS и SQTs. Для того чтобы обнаружить новые мутации, появилась необходимость в проведении GWAS, основанных на больших популяционных выборках. Такие работы в 2009 году проделали две группы ученых: Pfeufer et al. – на 15.842 лицах из пяти европейских когорт и Newton-Cheh et al. – на 13,685 лицах, из трех европейских когорт [54,55]. В ходе данных исследований были выявлены новые локусы, располагающиеся в генах (или возле них) ассоциированных с LQTS и SQTs (табл. 3).

Исследования GWAS в области реполяризации миокарда выявили и другие локусы связанные с изменением интервала QT. Прежде всего это локусы расположенные в гене *NOS1AP*: rs10494366 ($p = 5 \times 10^{-30}$) [55]; rs121438420 ($p = \times 10^{-46}$) [55], ($p = 1.62 \times 10^{-35}$) [54]; rs12029454 ($p = 6 \times 10^{-28}$), rs16857031 ($p = 5 \times 10^{-23}$) [55]; rs4657178 ($p = 5 \times 10^{-22}$) [54].

Ассоциации локусов с изменением длительности интервала QT также были выявлены и вблизи генов *ATP1B1* и *PLN*. Данные гены кодируют белки с хорошо изученными электрофизиологическими функциями, но ранее их не связывали с какими-либо аритмогенными синдромами [56].

Выводы. Таким образом, молекулярно-гене-

тические исследования, проведенные в последние десятилетия, указывают на то, что: 1) идиопатическая мерцательная аритмия может быть вызвана мутациями генов кодирующих: гомеодоменный фактор транскрипции, участвующий в индукции развития асимметрии сердца, транскрипционный фактор дифференциации нервной ткани и скелетных мышц, вольтаж-зависимые калиевые каналы активируемые кальцием, натриевые каналы, а также генов вовлеченных в сигнальную трансдукцию; 2) органическая дисфункция синусового узла может быть обусловлена не только генетически детерминированной патологией натриевых и калиевых каналов, но и полиморфизмом генов, кодирующих сердечный миозин, эндотелиальный фермент NO-синтазы или один из подтипов альфа-адренорецепторов; 3) желудочковые нарушения ритма сердца могут быть вызваны как мутациями генов натриевых и калиевых каналов, так и полиморфизмом генов, кодирующих сердечный фосфоламбан, нейрональную синтазу оксида азота, один из подтипов Na/K трансмембранной АТФ-азы, вирусный рецептор, вовлеченный в развитие миокардитов и дилатационных кардиомиопатий.

Результаты этих исследований предоставляют возможность провести предиктивное тестирование лиц из группы риска по известным полиморфизмам определенных генов (генов-кандидатов), которое внесет важный вклад в профилактику электрофизиологических нарушений.

Большинство описанных заболеваний встречаются в популяции редко, но суммарная частота наследственно обусловленных электрофизиологических нарушений достаточно высока. Полный скрининг всех известных генов, приводящих к развитию данных нарушений не может установить первичный генетический дефект в 30-40% случаев [57]. Это связано с тем, что картированы

еще не все гены, приводящие к нарушению электрогенеза кардиомиоцита. Идентификация новых генов на материале крупных исследований и мета-анализах может позволить выявить новые молекулярно-генетические варианты заболеваний, расширить представления о молекулярных основах и патогенезе нарушений сердечного ритма и проводимости, а также значительно расширит возможности в выборе адекватной персонализированной терапии.

Библиография

1. Заклязьминская Е.В., Козлова С.И., Поляков А.В., *Генетическое разнообразие сердечно-сосудистых заболеваний и возможности молекулярной диагностики*. В.А., 2004; 37:69-76.
2. Pedersen O.D., Kober L., Torp-Pedersen C., et al. *Atrial fibrillation and atrial cardiomyopathy Two sides of the same coin?* Am. Heart J. 2004, V. 147: 953-955.
3. Antzelevitch C., Francis J., et al. *Congenital Short QT syndrome*. Ind. Pacing and Electroph. J. 2004; 4(2):46-49.
4. Chugh S.S., Senashova O., Watts A., et al. *Postmortem Molecular Screening in Unexplained Sudden Death*. JACC, 2004, N43:1625-1629.
5. Шульман И.А., Никулина С. Ю., Исаченко О.О. с соав., *Генетические аспекты фибрилляции предсердий*. В.А., 2006; 46:57-60.
6. Sinner M.F., Ellinor P.T., Meitinger T., et al., *Genome-wide association studies of atrial fibrillation: past, present, and future*. Cardiovasc. Res., 2011; 89:701-709.
7. Friberg J., Buch P., Scharling H., et al. *Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation*. Epidemiology, 2003;14 (6): 666-72.
8. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risc Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. JAMA 2001; 285 (18): 2370-5.
9. Rockson S.G., Albers GW., et al. *Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol 2004;43:929-35.
10. Fox C.S., Parise H., D'Agostino R.B. Sr., et al. *Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring*. JAMA 2004;291:2851-5.
11. Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., Helgadóttir A., et al. *Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25*. Nature 2007; 448:353 - 357.
12. Kaab S., Darbar D., van Noord C., et al. *Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation*. Eur Heart J 2009;30:813-819.
13. Viviani Anselmi C., Novelli V., Roncarati R., et al. *Association of rs2200733 at 4q25 with atrial flutter/fibrillation diseases in an Italian population*. Heart 2008;94:1394-1396.
14. Shi L., Li C., Wang C., et al. *Assessment of association of rs2200733 on chromosome 4q25 with atrial fibrillation and ischemic stroke in a Chinese Han population*. Hum Genet 2009;126:843-849.
15. Body S., Collard C., Shernan S., et al. *Variation in the 4q25 chromosomal locus predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery*. Circ Cardiovasc Genet 2009;2:499-506
16. Psaty B., O'donnell C., Gudnason V., et al. *Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium: Design of Prospective Meta-Analyses of Genome-Wide Association Studies From 5 Cohorts*. Circ Cardiovasc Genet 2009;2:73-80.
17. Gudbjartsson D.F., Holm H., Gretarsdóttir S., et al. *A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke*. Nat Genet 2009;41:876-878.
18. Ellinor P.T., Lunetta K.L., Glazer N., et al. *Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation*. Nat Genet 2010;42:240 - 244.
19. Benjamin E.J., Rice K., Arking D.E., et al. *Variants in ZFHX3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry*. Nat Genet 2009;41:879-881.
20. Cheng S., et al., *Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block*. J. Am. Med. Assoc., 2009; 301: 2571-2577.
21. Soliman E., Prineas R., Case L., et al. *Ethnic distribution of ECG predictors of atrial fibrillation and its impact on understanding the ethnic distribution of ischemic stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. Stroke 2009;40: 1204 - 1211.
22. Newton-Cheh C., Guo C.Y., Wang T.J., et al., *Genome-wide association study of electrocardiographic and heart rate variability traits: the Framingham Heart Study*. BMC Med. Genet., 2007; 8 Suppl 1: S7.
23. Pfeufer A., C. van Noord., Marcianti K.D., et al., *Genome-wide association study of PR interval*. Net. Genet., 2010; 42: 153-159.
24. Ellinor P.T., Lunetta K.L., Albert C.M. et al., *Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation*. Net. Genet. 2012; 44(6):670-675.
25. Chernova A.A., Nikulina S.Yu., Tret'yakova S.S., *Genetic predictors of idiopathic sick sinus syndrome*. Rational Pharmacother. Card., 2012; 8(6):804-809. Russian (Чернова А.А., Никулина С.Ю., Третьякова С.С., *Генетические предикторы идиопатического синдрома слабости синусового узла*. Рац. Фармакотер. Кард., 2012; 8(6):804-809.)
26. Shul'man V.A., Nikulina S.Yu., Matyushin G.V. et al. *Genealogy and genetics of cardiac arrhythmias*. Krasnoyarsk: Sirius; 2005. Russian (Шульман В.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В. и др. *Генеалогия и генетика сердечных аритмий*. Красноярск: Сириус; 2005).
27. Никулина С.Ю., Чернова А.А., Шульман В.А. и др. *Предикторная роль коннексина 40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла*. Рац. Фармакотер. Кард., 2011; 7(2):174-176.

28. Holm H., Gudbjartsson D.F., Sulem P., et al., *A rare variant in MYH6 is associated with high risk of sick sinus syndrome*. Nat. Genet., 2011; 43(4):316-320.
29. Myerburg, R.J.; Castellanos, A. *Cardiac arrest and sudden cardiac death*. In: Libby, P.; Bonow, R.O.; Mann, D.L.; Zipes, D.P., editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier; Oxford, UK: 2007. p. 933-974.
30. Bezzina C.R., Pazoki R., Bardai A., et al., *Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction*. Nat. Genet., 2010; 42(8):688-691.
31. Priori, S.G. et al., *Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology, Summary of Recommendations*. Europace, 2002; 4: 3-18.
32. *Руководство по нарушениям ритма сердца*. / под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына. – М.: ГЭОТАР – Медия, 2010. – 416с
33. Lisewski U, et al. *The tight junction protein CAR regulates cardiac conduction and cell-cell communication*. J. Exp. Med. 2008; 205:2369-2379.
34. Straus, S.M.J.M. et al. *The incidence of sudden cardiac death in the general population*. J. Clin. Epidemiol., 2004; 57: 98-102.
35. Brugada P., Brugada R., et al. *The Brugada syndrome*. Arch Mal Coeur Vaiss 2005; 98(2): 115-122.
36. Brugada, P. & Brugada, J. *Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report*. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 20: 1391-1396.
37. Kapplinger, J.D. et al. *An international compendium of mutations in the SCN5A- encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing*. Heart Rhythm 2010; 7: 33-46.
38. Crotti, L. et al. *Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1-through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing*. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 60: 1410-1418.
39. Bezzina C.R., Barc J., Mizusawa Yu., et al., *Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death*. Nat. Genet., 2013; 45(9):1044-1049.
40. Chambers J.C., et al., *Genetic variation in SCN10A influences cardiac conduction*. Nat. Genet., 2010; 42: 149-152.
41. Holm H. et al., *Several common variants modulate heart rate, PR interval and QRS duration*. Nat. Genet., 2010; 42: 117-122.
42. Sotoodehnia N., et al., *Common variants in 22 loci are associated with QRS duration and cardiac ventricular conduction*. Nat. Genet., 2010; 42: 1068-1076.
43. Leimeister, C., Externbrink, A., et al. *Hey genes: a novel subfamily of hairy- and Enhancer of split related genes specifically expressed during mouse embryogenesis*. Mech. Dev. 1999; 85: 173-177.
44. Schwartz P. J., Priori S. G., Napolitano C. *How really rare are rare diseases? The intriguing case of independent compound mutations in the long QT syndrome*. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2003; Vol. 14 pp. 1120-1121.
45. Splawski I., Shen J., Timothy K.W. et al. *Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2*. Circulation., 2000; Vol. 102: P.1178-85.
46. Ревиншвили А.Ш. с соав., *Опыт применения методов ДНК-диагностики в лечении больных с синдромом удлинённого интервала QT*. В.А., 2006; 42:28-34.
47. Tester D.J., Will M.L., Haglund C.M., et al. *Effect of clinical phenotype on yield of long QT syndrome genetic testing*. J Am Coll Cardiol. 2006;47(4):764.
48. Gaita F., Giustetto C., Bianchi F. et al. *Short QT syndrome. A familial cause of sudden death*. Ibid. – 2003. – Vol. 108. – P. 965-970.
49. Гукасова И.И. *Синдром укороченного интервала QT (клиника, диагностика, лечение)*. Анн. Аритм., 2005; 4: 17-22.
50. Brugada P., Hong K., Dumaine R. et al. *Sudden death associated with short QT syndrome linked to mutations in HERG*. Ibid., 2004; Vol. 109: 30-35.
51. Bellocq C., Van Ginneken A., Bezzina C. *Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome*. Circulation. 2004; 109: 2394-2397.
52. Priori S. G., Pandit S. V., Rivolta I. et al. *A novel form of short QT syndrome (SQTS3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene*. Circ. Res. 2005; 96: 800-807.
53. Gaita F. *Short QT Syndrome: How Frequent Is It and What Are Its Peculiar Features?* Cardiac Arrhythmias / Ed. A. Raviele. Proceedings of the 9th International Workshop on Cardiac Arrhythmias (Venice, 2-5 October). – Italia: Springer-Verlag, 2005.
54. Pfeufer A., et al., *Common variants in ten loci modulate QT interval duration in the QTSCD study*. Nat. Genet., 2009; 41:407-414.
55. Newton-Cheh C., et al., *Common variants at ten loci influence QT interval duration in the QTGEN Study*. Nat. Genet., 2009; 41:399-406.
56. Svati H.S., Geoffrey S.P., *Genetics of cardiac repolarization*. Nat. Genet., 2009; 41: 388-389.
57. Vincent M.: *How to make the diagnosis of Long QT syndrome in patients with reduced penetrance of the prolonged QT phenotype when DNA testing is not available or is negative*. Lecture. First international Symposium on Long QT Syndrome, www.lqts-symposium.org, 2004.

PODOPLANINA – FACTOR MOLECULAR DIAGNOSTIC ȘI PREDICTIV ÎN CARCINOAMELE MAMARE INVAZIVE ȘI ÎN ALTE NEOPLAZII UMANE SOLIDE

Lucian Rudico – asistent,
Veaceslav Fulga – conf. univ., dr. șt. med.,
Vitalie Mazuru – dr. șt. med., asistent,
Valeriu David – conf. univ., dr. șt. med.,
Oxana Mazuru – cercet. șt.,
Lilian Saptefrati – conf. univ., dr. hab. șt. med.,

Catedra de histologie, citologie și embriologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel. 069304728, lucian.rudico@usmf.md

Rezumat

Podoplanina este o glicoproteină transmembranară tip-1 *sialomucin-like*. Deși este specifică endoteliului vascular limfatic (LV), expresia podoplaninei este determinată pe o gamă largă de celule normale și tumorale. Această expresie este indusă de gena Prox-1 și de un alt receptor endogen specific, identificat pe suprafața trombocitelor. Expresia podoplaninei este aplicată în diagnosticul morfologic, podoplanina rămânând a fi un marker a celulelor tumorale agresive cu potențial sporit de invazivitate și metastazare.

Cuvinte-cheie: podoplanină, carcinom mamar, marker, vas limfatic

Summary. Podoplanin – diagnostic and predictive molecular factor within the breast carcinomas and other human solid malignancies

Podoplanin is a transmembrane sialomucin-like glycoprotein of type 1. In spite of its specificity for lymphatic vascular endothelium, its expression is determined in a broad spectrum of normal and tumor-modified cells. This expression is induced by the gene Prox-1 and by another specific endogenous receptor, identified on the surface of the platelets. Podoplanin's expression is used in morphologic diagnosis, being a marker of aggressive tumor cells with a high potential of invasiveness and metastasizing.

Key words: podoplanin, breast cancer, molecular marker, lymphatic vessel

Резюме. Подопланин – молекулярный фактор диагностики и прогноза для рака молочной железы и других злокачественных опухолей

Подопланин это трансмембранный гликопротеин 1-го типа. Несмотря на то что он специфичен для эндотелия лимфатических сосудов, его можно обнаружить на поверхности многих видов нормальных, а также опухолевых клеток. Его экспрессия индуцирована геном Prox-1 и специфическим эндогенным рецептором поверхности тромбоцитов. Экспрессия данного маркера широко используется в морфологической диагностике. В то же самое время, он является маркером опухолевых клеток с высоким метастатическим потенциалом.

Ключевые слова: подопланин, рак молочной железы, маркер, лимфатический сосуд

Introducere. Cancerul mamar este a doua nozologie oncologică, ca și frecvență, ce poartă un potențial sporit de letalitate în populația umană. Necătând la toate eforturile în domeniul diagnosticului precoce și terapiei adjuvante, morbiditatea și mortalitatea specifică este într-o continuă ascensiune. Unul din cei mai importanți factori prognostici și deterrminanți în strategia terapeutică, este statutul nozilor limfatici regionali. Deși relevanța acestui factor este evidentă, mecanismele prin care celulele tumorale pătrund în vasele limfatice - emițătoare de metastaze limfonodale, nu sunt la moment inteligibile [1]. Timp de decenii, se considera că celulele metastatice invadau în circuitul limfatic printr-un mecanism pasiv, care reiese din particularitățile structurale relativ simple ale peretelui capilarului limfatic. Odată cu descoperirea și aplica-

rea primilor trei markeri limfangiogenici, LYVE-1 [2], Prox 1 [3] și podoplanina [4], s-a demonstrat prezența vaselor limfatice în ariile peritumorale și cele tumorale, și corelarea numărului lor cu prognosticul în melanomul malign [5], carcinomul scuamocelular de cap și gât [6], carcinomul mamar [7] și adenocarcinomul gastric [8]. Astfel, a fost emisă ideea existenței unui proces activ și interdependent la limita dintre vasul limfatic și celulele tumorale, care în prezent poartă denumirea de *limfangiogeneză*.

Caracteristica moleculară a podoplaninei. Podoplanina a fost pentru prima dată descrisă în studiile dedicate particularităților agregării trombocitelor, când s-a demonstrat capacitatea acesteia de a induce agregarea plachetară fără implicarea factorilor plasmatici de coagulare [9].

Podoplanina este o sialoproteină situată la nivelul membranei celulare ce aparține familiei de glicoproteine transmembranare de tip 1 *sialomucin-like*. Acest lucru s-a determinat în urma aplicării anticorpului monoclonal 8F11, care s-a dovedit că posedă efect inhibitor asupra agregării trombocitelor fiind ligandul specific structurilor membranare sus-numite. Podoplanina conține 162 de aminoacizi, cu un domeniu extracelular bogat în serină și treonină, o porțiune transmembranară și domeniu citoplasmatic mic cu site-uri pentru protein kinaza C și AMPc [9].

Kato și coaut. [10] au demonstrat importanța segmentului EDxxVTPG al domeniului extracelular (domeniul stimulării agregării plachetare, DSAP) în activitatea podoplaninei și predilect implicarea domeniului extracelular, în procesul de agregare plachetară. Mutația rezidurilor de treonină în DSAP, abolește acest proces [10].

Markerii utilizați pentru identificarea podoplaninei. Expresia podoplaninei este demonstrată prin utilizarea pe larg a metodei imunohistochemice. Cei mai des folosiți anticorpi sunt anti-podoplanina și anti- D2-40. Dubla imunocolorare cu anticorpi anti-podoplanină sau anti- D2-40 și CD34 a demonstrat că produsul final al reacției imunohistochemice este restricționat la nivelul endoteliului limfatic atât în cazul țesutului normal, cât și în tumori [11]. Pe de altă parte, s-a demonstrat că CD34, marker al endoteliului vascular, este exprimat slab în vasele limfatice asociate tumorilor podoplanin pozitive, în mai mult de 60% din tumorile de sân, colon, plămân și de piele [12]. Vasele Podoplanin- pozitive pot fi scoase în evidență la dubla imunocolorare cu anticorpii anti- VEGFR-3 expresia regăsindu-se la nivelul endoteliului vasului [12].

Endoteliocitele limfatice pot fi definite ca celule podoplanin- pozitive care pot co-expresa receptorul CD34, intensitatea expresiei acestuia fiind una slabă [13]. Coexistența endoteliocitelor podoplanin- pozitive din capilarele limfatice și celor podoplanin- negative din cele sanguine, dau impresia formării unor insule de endoteliocite limfatice care sunt înconjurate de endoteliocite vasculare, demonstrând implicarea acestora în neformarea vaselor. Această constatare susține ipoteza că endoteliul limfatic și cel vascular constau din două linii celulare de proveniență diferită.

Statutul limfangiogenic al vaselor podoplanin- pozitive în carcinomul mamar și alte neoplazii. *Vasele limfatice normale.* Podoplanina este un marker specific endoteliului vascular limfatic ce nu se expresează în endoteliul vaselor sanguine din glanda mamară. Ea este evidentă atât în endoteliocitele limfatice tinere, cât și în cele mature și pare a fi un marker mult mai specific pentru endoteliul limfatic,

în comparație cu LIVE-1, ce capătă expresie doar într-un subset de celule endoteliale podoplanin- pozitive [14]. Podoplanina poate fi detectată la nivelul vaselor limfatice mici VEGFR-3- pozitive și vaselor limfatice colectoare [4]. La microscopia electronică și imunoelectronică, s-a constatat că paternul membranelor de expresie al podoplaninei este evident pe suprafețele luminale ale endoteliocitelor limfatice și foarte rar pe suprafețele adluminale sau laterale [15]. Acest aspect al vaselor podoplanin- pozitive din glanda mamară, care poartă caracter interpretativ, și-a găsit utilizare în metodele de cuantificare a rezultatelor obținute la colorarea imunohistochemică.

Podoplanina nu este un marker exclusiv pentru endoteliul limfatic aparținând vaselor podoplanin- pozitive din stroma glandei mamare. În țesuturile sănatoase la om, podoplanina a fost demonstrată în podocite, osteoblaste, osteocite, keratinocitele bazale, epitelocitele plexului coroidal, epitelocitele de tip-1 din timus, celulele mioepiteliale, miofibroblastele prostatice, celulele dendritice foliculare și alveolocitele tip-1 [16].

Vasele limfatice peritumorale. Acestea sunt cu un lumen mai larg și un aspect mult mai neregulat, decât cele intratumorale [15]. Un număr mare de vase limfatice podoplanin- pozitive, au fost observate în parenchimul glandei mamare în imediată apropiere a ducturilor de secreție și vaselor sanguine. Se pare că vasele limfatice peritumorale au o importanță deosebită în răspândirea celulelor tumorale, prin intermediul sprouting-ului, sub influența hipertensiunii lichidului interstițial și a factorului de creștere vascular - C (VEGF-C) secretat de celulele tumorale. În ariile peritumorale au fost observate un număr mare de vase limfatice neo-formate începând cu stadiile precoce a tumorigenezei. Densitatea microvasculară limfatică în aceste arii au fost observate în majoritatea tumorilor de cervix uterin [17], cancer pulmonar și în diferite forme de carcinom mamar invaziv, unde densitatea microvasculară limfatică corela semnificativ cu invazia metastatică în ganglionii limfatici regionali.

Vasele limfatice intratumorale. Acestea au fost observate într-o gamă variată de tumori mamare și sunt de obicei mici, plate, neordonate și ocazional conțin emboli metastatici. Mai mulți autori confirmă prezența vaselor podoplanin- pozitive în stroma tumorilor maligne ovariene [18], de cervix uterin, pancreatice și mamare [7]. Activitatea proliferativă a celulelor endoteliale limfatice în stroma tumorală a fost demonstrată folosind anticorpi anti-podoplanină, anti- D2-40/Ki67 [19] în carcinomul scuamos de cap și gât, melanom, carcinomul colorectal [20] și carcinomul pulmonar, prin dubla imunomarcare cu markeri pentru podoplanină or D2-40/Ki67 [21]. În carci-

nomul mamar inflamator, a fost demonstrat că procesul de proliferare a celulelor endoteliale este prezent atât în plăjele peritumorale, cât și în masivul tumoral, însă densitatea limfaticelor podoplanin/D2-40-pozitive este semnificativ mai mare peritumoral [22]. Semnificația clinică a prezenței vaselor limfatice intratumorale este la moment una controversată, majoritatea autorilor considerând că acestea au o importanță modestă în traficul celulelor tumorale, considerându-le ineficiente în procesul de metastazare la distanță [23]. În studiile experimentale recente au fost demonstrate că atât vasele limfatice peritumorale, cât și cele intratumorale (podoplanin-pozitive și LIVE-1-pozitive) din tumora mamară primară, sunt implicate în procesul de asigurare a adezivității și migrării celulelor tumorale [15].

Imunomarcajul cu marker pentru podoplanin/D2-40 este folosit nu numai pentru a evalua densitatea microvasculară în carcinoamele mamare, dar și pentru a demonstra invazia limfovaculară, care are o valoare pronostică importantă și denotă riscul sporit de metastazare limfo-nodală. A fost determinat că invazia limfatică este prezentă în 13,8-16% cazuri de carcinom mamar invaziv folosindu-se imunomarcarea cu anticorpi convenționali, pe când imunomarcarea cu anticorpi anti-podoplanină a crescut randamentul detectării acestora până la 28,5%. Cu toate acestea invazia limfovaculară identificată folosind anticorpul D2-40 a corelat cu prezența metastazelor limfonodale și boala Paget [24].

Expresia podoplaninei în tumorile umane solide. Markerii specifici pentru endoteliocitele limfatice, VEGFR-3, LYVE-1, Prox1 și podoplanina, au oferit noi perspective în studierea tumorilor maligne. Coexpresia podoplaninei, VEGFR-3 și CD31, a fost observată în sarcoma Kaposi [25]. Podoplana este expresată în celulele tumorale din cadrul a numeroase neoplazii, cum ar fi carcinomul cu celule scuamoase mesoteliomul [26], tumori cu celule germinale (unele subtipuri de tumori vasculare).

Tumorile vasculare. Tumorile vasculare benigne (capilare, cavernoase și hemangiomul venos) nu expresează podoplanina, excepție făcând limfangiomi, tumoarea Dabska, și într-o măsură mai mică, hemangiomul limfatic mixt. Expresia marcată și uniformă a podoplaninei a fost remarcată în hemangiomul endoteliomul epitelioid [27].

În angiosarcomă, prezența expresiei podoplaninei în celulele tumorale, aranjate în clustere, a prezentat predilect patern strict membranar. Observarea faptului că în stadiile incipiente podoplanina se expresează în toate celulele tumorale, a condus spre înaintarea ipotezei conform căreia celulele fusiforme din sarcomul Kaposi, provin din celulele endoteliale limfatice.

Această ipoteză este alimentată de datele obținute la analiza expresiei genelor din celulele tumorale [28] și infectarea diferențiată a celulelor endoteliale cu herpes virus 8 care determină diferențierea lor limfatică [29].

Tumorile ovariene. Rolul podoplaninei a fost stabilit în stadiile precoce de diferențiere în celulele din stratul granulos a foliculului ovarian, în cazul în care foliculii primari și secundari prezentau o expresie marcată a acesteia, concomitent, s-a constatat lipsa reacției în corpul galben și cel alb. În același studiu, expresia podoplaninei în celulele tumorale ovariene a fost constatată în 4 din 4 cazuri de disgerminom și în 1 din 3 cazuri de tumori cu celule granuloase, în timp ce celelalte tumori ovariene au fost podoplanin-negative.

Mastocitomul. În mastocitomul invaziv, podoplanina a fost detectată în celulele tumorale, în care anticorpul a căpătat patern citoplasmatic, dar cel membranar era predilect observat la interfața dintre tumoare și stromă.

Rolul diagnostic al podoplaninei în tumorile maligne. Podoplanina pare a fi un marker util în diagnosticul tumorilor maligne. Ea poate fi folosită pentru a face diferența diagnostică dintre mezoteliom (celule tumorale podoplanin-pozitive) și adenocarcinomul pulmonar (cazuri podoplanin-pozitive puține) [30].

Podoplanina este expresată în 93% din cazurile de mezoteliom și posedă patern membranar continuu bine exprimat [31]. Reacția este puternică și difuză în majoritatea cazurilor, mai mult evidentă la nivelul membranei celulare din zona apicală în toate tumorile bine diferențiate și tumorale papilare, în timp ce reacția este discontinuă în tumorale solide și slab diferențiate. Doar 13% din carcinoamele seroase au exprimat podoplanina, expresia fiind restricționată la nivelul sectorului apical al membranei celulelor tumorale.

Podoplanina-potențială țintă a vaselor limfatice din carcinomul mamar. Țintirea vaselor limfatice și a factorilor de creștere limfangiogenici, reprezintă strategii atractive atât diagnostice, cât și terapeutice în lupta cu tumorile mamare și metastazele lor la distanță. În studiile preclinice, factorii moleculari care s-au dovedit a fi eficace în inhibarea limfangiogenezei tumorale și metastazării limfonodale, sunt proteinele de fuziune anti-VEGF-D și VEGFR-3-Ig [32].

Pe modele experimentale, ce reprezentau tumori VEGF-D-pozitive, administrarea anticorpului monoclonal VEGF-D a redus semnificativ rata creșterii tumorii primare și dezvoltarea metastazelor limfonodale [33]. Rezultate similare au fost obținute cu anticorpul anti-VEGFR-3, dar nu s-a obținut același efect

în cazul diseminării metastatice în cancerul pulmonar [32]. Endostatina inhibă limfangiogeneza tumorală prin mecanisme ce presupune diminuarea secreției VEGF-C [34]. Rapamicina, un inhibitor specific al limfangiogenezei, reduce metastazarea limfatică și nivelul VEGF-C, dar s-a constatat lipsa unui răspuns complet la tratament [35].

Aceste date prezintă oportunități terapeutice care ar putea fi utile, însă eficiența lor la moment, nu este destul de relevantă în cazul inhibiției complete a metastazării limfangiogenice. În studiile dedicate tumorilor de prostată, s-a stabilit că ablația a 92% din vasele limfatice intratumorale, nu a produs inhibarea procesului de metastazare, ceea ce înseamnă ca vasele limfatice preexistente în ariile peritumorale au fost suficiente pentru asigurarea diseminării metastatice [36].

Cel mai mare dezavantaj al medicației antilimfangiogenice țintite este faptul că nu există specificitate față de limfaticile tumorale, or podoplanina se exprimă deopotrivă și în țesuturile sănătoase, astfel se limitează dramatic posibilitățile unei eventuale terapii selective.

În concluzie, podoplanina este un marker sensibil al endoteliului limfatic și este util în evaluarea densității limfatice microvasculare în carcinoamele mamare și alte carcinoame umane solide. Detectia imunohistochimică a podoplaninei a devenit necesară și practic indispensabilă pentru diagnosticul molecular de carcinom mamar, în vederea stabilirii nivelului de invazie limfovaculară. Și nu în ultimul rând, expresia acesteia în celulele tumorale ale carcinomului mamar își capătă utilitate în stabilirea unui diagnostic diferențial, predicției progresiei tumorale și metastazării la distanță.

Bibliografie

1. Reis-Filho J.S. and Schmitt FC: Lymphangiogenesis: what do we know? *Microsc Res Tech* 60: 171-180, 2003.
2. Banerji S., Ni J., Wang S.X., Clasper S., Su J., Tammi R., Jones M. and Jackson D.G.: LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *J Cell Biol* 144: 789-801, 1999.
3. Wigle J.T. and Oliver G.: Prox 1 function is required for the development of the murine lymphatic system. *Cell* 98: 769-778, a. 1999.
4. Breiteneder-Geleff S., Soleiman A., Kowalski H., Horvat R., Amann G., Kriehuber E., Diem K., Weninger W., Tschachler E., Alitalo K. and Kerjanschki D.: Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries. *Am J Pathol* 154: 385-394, 1999.
5. Straume O., Jackson D.G. and Akslen L.A.: Independent prognostic impact of lymphatic vessel density and presence of low-grade lymphangiogenesis in cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res* 9: 250-256, 2003.
6. Beasley N.J., Prevo R., Banerji S., Leek D.R., Moore J., van Trappen Ph, Cox G., Harris A.L. and Jackson D.G.: Intratumoral lymphangiogenesis and lymph node metastasis in head and neck cancer. *Cancer Res* 62: 1315-1320, 2002.
7. Schoppmann S.F., Birner P., Studer P. and Breiteneder-Geleff S.: Lymphatic microvessel density and lymphovascular invasion assessed by anti-podoplanin immunostaining in human breast cancer. *Anticancer Res* 21: 2351-2355, 2001.
8. Yonemura Y., Fushida S., Bando E., Kinoshita K., Miwa K., Endo Y., Sugiyama K., Partanen T., Yamamoto H. and Sasaki T.: Lymphangiogenesis and the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) -3 in gastric cancer. *Eur J Cancer* 37: 918-923, 2001.
9. Shayan R., Achen M.G. and Stacker S.A.: Lymphatic vessels in cancer metastasis: bridging the gap. *Carcinogenesis* 27: 1729-1738, 2006.
10. He Y., Rajantie I., Ilmonen M., Makinen T., Karkainen M.J., Haiko P., Salven P. and Alitalo K.: Preexisting lymphatic endothelium but not endothelial progenitor cells are essential for tumor lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cancer Res* 64: 3737-3740, 2004.
11. Wilting J., Tomarev S.I., Christ B. and Schweigerer L.: Lymphangioblasts in embryonic lymphangiogenesis. *Lymphat Res Biol* 1: 33-40, 2003.
12. Jeltsch M, Tammela T, Alitalo K and Wilting J: Genesis and pathogenesis of lymphatic vessels. *Cell Tissue Res* 314: 69-84, 2003.
13. Kriehuber E., Breiteneder-Geleff S., Groeger M., Soleiman A., Schoppmann S.F., Stingl G., Kerjaschki D. and Maurer D.: Isolation and characterization of dermal lymphatic and blood endothelial cells reveal stable and functionally specialized cell lineages. *J Exp Med* 194: 797-808, 2001.
14. Makinen T., Jussila L., Veikkola T., Karpanen T., Kettunen M.I., Pulkkanen K.J., Kauppinen R., Jackson D.G., Kubo H., Nishikawa S., Yla-Herttuala S. and Alitalo K.: Inhibition of lymphangiogenesis with resulting lymphedema in transgenic mice expressing soluble VEGF receptor-3. *Nat Med* 7: 199-205, 2001.
15. Ji R.C., Eshita Y. and Kato S.: Investigation of intratumoural and peritumoral lymphatics expressed by podoplanin and LYVE-1 in the hybridoma-induced tumours. *Int J Exp Path* 88: 257-270, 2007.
16. Wetterwald A., Hofstetter W., Cecchini M.G., Lanske B., Wagner C., Fleisch H. and Atkinson M.: Characterization and cloning of the E11 antigen, a marker expressed by rat osteoblasts and osteocytes. *Bone* 18: 125-132, 1996.
17. Gombos Z., Xu X., Chu C.S., Zhang P.J. and Acs G.: Peritumoral lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor C expression in early stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Clin Cancer Res* 11: 8367-8371, 2005.
18. Birner P., Schindl M., Obermair A., Plank C., Breitenecker G., Kowalski H. and Oberhuber G.: Lymphatic microvessel density in epithelial ovarian cancer: its impact on prognosis. *Anticancer Res* 20: 2981-2985, 2000.
19. Van der Auwera I., Cao Y., Pepper M.S., Jackson

- D.G., Fox S.B., Harris A.L., Dirix L.Y. and Vermeulen P.B.: First international consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours. *Br J Cancer* 95: 1611-1625, 2006.
20. Omachi T., Kawai Y., Mizuno R., Nomiya T., Miyagawa S., Ohhashi T. and Nakayama J.: Immunohistochemical demonstration of proliferating lymphatic vessels in colorectal carcinoma and its clinicopathological significance. *Cancer Lett* 246: 167-172, 2007.
21. Renyi-Vamos F., Tovari J., Fillinger J., Timar J., Paku S., Kenessey I., Ostoros G., Agocs L., Soltesz I. and Dome B.: Lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis, prognosis, and angiogenic phenotype in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 11: 7344-7353, 2005.
22. Van der Auwera I., van der Eynden G.G., Colpaert C.G., van Laere S.J., van Dam P., Van Marck E.A., Dirix L.Y. and Vermeulen P.B.: Tumor lymphangiogenesis in inflammatory breast carcinoma: a histomorphometric study. *Clin Cancer Res* 11: 7637-7642, 2005.
23. Jain R.K. and Fenton B.T.: Intratumoral lymphatic vessels: a case of mistaken identity or malfunction? *J Natl Cancer Inst* 94: 417-421, 2002.
24. Yamada Y., Matsumoto T., Arakawa A., Ikeda S., Fujime M., Komuro Y. and Takeda S.: Evaluation using a combination of lymphatic invasion on D2-40 immunostain and depth of dermal invasion is a strong predictor for nodal metastasis in extramammary Paget's disease. *Pathol Intern* 58: 114-117, 2008.
25. Weninger W., Partanen T., Breitender-Gelleff S., Mayer C., Kowalski H., Mildner M., Pammer J., Stürzl M., Kerjanschki D., Alitalo K. and Tschachler E.: Expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 and podoplanin suggests a lymphatic endothelial cell origin of Kaposi's sarcoma tumor cells. *Lab Invest* 78: 243-251, 1999.
26. Kimura N. and Kimura I.: Podoplanin as a marker for mesothelioma. *Pathol Int* 55: 83-86, 2005.
27. Naqvi J., Ordonez N.G., Luna M.A., Williams M.D., Weber R.S. and El-Naggar A.K.: Epithelioid hemangioendothelioma of the head and neck: role of podoplanin in the differential diagnosis.
28. Wang H.W., Trotter M.W., Lagos D., Bourbouli D., Henderson S., Makinen T., Elliman S., Flanagan A.M., Alitalo K. and Boshoff C.: Kaposi sarcoma herpesvirus-induced cellular reprogramming contributes to the lymphatic endothelial gene expression in Kaposi sarcoma. *Nat Genet* 36: 687-693, 2004.
29. Hong Y.K., Foreman K., Shin J.W., Hirakawa S., Curry C.L., Sage D.R., Libermann T., Dezube B.J., Fingerroth J.D. and Detmar M.: Lymphatic reprogramming of blood vascular endothelium by Kaposi sarcoma-associated herpes virus. *Nat Genet* 36: 683-685, 2004.
30. Kushitani K., Takeshima Y., Amatya V.J., Furonaka O., Sakatani A. and Inai K.: Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Pathol Intern* 57: 190-199, 2007.
31. Ordonez N.G.: The diagnostic utility of immunohistochemistry and electron microscopy in distinguishing between peritoneal mesotheliomas and serous carcinomas: a comparative study. *Mod Pathol* 19: 34-48, 2006.
32. He Y., Kokaki K., Karpanen T., Koshikawa K., Ila-Herttuala S., Takahashi T. and Alitalo K.: Suppression of tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis by blocking vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling. *JNCI* 94: 819-825, 2002.
33. Stacker S.A., Caesar C., Baldwin M.E., Thornton G.E., Williams R.A., Prevo R., Jackson D.G., Nishikawa S., Kubo H. and Achen M.G.: VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med* 7: 186-191, 2001.
34. Fukumoto S., Morifuji M., Katakura Y., Ohishi M. and Nakamura S.: Endostatin inhibits lymph node metastasis by a down-regulation of the vascular endothelial growth factor C expression in tumor cells. *Clin Exp Metastasis* 22: 31-38, 2005.
35. Kobayashi S., Kishimoto T., Kamata S., Otsuka M., Miyazaki M. and Ishikura H.: Rapamycin, a specific inhibitor of the mammalian target rapamycin, suppresses lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cancer Sci* 98: 726-733, 2007.
36. Wong S.Y., Haack H., Crowley D., Barry M., Bronson R.T. and Hynes R.O.: Tumor-secreted vascular endothelial growth factor- C is necessary for prostate cancer lymphangiogenesis, but lymphangiogenesis is unnecessary for lymph node metastasis. *Cancer Res* 65: 9789-9798, 2005.

COMPONENTA FIZICĂ A SĂNĂTĂȚII ȘI CALITATEA VIEȚII A VIITORILOR MEDICI. Revista literaturii

Lilia Lupu – cercetător științific,

Laboratorul de genetică, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară a USMF “Nicolae Testemițanu”
tel.: 022 205620, lcordulean@gmail.com

Rezumat

Scopul studiului a constat în evaluarea indicatorilor de sănătate fizică și a calității vieții la tineretul studios în baza publicațiilor din diferite țări. Studiul include analiza articolelor accesibile în baza de date PubMed și prin intermediul motorului de căutare Google. Profunzimea căutării surselor a constituit 10 ani. În urma accesării bazei de date au fost identificate circa 40 de surse din diferite țări, care au analizat starea de sănătate fizică și calitatea vieții a studenților medici.

Studiile, efectuate pe parcursul ultimului deceniu, au furnizat dovezi întru confirmarea nivelului înalt al morbidității la tineretul studios, care în deceniul dintre anii 1998 - 2008 a crescut cu 35,0%. În populația de studenți medici, cota morbidității variază de la 65,0% la 96,0%, iar spectrul patologiilor frecvent întâlnite este similar. În structura morbidității predomină patologia aparatului locomotor, bolile analizatorului vizual, tractului digestiv, aparatului genito-urinar cu o cotă, care variază de la caz la caz. Concluzii: pe perioada studiilor universitare atât starea de sănătate fizică obiectivă, cât și cea auto-percepută a studenților medici se modifică, în majoritatea cazurilor spre înrăutățire.

Cuvinte-cheie: studenți, starea de sănătate fizică, calitatea vieții

Summary. Medical students physical health and quality of life

The aim of the study was to assess the indicators of physical health condition and life quality in studying youth based on publications from different countries. The study includes the analysis of articles freely available in PubMed database and by means of Google search engine. The study period of research sources was performed during 10 years. During the database access, there were identified 40 sources from different countries that have examined physical health condition and life quality of medical students. The studies conducted over the last decade, have provided evidence for confirming the high level of morbidity in studying youth that has increased by 35.0% during the period of 1998 - 2008. The morbidity rate ranges from 65,0% to 96,0% in medical students, as well as the spectrum of frequent occurred diseases. In morbidity structure is prevalent the pathology of locomotor apparatus, diseases of visual analyzer, digestive tract, genitourinary system at a rate that varies from case to case. Conclusions: during university studies both physical objective and the self-assessed health condition of the medical students is modified, in most cases to worsening.

Key words: students, physical health condition, life quality

Резюме. Физическое здоровье и качество жизни студентов-медиков

Целью данной работы было изучение показателей состояния здоровья и качество жизни студентов-медиков из разных стран. Социальный статус, образ жизни и специфические условия деятельности отличают студентов от всех других категорий населения, подвергая их различным факторам риска. Исследование включает в себя анализ статей в базе данных PubMed и Google. Глубина поиска источников - 10 лет. Выявлено 40 статей из разных стран, которые изучали физическое здоровье и качество жизни студентов-медиков. За последнее десятилетие получены доказательства, подтверждающие высокий уровень заболеваемости среди студентов, который с 1998 по 2008 годы увеличился на 35,0%. Уровень заболеваемости у студентов-медиков, колеблется от 65,0% до 96,0%. В структуре заболеваемости превалирует патология опорно-двигательного аппарата, заболевания зрительного анализатора, органов пищеварения, мочеполовой системы. Выводы: в период обучения в университете физическое здоровье и качество жизни студентов-медиков ухудшается.

Ключевые слова: студенты, физическое здоровье, качество жизни

Introducere. Tinerii reprezintă un grup din populație cu vârste cuprinse între 16 și 29 ani, ce constituie mai mult de 30,0% din totalul populației de pe glob [1]. Populația tânără în Republica Moldova, conform datelor Biroului Național de Statistică (estimate la 1 ianuarie 2011), constituia 959,2 mii, ponderea tinerilor în totalul populației fiind de 26,9% [2]. Un segment important din populația tânără din Europa, puțin peste 20 de milioane [3] sunt încadrați în procesul de educație și pregătire profesională în instituțiile de învățământ superior. În Republica Moldova tinerii (categoria de vârstă 15 - 29 ani) constituiau circa 14,1% din populație, pentru anul 2011[4]. Un statut social special, stilul de viață și condițiile specifice de activitate, îi distinge pe studenți de toate celelalte categorii de populație și fac grupul extrem de vulnerabil socialmente, expus la diverși factori de risc. Această categorie a populației conform „Declarației despre ocrotirea sănătății studenților în Europa”, adoptată la Congresul XIV al Uniunii Europene a medicinei școlare și universitare din iunie a. 2007 din Tampere (Finlanda) [5] și obiectivelor Congresului XVI „EU-

SUHM-2011” cu genericul „Educație și sănătate de la copilărie la vârsta adultă” [6], cere o atenție sporită din partea serviciilor de ocrotire a sănătății. Evaluarea stării de sănătate a tineretului studios este o problemă relevantă, fapt confirmat și prin numărul crescând de publicații în baza de date Springer de la 1264 în anul 1998 la 9481 în 2011[7].

Scopul studiului a constat în evaluarea indicatorilor de sănătate fizică și a calității vieții la tineretul studios în baza publicațiilor din diferite țări.

Material și metode. Studiul include analiza articolelor accesibile în baza de date PubMed și prin intermediul motorului de căutare Google. Cuvintele cheie de căutare: (students [All Fields] OR medical students [All Fields] AND physical health [All Fields] AND (quality of life [All Fields])) cu limitările „review”, „clinical trial”, „research studies”. Profunzimea căutării surselor a constituit 10 ani. Au fost identificate circa 40 de surse bibliografice de referință din diferite țări, care au analizat starea de sănătate fizică și calitatea vieții a studenților, în special viitorilor medici.

Rezultate și discuții. Morbiditatea în populația

de studenți. În lucrările analizate starea de sănătate este definită într-un mod multicriterial și este evaluată pe baza a mai multor modele de sănătate. Modelul medical tradițional de apreciere a stării de sănătate constă în aprecierea absenței semnelor anormale din punct de vedere biologic sau mintal. Modelul integrat al stării de sănătate ia în considerație și percepția indivizilor asupra propriei lor stări de sănătate. Măsurarea acestui fenomen este realizată utilizând instrumentul SF-36 (36-Item Short-Form Health Survey). Important de menționat prezența dovezilor ce confirmă că studenții practic sănătoși, la finele studiilor universitare, sunt mai bine pregătiți pentru activitatea profesională în comparație cu cei care suferă de maladii cronice [8]. Metoda frecvent utilizată în evaluarea stării de sănătate fizică este examenul clinic standard. Conform datelor literaturii accesibile, primele raportări referitor la starea de sănătate a studenților au fost în anii 20 ai secolului XX. În perioada menționată structura morbidității corespundea situației socio-economice existente. Astfel pe primul loc se plasa anemia (10,0-65,0%), urmată de patologia cardiacă (febra reumatică – 30,0%) și tuberculoza (18,0%), iar la 30,0% din studenți au fost depistate anomalii semnificative în dezvoltarea fizică [9]. În deceniul dintre anii 1998 - 2008 incidența morbidității la studenți în lume a crescut cu 35,0% [10]. În prezent, spectrul morbidității la tineretul studios este determinat de factorii epocii contemporane. Particularitățile climaterice, demografice și etnice, mobilitatea, migrația, stilul și modul de viață au un impact asupra structurii morbidității tinerilor din diferite regiuni geografice. Mai multe studii au evaluat starea de sănătate a tineretului studios din țările CSI. Datele studiilor din Federația Rusă atestă că în perioada anilor 2006-2008 conform rezultatelor examenului medical doar 16,5% studenți au fost practic sănătoși [11]. În Orientul Depărtat (Khabarovsk) morbiditatea studenților din instituțiile superioare de învățământ a crescut din 2008 până în 2010 cu 37,7% [12]. Dudrova E. a decelat o creștere a morbidității generale la studenții de la două instituții de învățământ (tehnică și medicală) din Saratov în anii 2004-2008 cu 20,3% [13]. Temnâh A. și colab. au relatat în acest context, că morbiditatea generală a studenților de la Universitatea Federală din Siberia pe perioada anilor 1990-2011 a crescut de la 11.3% la 60.7% [14]. Şemetova G. și colab. afirmă că la absolvirea unei instituții superioare de învățământ numai 20% din studenți sunt practic sănătoși [9]. În ansamblu, studiile, efectuate pe parcursul ultimului deceniu, au furnizat dovezi întru confirmarea nivelului înalt al morbidității la tineretul studios.

Structura morbidității la studenții medici. O revizuire a literaturii din ultimele decenii demonstrează

ză opinii contradictorii referitor la structura morbidității la studenții medici. La Universitatea Națională de Cercetări științifice în Medicină „N. I. Pirogov”, (Moscova) rata studenților cu patologii cronice în anul de studii 2006-2007 a constituit 42%. În structura morbidității predomină: patologia aparatului locomotor – 29,3%, bolile analizatorului vizual – 27,1%, patologia tractului digestiv – 16,6% [15]. Date similare au fost publicate de către Dudrova E. la studenții medici din Saratov: patologia aparatului locomotor – 29,5%, bolile analizatorului vizual – 27,0%, a aparatului respirator – 13,2% [7]. Mironov S. în perioada 2010-2011 a evaluat starea de sănătate la 1280 studenți din anul I-II de la Academia Medicală din Nijni-Novgorod. În rezultatul examenului medical complex s-a stabilit că în structura morbidității predomină următoarele entități nosologice: patologia aparatului locomotor – 27,0%, bolile analizatorului vizual – 23,5%, boli infecțioase și parazitare – 19,7%, patologia sistemului circulator – 10,1% și tractului digestiv – 7,5% [7]. La Academia de Stat de Medicină „N. N. Burdenko” (Voronej) spectrul morbidității este format din patologia tractului digestiv cu 28,8%, a aparatului respirator – 23,5%, a sistemului cardiovascular – 7,9%, aparatului genito-urinar – 7,3%, patologia aparatului locomotor – 5,7% [16]. Şaghina I. semnalează că nivelul morbidității generale la studenții de la Academia de Stat de Medicină din Astrakhan, în perioada anilor 2006-2008 s-a mărit cu 7,6%, fiind prezentată de formele nosologice: patologia sistemului respirator – 43,7%, tractului digestiv – 22,0%, aparatului genito-urinar – 7,6% [17]. Un studiu realizat de Kardangusheva A.M. și colab. (2009) pe un eșantion de 508 studenți medici din anul 2-4 de la Universitatea de Stat din Kabardino-Balkaria a evidențiat faptul, că în structura patologiei cronice, predomină maladiile tractului digestiv – 69,9%, aparatului genito-urinar – 27,7%, sistemului cardiovascular – 25,6% și respirator – 163,6% [18]. Prin urmare, este de remarcat faptul, că în populația de studenți medici, predomină patologia aparatului locomotor, bolile analizatorului vizual, tractului digestiv, aparatului genito-urinar cu o amplasare diferită în structura morbidității, variind de la caz la caz. Devine clar că una din cele mai importante măsuri în menținerea stării de sănătate a studenților medici este monitorizarea continuă și evaluarea periodică a acestora prin efectuarea examenelor medicale.

Starea de sănătate a tinerilor medici la debutul carierei de formare profesională. Problema sănătății tineretului studios, în special a viitorilor medici, la debutul carierei de formare profesională este abordată de cercetători din diferite țări. Două studii realizate la studenții anului I de la Universitatea de Stat din

Orientul Depărtat au estimat morbiditatea viitorilor medici. Examenle medicale periodice efectuate la 428-445 studenți în perioada anilor 2009-2011 au demonstrat că la 90,5 – 96,6% din ei sunt prezente unele patologii [19]. Pe de altă parte, conform datelor studiului efectuat de Molochniy V. și colab. (2013), morbiditatea la 100 de studenți din anul I a aceiași instituții constituie 147,3%, o parte din studenții având mai mult de o patologie. Spectrul patologiilor este prezent prin: bolile analizatorului vizual (36,3%), patologia aparatului locomotor (26,4%) și patologia tractului digestiv (21,8%) [20]. Un studiu realizat de Markarian A. (Erevan), la studenții medici din anul I, denotă că la 72,9-79,1% bărbați și la 65,3-79,4% femei, admiși la facultate în 2000-2005, sunt prezente una sau mai multe patologii. Datele obținute atestă predominarea în structura morbidității a bolilor analizatorului vizual – 28,0%, patologia aparatului locomotor – 23,0% și sistemului circulator – 18,3% [21]. În Republica Belarusă, la Universitatea de Stat de Medicină (Minsk), în anul 2005 s-a stabilit, că 74,2% din studenții anului I suferă de o patologie cronică [22]. Din cele expuse se observă că, tinerii din diferite țări au un indice al morbidității de la 65,0% la 96,0% și un spectru similar de patologii mai frecvent întâlnite. Cele expuse, capătă o semnificație în medicina practică, argumentând necesitatea elaborării măsurilor profilactico-curative în monitorizarea evoluției stării de sănătate la contingentul dat.

Dinamica morbidității studenților medici pe perioada studiilor. În literatura internațională date cu privire la evoluția morbidității pe perioada studiilor sunt sporadice, însă numărul lor este în continuă creștere. Cercetătorii din Federația Rusă menționează că sănătatea fizică pe perioada studiilor universitare este în continuă deteriorare, iar numărul de studenți cu patologii cronice crește de la an la an. La Universitatea de Stat de Medicina din Orientul Depărtat, Khabarovsk prevalența studenților cu patologii cronice la anul I a constituit 43,4%, fiind în creștere la anul III – 53,5% [23]. Alte două studii realizate la aceeași instituție în 2012 au atestat o creștere a ratei persoanelor cu patologii cronice de la 37,7% - din anul I până la 46,0% - la anul III [20], iar în cel de-al doilea cu 23,0% la studenții anului II și 43,0% la anul IV în comparație cu cei din anul I [19]. Pe perioada studiilor la Academia de Stat de Medicină din Astrakhan cota studenților cu patologii cronice s-a mărit de la 51,3% la 74,8% [17]. Deteriorarea stării de sănătate pe perioada studiilor impune implementarea strategiilor de schimbare comportamentală, de educație pentru sănătate și de detectare a factorilor de risc pentru ameliorarea sănătății și menținerea ei.

Starea de sănătate a studenților de la diferite

specialități. Studiarea publicațiilor de specialitate din ultimele decenii a decelat un număr mic al lucrărilor cu referință la analiza comparativă a sănătății fizice a studenților din instituțiile superioare de învățământ. Unii cercetători atestă o rată mai înaltă a patologiilor cronice la viitorii medici în comparație cu cei de la alte specialități [24]. Pe de alte parte, alte studii vin cu date contrarii [25]. Este important de subliniat valoarea predictivă a rezultatelor expuse pentru fortificarea măsurilor de menținere a sănătății la viitorii medici.

Auto - aprecierea sănătății subiective și calității vieții.

Conform definiției OMS, calitatea vieții este „percepția individului a poziției sale în viață, în contextul sistemului de valori culturale în care trăiește, și în raport cu obiectivele, standardele și așteptările lui” (OMS, 1998) [26]. Revicki & Kaplan (1993) dau o altă definiție: calitatea vieții reflectă preferințele pentru anumite stări ale sănătății ce permit ameliorări ale morbidității și mortalității [27]. Mai specific, prin calitatea vieții în domeniul medicinei se înțelege bunăstarea fizică, mintală și socială, precum și capacitatea pacienților de a-și îndeplini sarcinile obișnuite, în existența lor cotidiană [28]. Cercetările privind calitatea vieții au devenit tot mai relevante și ca urmare, un număr remarcabil de studii conceptuale și metodologice au fost efectuate în ultimele decenii. Se poate remarca o creștere constantă a articolelor dedicate studiului diferitelor aspecte ale calității vieții în diferite grupe de populații în baza de date PUBMED a National Library of Medicine, din SUA, de la un articol în perioada 1960–1965 la 30550 articole în intervalul 2000–2005 [28].

Recunoașterea calității vieții ca o problemă și monitorizarea fluctuației acesteia este o condiție prealabilă esențială pentru furnizarea de servicii adecvate de asistență și suport. Calitatea vieții este în strânsă legătură cu perceperea sănătății proprii. Evaluarea sănătății în raport cu calitatea vieții este importantă în mediul educațional, deoarece învățământul public este în primul rând un proces social, care are un impact asupra vieții tinerilor adulți. Calitatea vieții studenților este un factor care contribuie la succesul academic. Pentru o evaluare multidimensională a calității vieții în populația de tineret studios mai frecvent se utilizează instrumentele SF-36 (36-Item Short-Form Health Survey) [29] și WHOQOL-BREF (World Health Organisation Quality of Life questionnaire) [30]. Valori mai mari a scalelor certifică un nivel mai înalt al calității vieții.

Cercetările calității vieții la studenții medici au fost realizate în diferite țări. În Bielorusia Zolotova P. și colab. la un eșantion de 217 studenți din anul 4 și 5 de la Universitatea de Stat de Medicină au depistat

o valoare a componentului sumar al sănătăţii mintale (MCS – *mental component summary*) de 61,8, care este mai joasă decât cea a componentului sumar al sănătăţii fizice (PCS – *physical component summary*) – 81,3 [31]. Domantay J. înrt-un studiu cross-secti-onal realizat la studenţii medici din Filipine atestă valori mai mari ale scalelor componentului sumar al sănătăţii fizice – 85,8 versus celor ale scalelor componentului sumar al sănătăţii mintale – 53,9 [32]. Rezultate asemănătoare denotă şi un studiu din Germania, realizat la studenţii de la facultatea de medicină şi stomatologie [33]. În aceste studii pentru aprecierea calităţii vieţii a fost utilizat chestionarul SF-36. Din cele expuse se poate de concluzionat că starea de sănătate fizică auto-percepută la viitorii medici este mai înaltă de nivelul mediu şi determină un nivel mai înalt al calităţii vieţii.

Mai multe studii prezintă o **analiza comparativă a calităţii vieţii în raport cu anul de studii**. Datele acestor studii relevă o micşorare a valorilor medii a PCS şi MCS pe parcursul carierei de formare profesională. Într-un studiu din Brazilia valorile PCS au fost: la anul I – 55,4, la anul V – 55,1 şi ale MCS la anul I – 48,5, la anul V – 46,1 [34]. Nalin Payakachat şi colab. au realizat un studiu în 2014 la studenţii medici din sudul SUA şi au depistat o descreştere a valorilor componentului sumar al sănătăţii fizice de la anul I la IV (57,0 şi 55,8 respectiv), în acelaş timp valorile componentului sumar al sănătăţii mintale au crescut de la 38,9 la anul I la 41,9 la anul IV respectiv [35]. O evaluare a scorurilor chestionarului SF-36 înregistrate la studenţii medici din Canada pe perioada ultimului an de studii confirmă datele altor studii, demonstrând un declin în auto-aprecierea calităţii vieţii. În acest studiu valorile parametrilor în grupul de studenţi au fost similare cu normele din populaţia generală din SUA în vârstă de 25-34 de ani, cu excepţia valorilor parametrului „sănătatea generală” [36]. Un studiu din China (2012) prezintă o descreştere atât a valorilor parametrului PCS la anul V – 68,3 în comparaţie cu anul I – 68,6, cât şi a valorilor MCS de la 64,9 la anul V la 65,8 la anul I [37]. Rezultate similare au fost raportate într-un studiu cross-secti-onal realizat la trei universităţi de medicină din Iran [38] şi la studenţii de la Academia Medicală din Ural [39]. Autorii unui studiu longitudinal din Norvegia (2006) au raportat o reducere semnificativ statistică a ”satisfacţiei de viaţă” a studenţilor medici din anul III şi VI comparativ cu cei din anul I. Valorile acestui fenomen la viitorii medici din anul I şi la semenii lor din populaţia generală au fost similare, iar la cei din anul VI au fost semnificativ mai mici [40]. Cu toate acestea, nu toate studiile comparative au ajuns la concluzia că aprecierea subiectivă a sănătăţii şi calitatea vieţii viitorilor

medici se deteriorează de-a lungul pregătirii profesionale. Astfel, Zelezinskaya G. cu colab. [22] şi Naseem K. cu colab. [41] notifică o creştere a valorilor auto-aprecierii stării de sănătate la studenţii din anul VI faţă de cei din anul I. Autorii explică situaţia prin adaptarea tinerilor la condiţiile academice.

Unele studii au sugerat că, percepţia studenţilor a **calităţii vieţii depinde şi de tipul facultăţii**. Două studii realizate în Serbia prezintă rezultate neconcludente. Pekmezovic T. şi colab. (2011) au notificat că studenţii de la ştiinţe tehnologice şi inginerie au înregistrat un scor semnificativ mai mare decât studenţii de la ştiinţe medicale în domeniile componentului sumar al sănătăţii fizice şi mintale [42]. Iar Latas M. şi colab. (2014) au depistat valori mai înalte a MCS (67.07) şi PCS (76.32) la studenţii medici în comparaţie cu studenţii non-medici (MCS – 62.53 şi FCS – 74.86) [43]. Un studiu comparativ din Noua Zelandă a decelat o stare de sănătate fizică şi mintală percepută şi o calitate a vieţii mai joasă la studenţii medici faţă de semenii lor non-medici şi populaţia generală [44].

Rezultatele studiilor demonstrează influenţa inevitabilă a factorilor ocupaţionali specifici mediului academic asupra componentelor stării de sănătate şi calităţii vieţii studenţilor medici. Decelarea acestor factori care influenţează calitatea vieţii studenţilor în timpul studiilor universitare facilitează promovarea serviciilor de suport psiho-pedagogice şi de sănătate.

Concluzii. Analiza datelor accesibile din literatura internaţională denotă că, starea de sănătate fizică obiectivă a studenţilor medici în ţările lumii, este în vizorul cercetătorilor. Pe parcursul studiilor starea de sănătate fizică obiectivă şi cea auto - apreciată se modifică, în majoritatea cazurilor spre înrăutăţire. Astfel, indicii morbidităţii sunt în creştere, iar starea de sănătate fizică subiectivă auto - percepută este mai joasă la studenţii medici în comparaţie cu semenii lor din populaţia generală. Aşa dar, una din verigile principale în managementul stării de sănătate fizice la tineretul studios rămâne examenul clinic standard şi evaluarea stării de sănătate subiective efectuate anual pe perioada studiilor.

Bibliografie

1. Алимбекова П.Р., Павленко О.А. *Заболываемость эндокринной патологией среди студенческой молодежи Томска по данным обращаемости*. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2011; 26(4-2):196-201.
2. *Biroul Naţional de Statistică. Date statistice. Populaţie. 2012 [cited 2012 06.02.2012]; Available from: <http://www.statistica.md/>.*
3. Further Eurostat information. *Main tables and*

Database.Tertiary education statistics. 2013 [cited; Available from: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/tertiary_education_statistics].

4. Raport cu privire la activitatea Ministerului Educației în anul 2011. [cited 20.02.2012]; Available from: <http://www.edu.md>

5. Декларация по охране здоровья студентов в Европе. XIV Конгресс Европейского союза школьной и университетской медицины и здоровья. Тампер, Финляндия. 2007.

6. Образование и здоровье с детства и до взрослой жизни. XVI Конгресс Европейского союза школьной и университетской медицины и здоровья „EUSUHM - 2011”. 2011. Москва.

7. МИРОНОВ С.В. Состояние здоровья российских и иностранных студентов медицинского ВУЗа и пути улучшения их медицинского обслуживания. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Нижний-Новгород. 2014 [cited 18.09.2014]; Available from: http://www.mednet.ru/images/stories/files/replay/Mironov_text.pdf

8. Раевский Р.Е., Канишевский С.М. Здоровье, здоровый и оздоровительный образ жизни студентов. Наука и техника. 2008; 556.

9. Шеметова Г.Н., Дудрова Е.В. Проблемы здоровья современной студенческой молодежи и нерешенные вопросы организации лечебно-профилактической помощи. Саратовский научно-медицинский журнал 2009; 5(4):526-530.

10. Кочорова Л.В., Колесникова Н.Ю. Организация медицинской помощи студентам - механизм охраны здоровья будущих поколений. Вестник Санкт-Петербургского Университета. 2008; 11(1):138-144.

11. Проскурякова Л.А. Научное обоснование системы сохранения здоровья студентов (на примере вузов Новокузнецкого городского округа) Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук. 2014 [cited 12.12.2014]; Available from: [http://www.ismu.baikal.ru/src/downloads/028838c2_dis_proskuryakova_sentyabr_posl_variant\(1\).pdf](http://www.ismu.baikal.ru/src/downloads/028838c2_dis_proskuryakova_sentyabr_posl_variant(1).pdf).

12. Халикова С.С. Здоровье студенческой молодежи как социальная ценность: региональный аспект : на материалах Хабаровского края. Автореферат диссертации. Хабаровск, 2011.

13. Дудрова Е.В. Научное обоснование совершенствования организации лечебно-профилактической помощи студентам с болезнями органов дыхания в вузах. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2010 [cited 12.10.2014]; Available from: <http://mednet.ru/images/stories/files/abstracts/Dudrova.pdf>.

14. Темных А.С., Богащенко Ю.А. Влияние социально-экономических перемен на здоровье студентов Сибирского федерального университета. 2012 [cited 12.10.2014]; Available from: <http://lib.sporte-du.ru/Press/FVS/2012N6/p108-113.htm>.

15. Доклад Лечебного отдела РГМУ на Ученом Совете О состоянии здоровья студентов. [cited 28.02.2012]; Available from: <http://rsmu.ru/5173.html>

16. Садюсупова И.С. Медико-социальная оценка состояния здоровья студентов медицинского ВУЗа и пути совершенствования организации медицинской помощи. Автореферат кандидатской диссертации. 2008; 192.

17. Шагина И.Р. Медико-социальный анализ влияния учебного процесса на состояние здоровья студентов медицинского ВУЗа (по материалам Астраханской области). Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата социологических наук. 2010 [cited 14.10.2014]; Available from: <http://www.volgostom.ru/dissertatsii-sotsiologiya-meditsini/mediko-sotsialniy-analiz-vliyaniya-uchebnogo-protsesa-na-sostoyanie-zdorovya-studentov-meditsinskogo-vuza-po-materialam-astrahanskoy-oblasti>

18. Кардангушева А.М., Эльгарова Л.В., Эльгаров А.А. Здоровье студентов-медиков в современных условиях. Профилактическая Медицина. 2011; 3:15-18.

19. Мартыненко Т.В., Пятницкая С.В., Бессонова Г.А., Дроздова Н.Ф., Куринная Д.Д., Дорофеева О.П., Щербак К.Р. Анализ структуры заболеваемости студентов ДВГМУ по данным обращаемости в клинику семейной медицины. Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2012; 2:1-4.

20. Молочный В.П., Рзянкина М.Ф. Концепция формирования здорового образа жизни и профилактики заболеваний в Дальневосточном государственном медицинском университете на 2013-2017гг. Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России, 2013; 2:1-11.

21. Маркарян А.Г. Здоровье студентов Ереванского Государственного Медицинского Университета. Медицинская наука Армении. 2009; 2.

22. Зеленская Г.А., Коренько П.Н., Кравченко М.А., Саллум А.И. Качество жизни студентов - медиков и клинических ординаторов. Медицинский журнал Белоруссии. 2006; 4:1-5.

23. Состояние здоровья студентов-медиков как фактор учебной адаптации. Медицинская библиотека сервера MedLinks.Ru. [cited 12.10.2014]; Available from: <http://www.medlinks.ru/sections.php?op=viewarticle&artid=1935>, 2014.

24. Киселева И.В. Научное обоснование организационной модели охраны здоровья студентов. Автореферат. Диссертация. Общественное здоровье и здравоохранение. Казань. 2010: 158.

25. Церковная Е.В. Основные тенденции в динамике состояния здоровья студенческой молодежи и необходимость новых подходов к его сохранению. Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. 2008; 9:1-6.

26. Skevington S.M., Lotfy M., OConnell K.A. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: Psychometric properties and results of the international field trial. A Report from the WHOQOL Group. Quality of Life Research 2004; 13:299-310.

27. Revicki D.A., Kaplan R.M. Relationships betwe-

en psychometric and utility - based approaches to the measurements of health-related quality of life. *Quality of Life Research*. 1993; 2:477-487.

28. Lupu I. *Calitatea vieţii în sănătate. Definiţii şi instrumente de evaluare*. Calitatea vieţii. 2006; XVII(1-2):73-91.

29. Vataman E., Lîsîi D., Filimon S., Priscu O., Gripenco A., Priscu V., Cucută S. *Studiul calităţii psihometrice ale chestionarelor Minnesota LHF Q, MacNew Heart Disease HRQL şi MOS-SF-36 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică de origine ischemică*. *Curierul medical*. 2012; 5(329):30-36.

30. WHO, *WHOQOL WHOQOL - Measuring quality of life. Quality of life instruments*. 1997.

31. Зоголока П.А., Еременко Ю.Е. *Качества жизни студентов Белорусского государственного медицинского университета* [cited 13.09.2014] Available from: http://www.bsmu.by/index.php?option=com_content&task=view&id=491&Itemid=52

32. Domantay J.A.A. *Health-Related Quality of Life of Future Physicians at a Medical School in the Philippines. A Cross-Sectional Study*. *SAGE Open*, 2014; 4:1-19.

33. Jurkat H., Höfer S., Richter L., Cramer M., Vetter A. *Quality of life, stress management and health promotion in medical and dental students. A comparative study*. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011; 136(23):1245-1250.

34. Paro H., Morales N., Silva C., Rezende C., Pinto R., Morales R., Mendonça T., Prado M. *Health-related quality of life of medical students*. *Medical Education*. 2010; 44(3):227-235.

35. Payakachat N., Gubbins Paul., Ragland Denise., Flowers Schwanda., Stowe Cindy. *Factors associated with the HRQoL of student pharmacists*. *Am J Pharm Educ*. 2014, 78(1):7.

36. Raj S.R., Simpson C.S., Hopman W.M., Singer

M.A. *Health-related quality of life among final-year medical students*. *Canadian Medical Association Journal*. 2000; 162(4):509-510

37. Yang Z., Shisi Lun., Dongbo Wang., Ying Guo., Jie Liu. *Quality of Life of Medical Students in China: A Study Using the WHOQOL-BREF*. *PLoS ONE* 2012; 7(11):1-12.

38. Arsia J., Shahnaz T., Raika J., Saharnaz N., Delnavaz J., Ahmad N., Ali M. *Medical students' health-related quality of life: roles of social and behavioural factors*. *Medical Education*. 2013; 47(10):1001-1012.

39. Папулова М.А. *Оценка качества жизни студентов-медиков*. 2010: internet conferential.

40. Kjeldstadli K., Tyssen R., Finset A., Hem E., Gude T., Gronvold N., Ekeberg O., Vaglum P. *Life satisfaction and resilience in medical school – a six-year longitudinal, nationwide and comparative study*. *BMC Medical Education*. 2006; 6(48):1-8.

41. Naseem K., Iqbal M. *Health related quality of life in a Pakistani medical school*. *Rawal Medical Journal*. 2010; 35(2):234-237.

42. Pekmezovic T., Popovic A., Tepavcevic D.K., Gazibara T., Paunic M. *Factors associated with health-related quality of life among Belgrade University students*. *Quality of Life Research journal*. 2011; 20:391-397.

43. Latas M., Stojković T., Ralić T., Jovanović S., Špiriū Ž., Milovanović S. *Medical students' health-related quality of life - A comparative study*. *Vojnosanit Pregl*. 2014; 71(8):751-756.

44. Henning M.A., Krägeloh C.U., Hawken S.J., Zhao Y., Doherty I. *The Quality of Life of Medical Students Studying in New Zealand: A Comparison With Nonmedical Students and a General Population Reference Group*. *Teaching and Learning in Medicine: An International Journal*. 2012; 24(4): 334-340.

DIABETUL GESTAȚIONAL - FACTORI DE RISC, SCREENING ȘI DIAGNOSTIC (Revista literaturii)

Stela Vudu¹ – secundar clinic,
Tatiana Mardari³ – medic endocrinolog,
Lorina Vudu¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Carolina Pitterschi² – cercet. șt.,

¹Catedra de endocrinologie, ²Laboratorul de endocrinologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”, ³Secția Consultativ-Policlinică, IMSP SCR
tel. 067308308, stella.vudu@gmail.com

Rezumat

Termenul de diabet gestațional se bazează pe vârsta gestațională la diagnostic și gradul dezechilibrului glicemic. Diabetul în timpul sarcinii este asociat cu unele complicații obstetricale severe fetale și maternelor, iată de ce actualmente se recomandă screening-ul biochimic universal, mai degrabă decât screening-ul selectiv, în funcție de factorii de risc. Diagnosticul de diabet gestațional poate fi stabilit prin metoda „one step approach”, efectuând testul oral de toleranță la glucoză (TOTG) cu 75 g la 24-28 săptămâni de sarcină, dar „two step approach” este de asemenea o metodă de screening și diagnostic acceptată în diabetul gestațional.

Cuvinte-cheie: diabet gestațional, screening, diagnostic, factori de risc

Summary. Risk factors, screening and diagnosis of gestational diabetes (Literature review)

The term gestational diabetes is based on the gestational age at diagnosis and the degree of glycemic imbalance. Diabetes during pregnancy is associated with severe fetal and maternal obstetric complications, this is why currently universal biochemical screening is recommended rather than selective screening based on risk factors.

Diagnosis of gestational diabetes can be established using the "one step approach" method, carrying out the 75 g two hour glucose tolerance test (OGTT) at 24 to 28 weeks of gestation, but "a two step approach" is also an acceptable method of screening and diagnosis.

Key words: gestational diabetes, screening, diagnosis, risk factors

Резюме. Гестационный диабет - Факторы риска, скрининг и диагностика (Обзор литературы)

Термин гестационный диабет (ГД) основывается на гестационном возрасте при диагностике и степени гликемического дисбаланса. Диабет во время беременности связан с акушерскими осложнениями у матери и плода, поэтому в настоящее время рекомендуется всеобщий биохимический скрининг, а не селективный скрининг на основе факторов риска.

Диагностика ГД может быть определена с помощью метода «one step approach» - проведение теста толерантности к глюкозе (ТТГ) с 75 г на 24 до 28 недель беременности, но «two step approach» также является принятым методом скрининга и диагностики ГД.

Ключевые слова: гестационный диабет, скрининг, диагностика, факторы риска

Introducere

Diabetul gestațional (DG) reprezintă o problemă medico-socială importantă, din cauza morbidității și mortalității perinatale, riscul mamei de a dezvolta ulterior diabet zaharat (DZ) manifest, cât și riscul de programare intrauterină a fătului de a dezvolta în perioada vieții de adult a obezității abdominale, a DZ, a sindromului metabolic [1,2].

Diabetul gestațional, definit inițial ca intoleranță la glucoză apărută în timpul sarcinii, dar cu remisie postpartum, este în prezent definit ca intoleranța la glucoză care a debutat sau a fost primar depistată în timpul sarcinii [3]. Deși nu există nici o îndoială că hiperglicemia în timpul sarcinii este asociată cu unele complicații obstetricale, persistă controverse în ceea ce privește cel mai bun mod de definire a hiperglicemiei, perioada de testare, precum și valoarea cut off optimală pentru a interveni [2].

Fiziopatologia DG

Sarcina este caracterizată prin insulinorezistență și hiperinsulinemie, astfel, aceasta poate predispuce unele femei către dezvoltarea diabetului [9,10]. Rezistența provine de la secreția placentară a hormonilor diabetogeni care includ hormonul de creștere, hormonul corticotrop, lactogenul placentar și progesteronul, la fel precum și depunerile de țesut adipos matern, lipsa efortului fizic și aportul caloric majorat [4]. Acestea și alte schimbări endocrinologice și metabolice asigură fătul cu aport energetic și nutritiv complex și continuu. Diabetul gestațional apare atunci când funcția pancreatică nu este suficientă pentru a depăși insulinorezistența creată de schimbările în hormonii diabetogeni în timpul sarcinii [4,5].

Sarcina fiziologică este caracterizată prin 2 modificări importante în metabolismul glucozei. Pri-

ma este transportul neîntrerupt de glucoză către făt și placentă, transportul transplacentar realizându-se prin transportatorii glucozei (GLUT), în mare parte GLUT-1 și GLUT-3. A doua modificare se atestă din al II-lea trimestru de sarcină și se caracterizează prin scăderea sensibilității țesuturilor către insulină sau insulinorezistență [5].

La pacientele cu DG insulinorezistența influențează asupra metabolismului glucidic, lipidic și, probabil, proteic. La această categorie de paciente, în condiții de hiperinsulinemie, scade utilizarea glucozei de către țesuturile insulindependente, iar neoglucogeneza crește. În această perioadă apare rezistența către efectul inhibitor al insulinei asupra lipolizei și oxidarea acizilor grași [6].

Terminologia și criteriile de diagnostic

Din anul 2010, Asociația Internațională a Grupurilor de Studiu pentru Diabet și Sarcină (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG), un grup de consens internațional cu reprezentanți din multiple organizații de obstetrică și diabet, recomandă clasificarea diabetului diagnosticat în timpul sarcinii în diabet manifest și diabet gestațional [7]. Din ianuarie 2011, Asociația Diabetologilor Americani (American Diabetes Association, ADA) susține această recomandare [3].

Diabet manifest - Diagnosticul de diabet manifest poate fi stabilit la femeile care îndeplinesc cel puțin una din următoarele criterii la prima vizită prenatală:

- Glicemia plasmatică à jeun ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) sau
- HbA1c $\geq 6.5\%$ sau
- Glicemia plasmatică aleatorie ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL) care este subsecvent confirmată de glicemia plasmatică bazală sau HbA1c crescute [8].

Diabet gestațional - Diagnosticul de diabet gesta-

țional poate fi stabilit la femeile care îndeplinesc cel puțin una din următoarele condiții:

- Glicemia plasmatică à jeun ≥ 5.1 mmol/L (92 mg/dL), dar < 7.0 mmol/L (126 mg/dL) la orice vârstă gestațională.

- La 24-28 săptămâni de sarcină: testul oral de toleranță la glucoză (TOTG) cu 75 g glucoză cu cel puțin un rezultat anormal: glicemia plasmatică à jeun ≥ 5.1 mmol/L (92 mg/dL), dar < 7.0 mmol/L (126 mg/dL) sau peste o oră ≥ 10.0 mmol/L (180 mg/dL) sau peste 2 ore $\geq 8,5$ mmol/L (153 mg/dL) [7].

Factorii de risc pentru diabet în timpul sarcinii

Femeile însărcinate care prezintă oricare din următoarele au risc crescut de a dezvolta diabet gestațional [1,5,9]:

- Istoric familial de diabet zaharat (DZ), în special la rudele de gradul 1.

- Greutatea înainte de sarcină $\geq 110\%$ din masa ideală sau indicele masei corporale > 30 kg/m², creștere ponderală semnificativă în perioada de adult tânăr și între sarcini sau creștere ponderală excesivă în timpul gestației.

- Vârsta mai mare de 25 de ani.

- Nașterea în antecedente a unui copil mai mare de 4,1 kg.

- Istoric personal de alterare a toleranței la glucoză.

- Membru al unui grup etnic cu o rată mai mare de diabet tip 2 decât în populația generală.

- Pierdere perinatală anterioară neexplicată sau nașterea unui copil cu malformații.

- Greutatea maternă la naștere mai mare de 4.1 kg sau mai puțin de 2.7 kg.

- Glucozurie la prima vizită prenatală.

- Sindromul ovarelor polichistice.

- Utilizare curentă de glucocorticoizi.

- Hipertensiune esențială sau hipertensiune apărută în timpul sarcinii.

Prevalența

Prevalența diabetului în sarcină variază pe glob și între grupele rasiale și etnice. În Statele Unite, prevalența este mai înaltă la Afro-americieni, Americanii Hispanici, Americanii nativi și la femeile Asiatice decât la femeile de rasă albă [4,5]. Prevalența de asemenea variază cu metoda de testare și criteriile de diagnostic. Ea s-a mărit de-a lungul timpului, posibil datorită creșterii vârstei și greutateii materne [4]. Dacă pentru diagnosticul diabetului manifest și gestațional sunt utilizate criteriile IADPSG, atunci circa 18% femei ar fi diagnosticate cu diabet în timpul sarcinii [4,10].

Screening-ul DG

Screening-ul universal este probabil abordarea optimă pentru că 90% din femeile însărcinate prezin-

tă factori de risc pentru alterarea metabolismului glucidic în timpul sarcinii. Acesta se efectuează la 24-28 săptămâni de gestație [1,4,9,10].

Conform recomandărilor IADPSG și ADA din 2015, screening-ul trebuie efectuat chiar la prima vizită prenatală dacă există suspiciunea că femeia prezintă diabet zaharat de tip 2 nedagnosticat [9]. În particular, femeile cu istoric de diabet gestațional au 33-50% risc de recurență și, câteva din aceste recurențe ar putea fi diabet de tip 2 nerecunoscut [7,8].

Actualmente nu există un standard internațional pentru screening-ul și diagnosticul diabetului în timpul sarcinii. Ghidurile ADA din 2015 propun 2 opțiuni pentru femeile care nu au fost anterior diagnosticate cu diabet: strategia „One-step” și strategia „Two-step” [9].

Strategia „One-step” - În cazurile când diabetul manifest nu este diagnosticat la prima vizită prenatală, la termenul de 24-28 săptămâni tuturor femeilor li se efectuează TOTG. Acest test este realizat dimineața, după cel puțin 8 ore de post alimentar, cu determinarea glicemiei bazale și peste 1 și 2 ore. Stabilirea diagnosticului de DG necesită o singură valoare crescută a glicemiei [4,9]. TOTG cu 75 g de glucoză este mai bine tolerat și mai sensibil în identificarea sarcinilor cu risc (macrosomie, naștere prin cezariană, hipoglicemie neonatală, preeclampsie) decât testul de toleranță la glucoză (TTG) de 3 ore cu 100 g de glucoză [4].

Strategia „Two-step” - Conform recomandărilor ADA, testul de screening - glucose challenge (GCT) - cu 50 g glucoză trebuie efectuat la 24-28 săptămâni de sarcină tuturor femeilor cu vârsta mai mare de 25 de ani și la cele până la 25 de ani care prezintă factori de risc, urmat de testul diagnostic la femeile care au rezultat pozitiv după screening [5,9].

GCT constă în administrarea a 50 g de glucoză, iar peste 1 oră se măsoară glicemia plasmatică (step one). O valoare $\geq 7,8$ mmol/L este considerată anormală. Testul este efectuat fără a ține cont de timpul trecut de la ultima masă [9,11]. În cazul utilizării pragului de 7.8 mmol/L, testul va fi pozitiv la 14-18% din gravide și va detecta 80% dintre femeile cu DG [4]. Femeile cu valori glicemice anormale vor face TTG de 3 ore cu 100 g glucoză (step two) pentru stabilirea diagnosticului definitiv. Pentru diagnostic sunt necesare 2 valori anormale [1,4,9,11]:

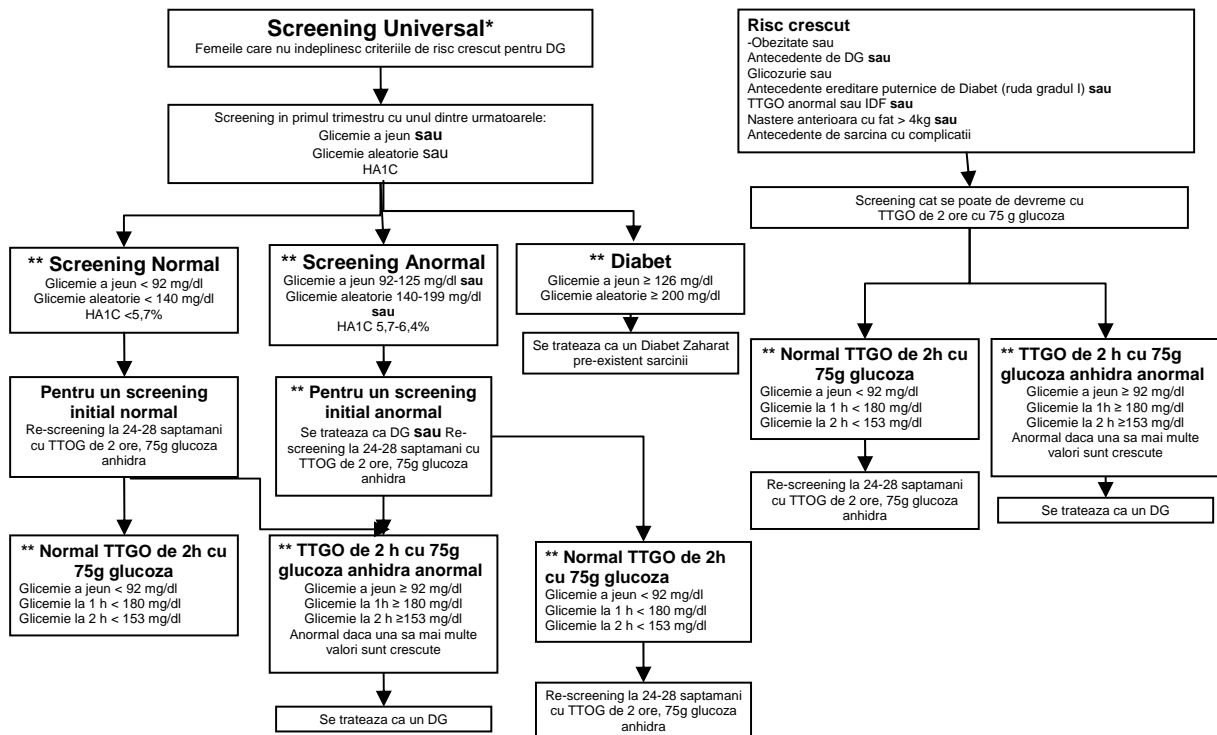
- Glicemia a jeun $> 5,3$ mmol/L (95 mg/dL)

- La 1 oră > 10.0 mmol/L (180 mg/dL)

- La 2 ore > 8.6 mmol/L (155 mg/dL)

- La 3 ore $> 7,8$ mmol/L (140 mg/dL).

NICE recomandă, în ultimul lor ghid din 2015, doar screeningul femeilor cu factori de risc, la termenul de 24-28 săptămâni de sarcină, iar drept criteriu



** Valorile plasmatiche ale glicemiei, conform IADPSG Consensus

de diagnostic propun glicemia bazală $\geq 5,6$ mmol/L sau glicemia peste 2 ore după TOTG cu 75 g glucoză $\geq 7,8$ mmol/L [10].

(Joslin Diabetes Center and Joslin Clinic. Guidelines for Detection and Management of Diabetes in Pregnancy, 9/10/2010).

Unele femei nu tolerează soluția de glucoză hiperosmolară, care poate cauza iritare gastrică, golire gastrică întârziată, dezechilibru osmotic gastrointestinal, conducând la grețuri și vomă [4,10]. Alte tipuri de screening (utilizare de bomboane, băuturi răcoritoare acidulate, o masă predefinită) sunt disponibile, dar sunt mai puțin sensibile și nu au fost validate în studii largi [4].

Ținte glicemice în sarcină

(American Diabetes Association (ADA) 2015 Guidelines).

GDM targets for women without preexisting type 1 or 2 diabetes	Targets for women with preexisting type 1 or 2 who become pregnant
Preprandial: ≤ 95 mg/dL (5.3 mmol/L) and either	Premeal, bedtime, overnight glucose: 60-99 mg/dL (3.3-5.4 mmol/L)
1-hr postmeal: ≤ 140 mg/dL (7.8 mmol/L)	Peak postprandial glucose: 100-129 mg/dL (5.4-7.1 mmol/L)
2-hr postmeal: ≤ 120 mg/dL (6.7 mmol/L)	A1C: $< 6.0\%$

Urmărirea postpartum a femeilor cu DG

Ghidurile NICE din 2015 (The National Institute for Health and Clinical Excellence) recomandă femeilor care au fost diagnosticate cu diabet gestațional și la care nivelul glicemiei a revenit la normal după naștere modificarea stilului de viață (controlul greutateii, dietă, efort fizic) [10,12], iar la 6-13 săptămâni după naștere - verificarea glicemiei à jeun pentru a exclude diabetul. În cazul în care un test de glicemie bazală nu a fost efectuat până la 13 săptămâni, atunci HbA1c sau glicemia a jeun se dozează după 13 săptămâni. TOTG cu 75 g de glucoză nu se efectuează de rutină [10].

Luând în considerație abordarea diferită a problemei de screening și diagnostic a DG pe plan internațional, ar fi, probabil, binevenită introducerea unor criterii de screening, cât și a unor valori glicemice diagnostice bine stabilite, pentru a evita „supradiagnosticul” și cheltuielile nejustificate în condițiile Republicii Moldova.

Bibliografie

1. Seria Ghiduri Clinice pentru Obstetrică și Ginecologie, Diabetul Gestațional. Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România; Colegiul Medicilor din România, 2012.
2. Metzger B.E., Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med., 2008; 358.
3. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. Diabetes Care, 2013; 36:67 -74.
4. <http://www.uptodate.com>

5. Григорян О., Шереметьева Е., Андреева Е., Сахарный диабет и беременность. Видар, 2011; 145 с.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Москва, 2007; 1-120.
7. Metzger BE, Gabbe SG, et al., International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676.
8. American Diabetes Association, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1:S62.
9. American Diabetes Association Guidelines 2015.
10. NICE Guideline 3, Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period, 2015.
11. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 148:759.
12. Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, et al. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; 34:223.

ROLUL GONADOTROPINELOR ÎN ORGANISMUL UMAN ȘI PARTICULARITĂȚILE METABOLISMULUI LOR LA PACIENȚI CU PATOLOGIA FICATULUI (Revista literaturii)

Iuliana Lupașco¹ – conf. cercet., dr. șt. med, șef laborator,
Vlada-Tatiana Dumbrava¹ – cercet. șt. pr., prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Elena Berezovskaia – cercet. șt.^{1,2},

¹Laboratorul de gastroenterologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
²Laboratorul Neurosanocreatologie, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, AȘM
tel. 022 205540, 079438946, 069368162, berezovskaia69@mail.ru

Rezumat

Gonadotropinele reprezintă o subclasă de hormoni care stimulează gonadele pentru sinteza și secreția steroizilor sexuali și derularea gametogenezei. La hormonii adenohipofizei cu rol reproductiv la femei și la bărbați, se referă hormonul foliculostimulant (FSH) și cel luteinizant (LH). Diferențele de structură a subunităților β ale hormonilor gonadotropi determină particularitățile lor funcționale. FSH și LH au acțiune sinergică, participând la funcția reproductivă la femei și la bărbați. La femei, FSH stimulează secreția de estrogeni, care contribuie la creșterea și dezvoltarea foliculelor în ovare. Acest proces se realizează cu participarea obligatorie a LH, sub acțiunea căruia se dezvoltă corpul galben. La bărbați, LH stimulează secreția testosteronului în testicule. FSH nu influențează sinteza androgenilor, dar este necesar pentru spermatogeneză. În metabolismul hormonilor gonadotropi, posibil, participă ficatul. La bărbați cu patologii hepatice, scăderea concentrației de testosteron, dependent de GTC corelează cu expresivitatea modificărilor testelor funcționale hepatice. Dereglarea metabolismului gonadotropinei corionice s-a înregistrat la pacienți cu maladii cronice ale ficatului.

Cuvinte-cheie: gonadotropine, hormonul foliculostimulant, hormonul luteinizant, gonadotropina corionică uman

Summary. The role of gonadotropins in the human body and the peculiarities of their metabolism in patients with the liver disease. (Review)

Gonadotropins are a subclass of hormones, which stimulate the synthesis and secretion of steroid hormones and promote gametogenesis by the testes and ovaries. LH are some of the reproductive hormones of the adenohipophysis. The differences in the structure of β -subunits of gonadotropins determine their functional characteristics. FSH and LH show synergy by participating in the reproductive function in women and men. In women, FSH stimulates the secretion of estrogen, which contributes to the growth and development of follicles in the ovary. This process takes place with the obligatory participation of LH, which is developed under the influence of the corpus luteum. In men, LH stimulates the secretion of testosterone in the testicles. FSH does not affect androgen synthesis, but it is necessary for spermatogenesis. Perhaps, liver influences the metabolism of gonadotropic hormones. In men with liver disease the decrease of the testosterone depends on human chorionic gonadotropin (hCG) and correlates with the intensity of changes in liver function tests. Chorionic gonadotropin disorder has been reported in patients with chronic liver diseases.

Key words: gonadotropins, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, human chorionic gonadotropin

Резюме. Роль гонадотропинов в организме человека и особенности их метаболизма у пациентов с патологией печени. (Обзор литературы)

Гонадотропины представляют подкласс гормонов, которые стимулируют синтез и секрецию стероидов

в половых железах и способствуют гаметогенезу. К репродуктивным гормонам аденогипофиза относятся фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ). Различие в структуре β -субъединиц гонадотропинов определяет их функциональные особенности. ФСГ и ЛГ проявляют синергию, участвуя в репродуктивной функции у женщин и мужчин. У женщин ФСГ стимулирует секрецию эстрогенов, которые способствуют росту и развитию фолликулов в яичнике. Этот процесс происходит с обязательным участием ЛГ, под воздействием которого развивается желтое тело. У мужчин ЛГ стимулирует секрецию тестостерона в яичках. ФСГ не влияет на синтез андрогенов, но является необходимым для сперматогенеза. В метаболизме гонадотропных гормонов, возможно, участвует печень. У мужчин с заболеваниями печени снижение тестостерона зависит от хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и коррелирует с интенсивностью изменений функциональных проб печени. При хронических заболеваниях печени было зарегистрировано нарушение метаболизма ХГЧ.

Ключевые слова: гонадотропины, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, хорионический гонадотропин человека

Introducere. Gonadotropinele reprezintă un grup de hormoni care stimulează gonadele (ovare, testicule) pentru sinteza și secreția steroizilor sexuali și derularea gametogenezei. Hipofiza, produce *hormonul foliculostimulant* (FSH) și cel *luteinizant* (LH), dar *gonadotropina corionică* (GTC) este hormonul placental special [22].

GTC, FSH și LH sunt hormoni de natură glicoproteică, fiecare din ei sunt heterodimeri și compuși din 2 lanțuri polipeptidice (subunități) intens glicozilate – alfa (α) și beta (β). Subunitățile α sunt identice pentru toți cei trei hormoni și conțin câte 92 de aminoacizi, dispuși în consecutivitate similară. Subunitățile β sunt specific pentru fiecare hormon menționat. Astfel, la GTC subunitățile β sunt compuse din 145 de aminoacizi, dar la FSH și LH din 115 de aminoacizi cu diferențe structurale pentru fiecare. Subunitățile α și β sunt codificate de gene separate, localizate pe cromosomi diferiți (6 și 9 respectiv) [7; 22; 26]. După ce au fost sintetizate, subunitățile α -și β se unesc prin legături necovalente pentru a forma hormonul, care ulterior va fi eliberat în circulație [8].

Rolul gonadotropinei corionice în organismul uman. GTC este o glicoproteină compusă din 237 de aminoacizi și are o masă de 36,7 kDa. Trofoblastele mature și imature sunt sursele principale de GTC, dar aceasta mai poate fi produsă și de hipofiză, testicule, ficat, intestine, de tumori neasociate cu hiperfuncția trofoblastelor. [2; 4; 5; 25]. Tipul II al genei gonadotropinei corelează puternic cu funcția reproductivă la bărbați [17].

Funcția reproductivă și a prostatei la bărbați este reglată de hormonii hipotalamo-hipofizari, inclusiv de gonadotropina corionică. Nivelul acestui hormon la bărbații sănătoși variază în limitele maxime de până la 0,8 UI/l. GTC, similar androgenilor, posedă factori reglatori endocrini și locali. GTC, inclusiv subunitățile sale α , și β , se produce în organele-țintă, amplificând acolo acțiunea modulatorilor auto- și paracrini ai fertilității [1].

La femeile cu vârsta reproductivă conținutul nor-

mal de GTC nu depășește 2,3 IU/l, iar în menopauză poate avea valori de până la 7,3 IU/l [9; 10; 15; 22]. În timpul sarcinii concentrația de GTC crește esențial, acesta este motivul pentru a fi aplicat ca test sensibil de apreciere a sarcinii în termeni precoce, până a putea fi diagnosticată prin ecografie [24].

Rolul hormonului foliculostimulant și hormonului luteinizant în organismul uman. Hormonii FSH și LH sunt produși de celulele gonadotrope ale adenohipofizei. Diferențele de structură determină specificitatea funcțională a FSH și LH asupra organelor-țintă [26]. Masa moleculară a LH este de 29,4, iar a FSH – de 32,6 kDa.

Sinteza și secreția FSH și LH este controlată de hormonii hipotalamusului (gonadotropin-releasing hormon sau gonadoliberină), care nimereste în hipofiză prin sistemul sanguin portal al hipofizei, ce face conexiunea între adenohipofiză și hipotalamus. Secreția hormonilor hipotalamusului și al hipofizei este dependentă de mecanismele legăturii inverse a hormonului, a secreției căruia în organul periferic sunt responsabili. Receptorii pentru LH sunt prezenți pe membranele externe ale stratului granular al foliculilor și pe suprafața celulelor interstițiale. Receptorii pentru FSH au fost depistați doar pe suprafața celulelor Sertoli.

Acțiunea gonadotropinelor începe prin formarea complexului hormon-receptor și cuplarea hormonului cu proteinele. Procesul este reversibil și nu necesită participarea enzimelor. Capacitatea de legare a receptorului cu hormonul este limitată, fapt ce împiedică pătrunderea excesivă a lor în celulă. FSH și LH interacționează cu adenilatciclaza localizată pe membrana celulelor din țesutul-țintă. Această enzimă este cuplată cu receptorii gonadotropin-specifici și contribuie la formarea adenozinmonofosfatului ciclic (AMPc) din ATP în citoplasmă, pe suprafața internă a membranei celulare. AMPc împreună cu complexul receptor stimulează fosforilarea enzimelor: kinaza fosforilaza B, lipaza B și a altor enzime implicate în degradarea glicogenului și sinteza proteinelor în polisome. Ast-

fel, acțiunea gonadotropinelor se realizează cu participarea a două tipuri de proteine receptori: receptorii membranari ai hormonilor și receptorii AMPc. AMPc are rolul de mediator intracelular, care transmite acțiunea hormonului sistemelor enzimatică. Ambii hormoni gonadotropi manifestă acțiune sinergică și efectele lor biologice, în mare parte, se realizează cu condiția secreției lor concomitente.

FSH acționează la etapa când ovula reprezintă un oocit de dimensiuni mari, înconjurat de câteva straturi celulelor de granuloasă. Sub acțiunea FSH, celulele de granuloasă proliferază și are loc secreția lichidului folicular.

LH stimulează secreția progesteronului, contribuie la ovulație și la transformarea foliculului în corpul galben. Astfel, hormonii gonadotropi, implicarea lor în funcționalitatea ovarelor, formează ciclul hipofizar-ovarian, care determină reglarea ciclului menstrual. Creșterea și dezvoltarea foliculelor și secreția estrogenilor sunt stimulate de FSH, însă pentru producerea lor adecvată este necesar LH. Creșterea nivelului de estrogeni în timpul ovulației inhibă FSH și stimulează LH, care participă la formarea corpului galben. La rândul său, progesteronul format, inhibă secreția LH. Menstruația survine atunci, când nivelul FSH și LH scade.

Secreția FSH și LH depinde nu doar de faza ciclului menstrual, dar și de vârsta femeii. În menopauză are loc creșterea de 5 ori și mai mult a secreției gonadotropinelor în hipofiză, deoarece lipsește componenta periferică (steroidă) inhibitorie. În testicule LH stimulează secreția testosteronului. FSH nu influențează sinteza androgenilor, dar este necesar procesului de spermatogeneză.

Particularitățile metabolismului gonadotropinelor la pacienți cu patologia ficatului.

Determinarea gonadotropinei corionice se folosește pe larg în practica ginecologică pentru diagnosticarea tumorilor gestaționale trofoblastice [9; 16; 21]. În tumorile de diversă localizare (testicule, stomac), cancer hepatic primar s-a determinat creșterea secreției ectopice de GTC [13; 20; 23]. Cercetarea GTC la bărbați cu patologia ficatului a indicat prezența disfuncției testiculare, scăderea concentrației de testosteron, dependent de GTC. Aceste schimbări au corelat cu expresivitatea modificărilor testelor funcționale hepatice [12]. În bolile cronice ale ficatului și în insuficiența renală, s-a înregistrat dereglarea metabolismului gonadotropinei corionice, introduse din exterior [18]. Însă, la femeile cu hepatită cronică virală B, indiferent de prezența sau absența HBsAg, boala hepatică nu a influențat caracterul fertilizării sub acțiunea GTC exogene [6].

În opinia unor cercetători, persistența de durată a

concentrațiilor scăzute de GTC necesită monitorizare în dinamică, deoarece aceasta poate fi expresia unor boli trofoblastice gestaționale [11]. Cele menționate anterior, subliniază rolul important al GTC în reglarea funcțiilor reproductive atât la femei, cât și la bărbați, la diagnosticarea tumorilor organelor reproductive și cu altă localizare. De asemenea, este semnificativ rolul GTC și al dereglărilor metabolismului acestui hormon la bolnavii cu patologie hepatică și renală.

Actualmente, metabolismul hormonilor gonadotropi FSH și LH este studiat insuficient. A fost stabilit, că ambii hormoni circulă în sânge timp îndelungat și se distribuie în ser neuniform: FSH se concentrează în fracțiile a_1 și b_2 globulinice, iar LH - în fracțiile albuminei și b_2 globulinelor.

Toate gonadotropinele produse în organism se elimină cu urina, iar concentrația lor în sânge este mare. Probabil că hormonii menționați se inactivează în ficat. În cazurile de acțiune toxică a pesticidelor asupra ficatului a fost demonstrată scăderea semnificației nivelului FSH [3; 14; 19].

Activitatea secretorie a celulelor producătoare de hormoni depinde de sensibilitatea lor individuală față de peptidele hipotalamice (releasing-factoris), dar și de starea funcțională a ficatului. Selectivitatea înaltă prin care hipofiza secretă hormonilor este determinată de complexitatea semnalelor neuro-umorale și se realizează în condițiile funcționării adecvate a sistemelor enzimatică ale ficatului. Hormonii sintetizați de glandele-țintă endocrine participă la reglarea sintezei hormonilor tropi prin mecanisme feed-back. Această legătură poate avea punct de conexiune, situat în hipofiză sau la nivelul hipotalamusului și poate fi dereglată în patologia hepatică [27, c. 60-71.].

Concluzii:

1. Diferențele de structură a subunităților β ale hormonilor gonadotropi determină particularitățile lor funcționale.

2. Acțiunea hormonilor gonadotropi se realizează cu participarea receptorilor celulari specifici ai organelor-țintă și ale enzimei adenilatciclaza. Complexul AMPc-receptor activează procesele de fosforilare intracelulară.

3. FSH și LH au acțiune sinergică, participând la funcția reproductivă la femei și la bărbați.

4. La femei, FSH stimulează secreția de estrogeni, ce contribuie la creșterea și dezvoltarea foliculelor în ovare. Acest proces se produce cu participarea obligatorie a LH, sub acțiunea căruia se dezvoltă corpul galben.

5. La bărbați, LH stimulează secreția testosteronului în testicule. FSH nu influențează sinteza androgenilor, dar este necesar pentru spermatogeneză.

6. La bărbați cu maladii ale ficatului scăderea

concentrației de testosteron, dependentă de GTC și corelează cu expresivitatea modificărilor testelor funcționale hepatice. În bolile cronice ale ficatului s-a înregistrat dereglarea metabolismului gonadotropinei corionice.

7. În metabolismul hormonilor gonadotropi, posibil, participă ficatul.

Bibliografie

- Berger P., Gruschwitz M., Spoettl G., Dirnhof S., Madersbacher S., Gerth R., Merz W.E., Plas E., Sampsona N. *Human chorionic gonadotropin (hCG) in the male reproductive tract*. Molecular and Cellular Endocrinology, 260–262, 2007; p. 190–196.
- Billieux M.H., Petignat P., Anguenot J.L., Campana A., Bischof P. *Early and late half-life of human chorionic gonadotropin as a predictor of persistent trophoblast after laparoscopic conservative surgery for tubal pregnancy*, 2003 Jun; 82(6), p. 550–555.
- Bretveld R.W., Thomas C.M.G., Scheepers P.T.J., Zielhuis G. A., Roeleveld N. *Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted?* Reprod Biol Endocrinol, 2006; 4, p. 30–44. <http://www.rbej.com/content/4/1/30>.
- Buckner CL, Wilson L, Papadea CN. *An unusual cause of elevated serum total beta-hCG*. Ann Clin Lab Sci, 2007, Spring; 37(2), p. 186–191.
- Chakraborty C, Gleeson LM, McKinnon T, Lala PK. *Regulation of human trophoblast migration and invasiveness*. Can J Physiol Pharmacol, 2002; 80, p. 116.
- Chen L, Zhao H, Yang X, Gao JY, Cheng J. *HBsAg-negative hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma*. Discov Med, 2014 Oct; 18(99), p. 189–93.
- Cole L.A. *Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites*. Clin Chem, 1997 Dec; 43(12), p. 2233–2243. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9439438>.
- Cole L.A., Butler S.A. *Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and human chorionic gonadotropin free beta-subunit: tumor markers and tumor promoters*. J Reprod Med, 2008 Jul; 53(7), p. 499–512.
- Cole L.A., Khanlian S.A., Muller C.Y. *Normal production of human chorionic gonadotropin in perimenopausal and menopausal women and after oophorectomy*. Int J Gynecol Cancer, 2009, Dec; 19(9), p. 1556–1559. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19994471>.
- Cole L.A., Khanlian S.A., Muller C.Y. *Detection of perimenopause or postmenopause human chorionic gonadotropin: an unnecessary source of alarm*. Am J Obstet Gynecol, 2008, Mar; 198(3), p. 275.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.034. <http://www.ajog.org/article/S0002-9378%2807%2901178-7/pdf>.
- Cole L.A., Khanlian S.A., Sutton J.M. et al. *Hyperglycosylated hCG (invasive trophoblast antigen, ITA) a key antigen for early pregnancy detection*. Clin Biochem, 2003; 36, p. 647–655. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912003001085>
- Derbent A.U., Yanik F.F., Simavli S. et al. *First trimester maternal serum PAPP-A and free β -HCG levels in hyperemesis gravidarum*. Prenat Diagn. 2011 May; 31(5), p. 450–3. doi: 10.1002/pd.2715. Epub 2011 Feb 28.
- Ito H, Tahara E. *Human chorionic gonadotropin in human gastric carcinoma. A retrospective immunohistochemical study*. Acta Pathol Jpn, 1983 Mar; 33(2), p. 287–296.
- Khadiga S. Ibrahim Nagat M. Amer, Eman M. El Tahlawy, Heba M. Abd Allah *Reproductive outcome, hormone levels and liver enzymes in agricultural female workers*. Journal of Advanced Research Volume 2, Issue 2, April 2011; p.185–189.
- Klee G.G. *Interferences in hormone immunoassays*. Clin Lab Med, 2004; 24, p. 1–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15157554>.
- Muller C.Y., Cole L.A. *The quagmire of hCG and hCG testing in gynecologic oncology*. Gynecol Oncol. 2009 Mar; 112(3), p. 663–672. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.09.030. Epub 2008 Nov 12.
- Parrott A.M., Sriram G., Liu Y., Mathews M.B. *Expression of type II chorionic gonadotropin genes supports a role in the male reproductive system*. Mol Cell Biol, 2011 Jan; 31(2), p. 287–299. doi: 10.1128/MCB.00603-10. Epub 2010 Nov 15.
- Pimstone B., Epstein S., Hamilton S.M., LeRoith D., Hendricks S. *Metabolic clearance and plasma half disappearance time of exogenous gonadotropin releasing hormone in normal subjects and in patients with liver disease and chronic renal failure*. J Clin Endocrinol Metab, 1977 Feb; 44(2), p. 356–360.
- Recio R., Ocampo-Gómez G., Morán-Martínez J. et al. *Pesticide exposure alters follicle-stimulating hormone levels in Mexican agricultural workers*. Environ Health Perspect. 2005 Sep; 113(9), p. 1160–1163. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1280395/>.
- Sano M., Inamoto Y., Nagamine D., et al. *Ovarian and hepatic metastases of gastric carcinoma associated with high serum levels of human chorionic gonadotropin (hCG), alpha-fetoprotein (AFP), and carcinoembryonic antigen (CEA): a case report*. Intern Med, 1992, Feb; 31(2), p. 260–264. PMID: 1376179 [PubMed - indexed for MEDLINE] [Free Article](#).
- Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. *Gestational trophoblastic disease*. Lancet, 2010; 376, p. 717–729 http://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=sr&user=ElcVlZUAAAAJ&cstart=80&sort-by=pubdate&citation_for_view=ElcVlZUAAAAJ:d1gk-VwhDpl0C.
- Staros E. *Human chorionic gonadotropin (hCG)*. Medscape. 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/2089158-overview>. Accessed 18 March 2014.
- Sturgeon C.M., Duffy M.J., Stenman U.H. et al. *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Clinical Practice: Testicular, prostate, colorectal, breast and ovarian cancer*. Clin Chem 2008; 54, p. e11–79 <http://edqas.org/publications/>.
- Sutton-Riley J.M., Khanlian S.A. et al. *A single serum test for measuring early pregnancy outcome with*

high predictive value. Clin Biochem, 2006, Jul; 39(7), p. 682-687.

25. Yoshimoto Y., Wolfsen A.R., Odell W.D. *Human chorionic gonadotropin-like substance in nonendocrine tissues of normal subjects. Science*, 1977, Aug 5; 197(4303), p. 575-577.

26. Карлсон Харолд. Нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы. Болезни аденогипофиза. В книге Эндокринология под ред. Н.Лавин. М.: 1999;

c. 57-59 <http://www.medicum.nnov.ru/doctor/library/endocrinology/Lavin/6.php>.

27. Логинов А.С., Высоцкая Р., Ткаченко Е.В. Некоторые гормональные и метаболические при хронических заболеваниях печени. В книге Болезни гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. (сборник научных трудов ЦНИИГ) под ред. А.С. Логинова, М.: 1984, 126 с.

MODALITĂȚI DE EVALUARE A CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR CU SUFERINȚE CRONICE HEPATICE (Revista literaturii)

Eugeniu Darii – doctorand,

Catedra de chirurgie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 069143363, dariieugeniu@yahoo.com

Rezumat

Evaluarea calității vieții (CV) a devenit un element de actualitate al cercetărilor cu privire la boala hepatică cronică (BHC). Multiplele probleme, legate direct de prezența BHC, dar și de tratamentul hepatotrop sindromal, antiviral și/sau chirurgical asociat presupun trecerea pacienților hepatici prin diverse statusuri fiziopatologice distincte care pot crește sau micșora riscul de morbiditate și mortalitate, ameliora sau deteriora CV. Articolul realizează o sintetică trecere în revistă a datelor din literatură referitoare la metodele de evaluare a calității vieții la pacienți cu suferințe cronice hepatice.

Cuvinte-cheie: boala hepatică cronică, calitatea vieții, intervenție terapeutică

Summary. Methods for assessing the quality of patients with chronic liver (Literature Review)

The evaluation of the quality of life (QL) has become a topical element of researches on chronic liver disease (CLD). The multiple problems, related directly to the presence of CLD and to the hepatotrope syndromic treatment, antiviral and / or associated surgical, assumes the pass of the hepatic patients through various distinct pathophysiological statuses that may increase or decrease the risk of morbidity and mortality, improve or damage the QL. The article provides a summary review of the literature data, on the methods of evaluation of the quality of life at the patients with chronic liver suffering.

Key words: chronic liver disease, quality of life, therapeutic intervention

Резюме. Возможности оценки качества жизни больных с хроническим гепатитом и циррозом печени (Обзор литературы)

Оценка качества жизни (КЖ) является актуальным элементом исследований. Многочисленные проблемы, непосредственно связанные с болезнью печени, а также с проведенной этим больным синдромальной и противовирусной терапией, приводят к различным патофизиологическим состояниям, которые могут увеличить или уменьшить риск заболеваемости и смертности, улучшить или ухудшить КЖ. В статье приводится краткий обзор литературных данных, о методах оценки качества жизни у больных с хроническим заболеванием печени.

Ключевые слова: хроническим заболеванием печени, качества жизни, терапевтическое вмешательство

Introducere. Pentru Moldova, ca de altfel pentru toate țările europene, boala hepatică cronică, care reunește hepatitele cronice și ciroza hepatică, constituie o importantă problemă publică, cu impact major asupra prognosticului vital [8,10,12,16]. Importanța acestei probleme este dată atât de numărul mare de bolnavi aflați în această situație, de suferința hepatică cronică, cu durată de luni, ani, sau zeci de ani, de implicații sociale comunitare, familiale care rezultă din acest context, cât și din problemele economice ridica-

te de îngrijirea acestor pacienți [9, 13, 16, 34, 47]. De remarcat că în regiunea OMS pentru Europa, mortalitatea prin ciroză hepatică plasează R. Moldova cu 116 decese la 100.000 locuitori pe primul loc [2, 3, 10, 12]. Este cunoscut că pacienții diagnosticați cu ciroză hepatică trăiesc un profund disconfort individual, care se reflectă mai ales asupra calității vieții [3, 5, 15, 33, 40], constatare care sugerează necesitatea unui studiu complex al impactului bolii și a tratamentului acesteia asupra tuturor aspectelor vieții. Literatura

de specialitate [4, 8, 14, 17, 28, 37, 44] oferă date care sprijină un model multifactorial de depreciere a CV în boala hepatică avansată acești factori fiind severitatea BHC, prezența ascitei, encefalopatiei și a comorbidităților. Din aceste considerente analizele consacrate calității vieții sunt deosebit de utile pentru practica medicală, în evaluarea efectelor fizice, psihice și sociale ale îmbolnăvirilor și tratamentelor medicale asupra vieții; în analiza efectelor tratamentelor sau bolii, din punctul de vedere al pacientului, precum și în determinarea nevoilor pacientului de suport psihic, fizic și social pe durata îmbolnăvirii. Pacienții diagnosticați cu boală hepatică cronică, datorită cronicizării și agravării evolutive a simptomatologiei, au nevoi speciale, care exercită o influență profundă asupra bunăstării subiective. Folosirea instrumentelor pentru evaluarea calității vieții pacienților ajută personalul medical să aleagă între diferite tratamente alternative, să informeze pacienții asupra efectelor posibile ale diferitelor proceduri medicale, să monitorizeze progresul tratamentelor aplicate, din punct de vedere al pacientului și, în fine, permite personalului medical să proiecteze pachete de îngrijiri medicale eficiente și eficiente [20, 21, 22, 42, 45]. Din ce în ce mai mult, în ultimii 20 de ani, se pune accent pe îmbunătățirea calității vieții pacienților cu boli cronice, în elaborarea strategiilor terapeutice și chirurgicale ținându-se seama nu numai de ameliorarea sau dispariția simptomelor caracteristice bolii, ci și de percepțiile subiective legate de boală, sentimentele de bunăstare, respectiv gradul de satisfacție a pacienților [1, 5, 20, 22, 34, 46]. Terapia modernă aplicată hepatopatiilor cronice cuprinde un complex de metode farmacoterapeutice, endoscopice și chirurgicale de necesitate vitală, cu rezultate variabile, înregistrându-se treceri de la o formă la alta, dar și forme nonresponsive, cu evoluție clinică complicată [3, 4, 12, 18, 23, 24, 34, 35]. În contextul afecțiunilor hepatice, este cunoscut că cea mai bună abordare a acestor pacienți este una multidisciplinară de la diagnostic, până la deces. Apreciem că un tratament revoluționar, așa cum este terapia antivirală și transplantul hepatic, are un impact potențial pozitiv asupra calității vieții [4, 23, 47]. Se știe însă, că extinderea indicațiilor acestui tratament trebuie făcută cu mare precauție deoarece atât prezența patologiei hepatice cronice, cât și intervenția anestezico-chirurgicală pot exercita un impact major asupra calității vieții pacienților, afectând latura fizică și cea psihică a bolnavului [30, 34, 38, 39]. În acest sens sarcina specialistului nu este doar aceea de a identifica terapia adecvată pacientului, ci și de a sprijini în managementul „social” al bolii [17, 20, 24].

Domenii, criteriile și chestionare pentru evaluarea calității vieții la pacienții cu BHC.

În literatura de specialitate [1, 20, 22, 27, 41, 48] se citează că contribuția măsurării CV în elaborarea deciziei clinice terapeutice rămâne un subiect de cercetare interdisciplinară (medical, psihologică, social, socio-economică etc.). Criteriile de evaluare a CV legate de sănătate sunt ilucidate în tabelul 1.

Tabelul 1

Criteriile de evaluare a CV legate de sănătate

Criteriile de evaluare a calității vieții legate de sănătate	
Starea fizică	Autonomie, capacități fizice
Senzații somatice	Simptome, consecințe ale traumatismelor sau ale tratamentelor
Starea psihologică	Emotivitate, anxietate, depresie
Statut social	Relații sociale și raportul cu mediul familial, amical, profesional

În contextul practic se presupune că evaluarea CV trebuie să fie globală și să cuprindă mai multe domenii: simptomele așa cum sunt percepute și raportate de pacient, funcția fizică, activitatea profesională și casnică, interacțiunile sociale, starea psihologică, efectele secundare ale tratamentului și percepția bolii de către bolnav [17, 20, 21, 30]. Pentru validarea succesului terapeutic se aduc argumente care impun o evaluare cât mai complexă, necesară identificării parametrilor clinici, paraclinici și funcționali, importanți în urmărirea efectelor tratamentului și, indicatorilor utili în monitorizarea individuală a prognosticului pacienților cirofici operați [36, 42, 43, 46]. Cuantificarea calității vieții a devenit un element de actualitate al cercetărilor, scopul acestora fiind evaluarea într-o manieră standardizată și obiectivă a impactului bolii asupra activităților zilnice ale pacientului, asupra sănătății și a “stării de bine” [20, 21, 22, 41, 49, 50]. Astfel, în R. Moldova, în premieră, în baza unui studiu multiplanic și în temeiul unor parametri de evaluare a dimensiunilor somatică, psihoafectivă, sociofamilială a fost evaluată calitatea vieții și gradul de adaptare a organismului în funcție de procedeul chirurgical aplicat pacienților cu pancreatită cronică calculoasă [14]. Una dintre cele mai importante probleme este identificarea nevoilor speciale ale acestor bolnavi prin metoda autoevaluării calității vieții sub impactul patologiei cronice, prin autoevaluarea capacității de autoservire și autogospodărire, precum și identificarea restricțiilor impuse de sănătatea fizică și stările psiho-afective generate de boala cronică asupra vieții sociale [11, 17, 20, 27, 31, 39]. S-au făcut sau sunt în curs de cercetare studii internaționale privind calitatea vieții la bolnavii oncologici (tabelul

2), cardiovasculari, neurologici, la cei cu pancreatită cronică [17], cu suferințe psihice, rezultatele studiilor fiind promovate în practica medicală curentă, având ca rezultat îmbunătățirea evidentă a CV acestor categorii de pacienți [1, 25, 36, 39, 49, 50].

Tabelul 2

Indicele de performanță Karnofsky

100%	Capabil de activitate cotidiană normală și de muncă (nu necesită asistență)
70%	Incapabil de muncă, dar în stare să trăiască acasă satisfăcându-și cele mai multe nevoi personale (necesită ajutor limitat)
40%	Incapabil de autoîngrijire. Starea se deteriorează rapid (necesită instituționalizare sau opțiune echivalentă)
0%	Deces

Analiza indicatorilor calității vieții pacienților cirofici chirurgical asistați pentru diverse complicații ale hipertensiunii portale a atestat un nivel inițial mic al parametrilor și indicatorilor statului fizic și emoțional al acestor pacienți comparativ cu lotul control [3]. Prin acumularea de date s-a evidențiat faptul că cu cât este mai lungă anamneza bolii hepatice, cu atât calitatea vieții pacientului devine mai proastă. În raport de acest scor, hepatopatiile cornice sunt clasificate în funcție de tulburările funcționale cuantificând partea cea mai “subiectivă” a stării fizice a pacientului hepatic aflat postoperator la diferite etape [2, 3]. Analiza calității vieții pacienților cirofici tratați chirurgical a arătat că indicele Karnofsky este statistic semnificativ ($p < 0,05$) la toate etapele de observație a bolnavilor. Analiza realizată în lotul chirurgical a demonstrat că nivelul calității vieții acestor pacienți este în majoritatea cazurilor de tipul B (de la 68,9% până 60,1%). În raport de acest scor majoritatea pacienților și-au păstrat capacitatea de muncă, activitatea fizică și un nivel înalt de autodeservire. Prin acumularea de date științifice referitoare la dificultățile de încadrare clinică s-a constatat că problema alegerii chestionarului optim pentru aprecierea CV își păstrează actualitatea [48]. Un obiectiv major urmărit este ca chestionarele de măsurare a calității vieții, pentru a fi utile, trebuie să întrunească un minim de proprietăți psihometrice: fiabilitatea validitate, sensibilitate la schimbare și adecvare.

Toate instrumentele standardizate pornesc de la ideea că sănătatea este un termen multidimensional, pentru care sursa de informații este pacientul [1, 11, 45]. Aceste instrumente se înscriu în două categorii, generice și specifice, care prezintă fie scoruri separate pentru diferite arii de evaluare, fie un index general care sumarizează toate aspectele vizate ale sănătății [20, 41, 44]:

- **generice** - se referă la parametri globali și sunt aplicabile la majoritatea bolilor;
- **specifice** - sunt dedicate unei anumite boli sau unui grup de boli și evaluează efectele pe care le au acestea asupra calității vieții.

Actualmente se folosesc peste 400 chestionare generice și specifice. Pentru clarificarea metodologiei s-au făcut eforturi uriașe de formulare a unei definiții operaționale universale [10, 20, 27], care să fie acceptată de o mare parte dintre cercetători. Chestionarele Short Form.36 (SF.36), Nottingham Health Profile (NHP) și Sickness Impact Profile (SIP) prezentate în tabelul 3 sunt instrumentele generice dintre cele mai utilizate în practica clinică sau în scop de cercetare [22]. De remarcat, că instrumentele generice prezentate în tabelul 3 se aplică la mai multe grupuri de subiecți, pentru evaluarea tuturor tipurilor de patologii sau afecțiuni și sunt aplicabile în orice unitate medicală [20, 36, 41]. Aceste instrumente cuprind numeroase scale de evaluare a calității vieții, investighează diferite domenii prin evaluarea nevoilor de bază, acordă o atenție deosebită problemelor specifice [20]. Cel mai folosit instrument general pentru evaluarea CV este SF-36, realizat pentru a fi aplicabil unei varietăți mari de condiții și util pentru monitorizarea pacienților cu condiții patologice unice sau multiple și pentru a compara statusul lor cu cel al populației generale [45]. Avantajele acestui chestionar constau în abordarea unor domenii largi de evaluare și a timpului scurt de completare, justificând astfel utilizarea acestuia în studii clinice sau în practica medicală.

Alături de aspectele legate de statusul fizic, durere, vitalitate, componentele sociale și emoționale și sănătatea pacientului, SF-36 cuprinde și două importante scoruri: scala componentei fizice și mentale. Preocupările privind îmbunătățirea CV pacienților hepatici sunt din ce în ce mai numeroase, mai ales în cazul terapiei hepatitelor cronice și cirozei hepatice, debilitante și care generează costuri mari în comunitate. Pentru clinicieni, scopul evaluării calității vieții la pacienții cu BHC constă în evaluarea efectelor terapiei asupra simptomatologiei și identificarea impactului negativ al bolii asupra activităților zilnice [44,48]. Din aceste considerente în încercare de a cuantifica impactul cirozei hepatice și complicațiilor ei asupra calității vieții pacientului, cercetătorii [27,31,41] au introdus un număr de instrumente specifice, încă insuficient validate.

S-au efectuat o serie de studii care au încercat să stabilească fidelitate, validitate și sensibilitate instrumentelor în aprecierea calității vieții. În tabelul 4 prezentăm o listă a câtorva dintre chestionarele specifice de evaluare a calității vieții pacienților cu BHC: chestionarul calității vieții în hepatite (HOLQ), Ches-

Tabelul 3

Chestionarele generice de evaluare a calității vieții pacienților cu BHC

Instrumen- te	Format	Structură	Scoruri	Pro	Contra
SF-36	36 iteme Likert	2 scoruri generale: Compo- nența Fizică și Compo- nența Mentală 8 scoruri ale domeniilor: Funcționare Fizică, Rolul fizic, durere, stare gene- rală de sănătate, vitalita- te, funcționare socială, rol emoțional, sănătate mentală	* Toate domeniile și scorurile gene- rale exprimate ca și T scoruri, unde 50 egalează media scorurilor norma- tive US și 10 ega- lează cu devierea normală standard * Scorurile mai mari corespund la un HRQOL mai mare	*Cea mai folosită mă- sură generică *Multiple versiuni în limbi străine *Permite comparații cu alte boli *Scoruri de utilitate pot fi derivate folosind SF-6D *Înscris după norma de bază *Disponibilitatea for- melor mai scurte (SF-8 and SF-12)	*Taxă de licență de plătit pentru a utiliza algo- ritmi de notare *Normele US folosite pot fi diferite de date- le normative de la alte populații
SIP	136 iteme dihoto- mice	12 domenii în 3 dimensi- uni: 1. Categoriile indepen- dente: somn și odihnă, nutriție, lucru, organi- zarea de acasă, recreere și distracție. 2. Dimen- siunea fizică: deplasare, mobilitate, îngrijirea corpului și mișcare. 3. Dimensiunea psihosocia- lă: interacțiunea socială, comportament în stare de alertă, comportament emoțional, comunicare 1 scor general (pe o scară de la 0 la 100)	Toate domeniile și scorul general exprimat pe o sca- ră de la 0 la 100. Scorurile mai mari corespund la o mai mare deterio- rare a HRQOL	*Utilizare vastă *Permite comparații cu alte boli	*Poate fi împo- vărător pentru respondenți *Taxă de licență de plătit pentru a utiliza algo- ritmi de notare *Nu sunt autori- zate traducerile pentru limbi străine
NHP	45 iteme dihoto- mice	6 domenii: nivelul de energie, durere, reacție emoțională, somn, izola- re socială, abilități fizice; 7 aspecte ale vieții sunt afectate: ocupații, lucru în casă, viața în casă, via- ța socială, viața sexuală, hobby-uri, vacanțe	*Scorurile dome- niilor exprimate pe o scară de la 0 la 100. Scorurile mai mari cores- pund la o deterio- rare mai mare a HRQOL *Aspecte afectate ale vieții: răspun- suri da/nu	*Nicio taxă de licență *Completare rapidă *Versiuni valide în lim- bi străine	*Mai puțin utilizat în cazul bolilor de ficat decât în cazul instrumentelor generice

tionarul bolilor hepatice cronice (CLDQ), chestiona-
rul calității vieții afecțiunilor hepatice (LDOOL), și
simptomele afecțiunilor hepatice 2.0 (LDsi 2.0), uti-
lizate în practica clinică sau în scop de cercetare [22].

Asistăm, după cum se vede din tabelul 4, la o pre-
ocupare în creștere privind această temă și la eforturi
din ce în ce mai mari de definire a conceptului și de
standardizare a evaluării calității vieții [21, 22, 42, 48,
49, 50]. Toate sistemele de scor au, în mod inevitabil,
puncte tari și puncte slabe (limite). Mulți experți, da-
torită lacunelor metodologice legate de validarea tes-
telor, recomandă de a folosi instrumente specifice ca-
lității vieții bolii hepatice în conexiune cu instrumen-
tele generice [21,22]. Numeroase studii au subliniat

că aplicarea chestionarului LDQOL 1.0 a demonstrat
utilitatea sa în managementul BHC [10, 25, 28]. Deși
există mai multe studii publicate folosind calitatea
vieții, serios trebuie luată în considerare la utiliza-
rea scurt formular versiunea SF-LDQOL, de măsură
a CV în studiile de ciroză, deoarece acestea par să
furnizeze o mai mare receptivitate la schimbările ob-
servate în mai multe cercetări [21,22]. În prezent se
acceptă ideea ca combinația unei măsuri generice (de
exemplu, SF-36 sau SIP), cu măsură specifică în boala
cronică hepatică (de exemplu, LDQOL sau CLDQ)
asigură o abordare mai bună a pacientului cu boală
hepatică cronică [10, 25, 28]. Aceste instrumente pot
fi utile în evaluarea efectelor terapiei asupra simpto-

Tabelul 4

Chestionarele specifice de evaluare a calității vieții pacienților cu BHC

Instrumente	Format	Structură	Scoruri	Pro	Contra
CLDQ	29 Iteme Likert	6 domenii: simptome abdominale, oboseală, simptome sistematice, activitate, funcționare emoțională, griji 1 scor general	Domenii și scoruri generale exprimate pe o scară de la 1 la 7. Scorurile mai mari corespund la un mai mare HRQOL	Notare simplă	Poate să nu fie destul de sensibil ca să capteze micile variații în HRQOL
LDQOL	75 Iteme Likert + Iteme SF-36	12 domenii hepatice specifice: simptome, efectele activităților a vieții de zi cu zi, de concentrare, de memorie, a funcției sexuale, probleme sexuale, somn, singurătate, lipsa de speranță, calitate de interacțiune socială, pericol asupra sănătății și stigmatizarea auto-percepută de boli de ficat	Toate domeniile înscrise pe o scară de la 0 la 100. Scorurile superioare corespund la un HRQOL mai bun	Poate fi mai sensibil decât CLDQ	Publicații în versiunea engleză sunt limitate
SF-LDQOL	36 Iteme Likert + Iteme SF-36	9 domenii: simptome, efecte ale bolii de ficat, de memorie/ concentrare, somn, lipsa de speranță, primejdie, singurătate, stigmatizarea bolii de ficat și probleme sexuale 1 scor general	Toate domeniile înscrise pe o scară de la 0 la 100. Scorurile superioare corespund la un HRQOL mai bun	Poate fi mai sensibil decât CLDQ (de exemplu, răspunsurile pentru MELD)	Publicații limitate
LDSI	18 Iteme Likert	9 iteme de severitate a simptomelor: mâncărime, dureri articulare, dureri abdominale, somnolență în timpul zilei, griji referitoare la situația familială, scăderea poftei de mâncare, depresie, frica de complicații, icter 9 iteme de împiedicare a simptomelor	Iteme de severitate a simptomelor pe o scară de la 1 la 5. Scorurile mai mari corespund la o severitate mai mare a simptomelor. Iteme de împiedicare a simptomelor măsurate pe o scară de la 0 la 10. Scorurile mai mari corespund la un impact mai mare asupra activităților zilnice.		*Publicații limitate *Valid numai în Olanda

matologiei și identificarea impactului negativ al bolii asupra activităților zilnice [7]. Deși calitatea vieții pacienților cu BHC preocupă în cel mai înalt grad clinicienii implicați în acest domeniu, puține studii și-au propus să evalueze în ce măsură noile strategii terapeutice, diferitele compartimente de îngrijire medico-chirurgicală se reflectă în percepția acestor pacienți asupra calității vieții [1, 15, 42].

În chirurgie, conceptul de calitate a vieții a fost considerat dintotdeauna foarte important, fiind privit chiar ca o parte componentă a sănătății individului [15, 23, 42]. Experiența acumulată [33, 35, 41, 46] vine să sublinieze importanța acestor instrumente, însă este interesant de remarcat că rezultatele cercetărilor sunt extrem de heterogene, unele fiind efectuate cu ajutorul chestionarelor generice, altele cu

cele specifice, în episoade diferite de evoluție a BHC, pe loturi relativ mici, astfel că este greu să se tragă concluzii clare privind nivelul calității vieții pacienților examinați. Deci există o nevoie semnificativă, pentru a explora impactul tratamentului hepatotrop sindromal, medicației antivirale și diverselor gesturi chirurgicale adresate complicațiilor evolutive BHC. În literatura națională nu am regăsit nici o comunicare cu această temă.

Sumativ, importanța utilizării chestionarelor în practica clinică a medicului specialist constă în oferirea unei imagini cât mai complexe asupra calității vieții pacientului cu BHC, venind în completarea celorlalte metode de evaluare a acestei patologii.

Din cele aduse în actualitate reiese că la ora actuală referitor la evaluarea calității vieții (CV) bolnavi-

lor cirofici, în general, și a celor chirurgicale asistați pentru diverse complicații evolutive hipertensiuni portale, în special, nu există încă un consens privind dimensiunile și indicatorii calității vieții și nici dovezi clare privind eficacitatea tratamentelor actuale din această perspectivă dar eforturile actuale ale cercetătorilor sunt orientate către elucidarea acestor aspecte.

Referitor la modalitatea de apreciere a CV pacienților cirofici există multiple întrebări care necesită rezolvare. În pofida prezenței multiplelor scoruri generice și specifice pentru cuantificarea CV pacienților hepatici, nici unul dintre acestea nu are statutul de etalon, majoritatea sunt încă insuficient validate. Probabil că în viitor aceste instrumente vor deveni din ce în ce mai sofisticate și rafinate, iar pe de altă parte, mai simplu de utilizat.

Nu lipsită de importanță, este traducerea instrumentelor de măsurat CV și validarea acestora pe populația autohtonă.

Bibliografie

- Adina Karner –Huțuleac. *Aspecte etice ale cercetării calității vieții pacienților cronici*// Revista Română de Bioetică 2013. V. 11. Nr 1. P. 79 - 82.
- Cazacov V. *Considerații clinico-morfologice și terapeutice în splenopatia portală*. - Chișinău, 2012; - 133 p.
- Cazacov V. *Impactul chirurgical asupra raportului morfo-funcțional al splenopatiei portale cu component autoimun secundar hipertensiunii portale*. // Rezumat teză de doctorat. Chișinău, 2013; P. 3 -50.
- Constantinescu R., Vicol MC. *Tratamentul antiviral în hepatitele B și C – mai mult decât un demers terapeutic*.//Revista Română de Bioetică, 2009; V. 7, Nr. 3, P.65-68.
- Corneci D. *Managementul perioperator al păcienuțului cu insuficiență hepatică*. //Actualități în ATI și medicina de urgență, Timișoara, 2005; P. 54 -58.
- Cotârla L. *Posibilitățile de optimizare a calității vieții la bolnavi renali, dializați cronic*. // Rezumat teză de doctorat. Sibiu, 2009. 22 p.
- Diaconu C.G. *Anchetă asupra autoevaluării calității vieții pacienților cu insuficiența renală conică în stadiu de dializă*. // AMT, V. II. № 4, 2010.P. 99-103.
- Dumbravă V-T. *Hepatologie. Ghid practic național*. Chișinău, 2005.
- Dumbrava V., Romanciuc I., Țurcan S. *Tulburările funcționale gastrointestinale. Criteriile de la Roma III* // Arta Medica 2007. № 2 (23), P.30-34.
- O.M.S., - *Les buts de la Santé pour tous. La politique de santé de l'Europe*. // Version actualisée. Copenhague, 1991.
- Grozăvescu R. *Dimensiunile și indicatorii calității vieții copiilor și adolescenților cu psihoză*. // Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România, SNPCAR. 2009. V. 12. № 4, P.26-40.
- Hotărârea Guvernului Republicii Moldova Nr. 90 din 13.02.2012 privind aprobarea Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016 // publicat: 17.02.2012 în Monitorul Oficial Nr. 34-37 art. №. 11.
- Hotineanu V., Cazacov V., Anghelici Gh., Dumbrava V.T. // *Hipertensiunea portală la adulți. Protocol clinic național*. Chișinău, 2009. 36 p.
- Hotineanu V., Cazac A., Neamțu C.. *Evaluarea calității vieții și a gradului de adaptare a pacienților operați pentru pancreatită cronică calculoasă*. // Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2005; V. 2. P. 57-63.
- Hotineanu V., Cazacov V., Dumbrava V., Moscalu Iu. *Hipersplenismul portal –atitudine terapeutică în Clinica I Chirurgie* // Arta Medica, 2007 ; № 4(25), P. 68-69.
- Hotineanu V., Cazacov V., Gasnaș V. *Sindromul hipertensiunii portale. Recomandări practice* // Chișinău, 2002, 32 p.
- Hsu P. C. *Health Utilities and Psychometric Quality of Life in Patients With Early- and Late-Stage Hepatitis C Virus Infection* // P. C. Hsu, C. A. Federico, M. Krajden, E. M. Yoshida // J. Gastroenterol. Hepatol. 2011; 16 : 1440-46.
- Iovanescu L.C., Zaharie S.I., Biciusa V., și alții. *Implicațiile terapeutice ale unor stări patologice asociate cirozei hepatice* // Craiova Medicală 2007. №. 2. V.9. P.89-95.
- Lencu M. *Tratamentul hepatitei și cirozei hepatice virale A și B: mijloace terapeutice, criteria de eligibilitate și urmărire* // Clujul Medical 2010;V. LXXXIII. -Supliment, P. 8-12.
- Lupu I. *Calitatea vieții în sănătate, definiții și instrumente de evaluare* // Calitatea Vieții 2006. XVII (1-2): 73-91.
- Mucci S, Citero V., Gonzalez A. *Adaptação cultural do Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) para população brasileira* // Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2010. 26(1):199-205.
- Orr G.O., Homer T., Newton J. *Health related quality of life in people with advanced chronic liver disease* // Jurnal of Hepatology 2014. V.61. P. 1158-1165.
- Popescu I., Tulbure D., Ionescu M. *Transplantul hepatic - consideratii asupra a 8 cazuri operate în anul 2000* // Chirurgia (Bucur.), 2001; 96:453.
- Rodger A.J., Jolley D., Thompson S.C., et al. *The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life* // Hepatology 1999; 30: 1299 – 1301.
- Schulz KH, Kroencke S, Ewers H. *The factorial structure of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)* // Qual Life Res 2008; 17: 575-584.
- Solomon L. *Impactul cirozei hepatice asupra sănătății populației Republicii Moldova* // Teza de doctorat. Chișinău, 2014. 152 p.
- Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL. *Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires* // J Clin Epidemiol 2007; 60: 34-42.
- Foster G.R. *Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C* // Journal of viral hepatitis. 2009; 16. P. 605-11.
- Vulcu L., Precup I. *Introducere la necesitatea unei priviri economice asupra sănătății* // Rev. Acta Medica Transilvanica. Sibiu 1998; №. 1, P.32-38.

30. Younossi Z., Kallman J., Kincaid J. *The effects of HCV infection and management on health-related quality of life* // *Hepatology* 2007; 45 (3): 806 – 16.
31. World Health Organization. 2006. *Constitution of the World Health Organization - Basic Documents* // Forty-fifth edition, Supplement, 2006.
32. Алексеева А.С. Клинико-морфологические проявления хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии во взаимосвязи с психологическим профилем и качеством жизни пациентов // Автореф. Дис. Д-Ра Мед. Наук. Томск, 2010. 42 С.
33. Анализ летальности у больных циррозом печени / Г.И. Сторожаков, Н.Н. Мерзликина, И.Г. Федоров И Др. // *Российский Медицинский Журнал*, 2009. № 4. С. 10-14.
34. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Кузьмина О.С., Трофимова М.Н. Стратегии лечения цирроза печени // *Клиницист*, 2006. № 4. С. 68-73.
35. Бойко В.В. Портальная гипертензия и ее осложнения, Харьков, 2008. -167 с.
36. Григорьева И.Н., Романова Т.И. Методологические аспекты исследования качества жизни в современной медицине // *клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения*. Красноярск, 2005. С. 364–371.
37. Дудник О. В. Качество жизни и возможности его улучшения у больных хроническими гепатитами В и С, М. // Автореферат дис. Канд. Мед. наук. М. 2013. 21 С.
38. Дзидзава И.И. Отдаленные результаты хирургической коррекции портальной гипертензии и прогностические факторы выживаемости у больных циррозом печени // Автореферат диссертации д. М. н.-Санкт-Петербург, 2010. 38 С.
39. Задорожная О. В. Адаптация и качество жизни пациентов страдающих шизофренией с сопутствующим поражением печени вирусной этиологии // Диссерт к м н, Томск, 2014. 21 С.
40. Левитан Б.Н., Колчина В.П., Дедов А.В. Проблема выживаемости и причины летальности при циррозах печени по результатам длительного проспективного наблюдения // *Южно-Рус. Мед. Журн.* 1999. № 2. С. 76-78.
41. Мащенко И. В. Метод Оценки Индивидуального Качества Жизни // Минск, 2012.
42. Назыров Ф. Г., Девятов А. В., Бабаджанов А. Х., Мардонов Л. Л. Анализ качества жизни больных циррозом печени с портальной гипертензией после портосистемного шунтирования // *Bulletin of experimental and clinical surgery*, 2012. Т. 3. С. 509-16.
43. Неронов В.А. Исследование качества жизни у больных вирусными гепатитами // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*, 2009. № 3. С.111-21.
44. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство По Исследованию Качества Жизни В Медицине // С-Петербург, 2002 г. С.15-40.
45. Орлов В.А., Гиляровский С.Р. Проблемы изучения качества жизни В современной медицине - М.: Б. 1992. С.11-32
46. Рачковский М. И. Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии // Автореф. Дисс. Д-Ра Мед. Наук. Томск, 2009. 39 С.
47. Русских А. В. Оптимизация медицинской помощи больным хроническими вирусными заболеваниями печени в условиях поликлиники и стационара общего профиля // Автореф. Дис. Канд. Мед. Наук, М., 2014. 54 С.
48. Рутгайзер Я. М., Михайлов А.Г. Возможности оценки качества жизни больных в гастроэнтерологической практике // *Клин. Мед.* 1999. № 3. С. 35–8.
49. Сенкевич Н.Ю., Белявская А.С. Качество жизни – предмет научных исследований в пульмонологии // *Терапевт. Арх.* 2000. Т. 72, № 2. С. 35-38.
50. Сыркин А.Л., Печорина Е.А., Дриницина С.В. Определение качества жизни у больных ишемической болезнью сердца – стабильной стенокардией напряжения // *Клинич. Медицина.* 1998. № 6. С. 52–57.

PNEUMONIILE COMUNITARE LA PACIENȚII OBEZI:

Revista literaturii

Tatiana Dumitraș – conf. univ., dr. șt. med.,
Sergiu Matcovschi – prof. univ., dr. hab. șt. med., director departament,
Cornelia Talmaci – conf. univ., dr. șt. med.,
Ana Popescu – medic rezident,
Alina Micleușanu – medic rezident,

Departamentul Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. +37369652245, tatiana.dumitras@usmf.md

Rezumat

Pneumoniile comunitare și obezitatea sunt afecțiuni frecvent întâlnite în practica cotidiană a medicului. Problema persoanelor obeze a devenit o chestiune de importanță majoră în cadrul sănătății publice din cauza creșterii incidenței cu caracteristici de pandemie a acestei boli. O componentă importantă în perturbarea echilibrului imun la pacienții obezi este

însăși țesutul adipos cu funcții endocrine, autocrine, și paracrine, care contribuie la dezvoltarea inflamației subclinice. În studiul prezent am analizat literatura științifică referitoare la aspectele etiologice, clinice și paraclinice ale pneumoniilor comunitare la obezi. Datele existente la ora actuală sugerează că nu sunt diferențe etiologice în pneumoniile comunitare între pacienții obezi și normoponderali. La pacienții cu pneumonii comunitare și cu surplusul excesiv de grăsime, răspunsul inflamator sistemic este mai exprimat, cu niveluri mult mai înalte ale proteinei C- reactive, cauzând frecvent pneumonii severe, însă cu o mortalitate mai mică, în comparație cu normoponderalii.

Cuvinte-cheie: pneumonie comunitară, obezitate

Summary. Community-acquired pneumonia in obese patients: literature review

Community-acquired pneumonia and obesity are common diseases in a physician's everyday practice. The problem of obese people has become a major issue in public health because of the increased incidence of pandemic characteristics of this disease. Adipose tissue is an important component in disrupting immune balance in obese patients with endocrine, autocrine and paracrine functions that contributes to the development of subclinical inflammation. In the present study we analyzed the scientific literature regarding etiological, clinical and paraclinical aspects of community-acquired pneumonia in obese patients. The currently available data suggest that there are no differences in etiology of community-acquired pneumonia between obese patients and those with normal weight. In patients suffering from community-acquired pneumonias and excessive fat accumulation, the systemic inflammatory response is much more expressed with higher levels of C-reactive protein, frequently causing severe pneumonia, but with a lower mortality in comparison with normal weight patients.

Key words: community-acquired pneumonia, obesity

Резюме. Внебольничная пневмония у пациентов с ожирением: обзор литературы

Внебольничная пневмония и ожирение являются часто встречающимися заболеваниями в повседневной практике врача. Проблема людей, страдающих ожирением, стала особенно серьезной в области общественного здравоохранения в связи с увеличением заболеваемости и пандемическими характеристиками этого заболевания. Важным компонентом в срыве иммунного баланса у пациентов с ожирением является жировая ткань со своими эндокринными, аутокринными и паракринными функциями, способствующими развитию субклинического воспаления. В настоящем исследовании мы проанализировали научную литературу по вопросам этиологии, клинических и параклинических признаков внебольничной пневмонии у пациентов с ожирением. Имеющиеся в настоящее время данные предполагают, что не существуют различия в этиологии внебольничной пневмонии у больных с ожирением и с нормальным весом. У пациентов, страдающих внебольничной пневмонией и ожирением, системная воспалительная реакция более выражена со значительно более высокими уровнями С-реактивного белка, с частым развитием пневмонии тяжелого течения, но с более низкой смертностью по сравнению с пациентами, имеющими нормальный вес.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, ожирение

Actualitatea temei. Pnemoniile comunitare reprezintă o importantă problemă de sănătate publică din cauza incidenței mult prea înalte, fiind unul din principalele motive ce duc la spitalizare. Studiarea particularităților etiologice, clinice și paraclinice ale pneumoniilor comunitare la persoanele cu surplus de greutate reprezintă o problemă contemporană luând în considerare datele incluse în Strategia Națională de Sănătate Publică pentru anii 2014-2020, în care se specifică că 50% din persoanele adulte ale Republicii Moldova sunt supraponderale sau obeze, astfel fiecare a doua persoană adultă din țara noastră este supraponderală sau obeză [1, 2]. Obezitatea reprezintă una din problemele medicale cele mai importante atât în țările dezvoltate, cât și în țările în curs de dezvoltare, fiind definită ca și "epidemia mondială a secolului XXI". Astfel, datele recente relatează că numărul persoanelor supraponderale a crescut dramatic în ultimii ani. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), 30% din locuitorii planetei suferă de surplus de greutate, ceea ce este echivalent cu numărul a

1,7 miliarde de oameni. Fenomenul se manifestă mai mult în mediul urban, unde 16,3% dintre locuitori suferă de obezitate [3, 4].

Cercetările efectuate au pus în evidență „paradoxul obezității”, evidențiind o rată mai mare de supraviețuitori la pacienții cu pneumonii comunitare (PC) ce aveau surplus de greutate (erau supraponderali sau obezi), comparativ cu pacienții ce erau normoponderali [3, 4]. Pe de altă parte, în timpul pandemiei cu virusul gripal A (H1N1) obezitatea s-a evidențiat printre factorii evoluției nefavorabile a pneumoniilor gripale. Luând în considerație divergențele sesizate de diferiți cercetători ne-am propus un studiu al literaturii de specialitate în această problemă.

Noțiune de pneumopatie a obezului. Obezitatea este considerată o condiție, care presupune exces de țesut adipos în organism. OMS a recunoscut oficial obezitatea ca "epidemie globală". Începând din anul 2007, OMS estimează că cel puțin 400 de milioane de adulți (9,8%) sunt obezi, procentajul fiind mai mare în rândul femeilor decât al bărbaților [5]. Datele dis-

ponibile ne sugerează ca persoanele obeze, în comparație cu cei normoponderali, au mai multe șanse de a dezvolta diferite boli infecțioase inclusiv pneumonii comunitare, precum și complicații grave pe fond de dereglare a statutului imun și a altor mecanisme de apărare [2, 6]. Creșterea în greutate și creșterea indicelui masei corporale sunt asociate cu diverse dereglări din partea sistemului respirator [3, 5, 7].

Pentru aprecierea masei țesutului adipos este necesar de a determina indicele masei corporale (IMC). Actualmente este acceptată următoarea stadializare a obezității la adult în funcție de indicii masei corporale: suprapondere – cu IMC de 25-30 kg/m²; obezitate gradul I (ușoară) – cu IMC de 30,1-34,9 kg/m²; obezitate gradul II (moderată) – cu IMC de 35-40 kg/m²; obezitate grad III (severă) – cu IMC mai mare de 40 kg/m² [8, 9]. În apariția dereglărilor funcției pulmonare are mare importanță tipul de distribuire a țesutului adipos [9, 10].

Există date certe despre modificări pulmonare la pacienții obezi, purtând denumirea de pneumopatia obezului. Aceasta se explică prin faptul că obezitatea afectează profund funcția pulmonară și diminuează esențial capacitatea de lucru a sistemului respirator prin efectele sale negative asupra funcției musculare în cadrul activității respiratorii, schimbului de gaze, volumului pulmonar, crește riscul pentru tromboembolii pulmonare și duce la dezvoltarea insuficienței respiratorii [3]. Capacitatea vitală pulmonară este scăzută esențial, determinată nu doar de modificarea hotarelor pulmonare și presiunii exercitate asupra pulmonilor, dar și de dificultatea respirației legată de perturbarea metabolismului în țesutul pulmonar. În legătură cu aceasta se dereglează schimbul de gaze și scade ventilația. Țesutul adipos în mod mecanic comprimă venele pulmonare, în rezultat are loc o ventilație deficitară, stază și infestare cu microorganisme [11].

Creșterea susceptibilității inflamatorii în obezitate se găsește în interconexiunea și interdependența sistemelor imun și metabolic – instabilitatea metabolică duce la instabilitate imună. Astfel, majoritatea mediatorilor inflamatorii (TNF- α , IL-1, IL-6, PCR etc.), corelează maximal cu gradul obezității [8, 10]. Dezvoltarea la pacienții imunologic slăbiți și obezi a pneumoniei, reprezintă o sarcină suplimentară foarte puternică asupra imunității, care agravează și mai mult insuficiența imună. Aceasta explică rezultatele unor studii, conform cărora bolnavii obezi mai frecvent și mai îndelungat suferă de infecții respiratorii acute, gripă, bronșite și tratamentul pe care-l suportă deseori este puțin efektiv. Obezitatea este un factor favorizant al pneumoniilor, pe de o parte, dar totodată scade riscul mortalității, fiind ca un factor protector [12, 13]. Recent a apărut o nouă concepție, conform

căreia, țesutul adipos nu este doar un organ pasiv de stocare a energiei, ci și un participant activ în reglarea hormonală, a sistemelor homeostatice. Astfel, țesutul adipos a fost identificat ca sursă de hormon numit leptina. În plus, adipocitele mature împart capacitatea de a secreta citokine și activează cascada complementului la fel ca celulele imune mononucleare [13]. Hormonul adipocitar leptina asigură controlul homeostaziei energiei și imunității, se poate considera că contribuie la reducerea consumului de energie în ansamblu [14].

Particularitățile etiologice ale pneumoniei comunitare la obezi. Studiind patogenia pneumoniilor comunitare observăm că etiologia lor este legată nemijlocit de microflora orofaringiană, care posedă virulență crescută, capabilă să determine procese inflamatorii și inhibarea mecanismelor protective. Etiologia pneumoniilor comunitare este extrem de variată, însă printre cei mai frecvenți agenți cauzali se enumeră *Streptococcus pneumoniae*, agenții „atipici” (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydochyla pneumoniae*, *Legionella* spp.), agenții bacterieni – *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, enterobacterii Gram negative; virusurile respiratorii (gripal, adenovirusi, virusul respirator sincițial, coronavirusi), anaerobii [10]. Din studiile efectuate asupra pacienților obezi cu pneumonii comunitare nu s-au observat diferențe semnificative în etiologia acestor pneumonii. *Corrales-Medina V.F.* și colegii, însă, au determinat o pondere mai înaltă a *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* la pacienții obezi [3].

Aspecte clinice ale pneumoniilor comunitare la pacienții obezi. La pacienții obezi este prezentă aceeași simptomatologie de pneumonie ca și la pacienții normoponderali, însă persistența acestora, conform unor autori, este de mai lungă durată. Datorită unui răspuns inflamator sistemic mai exprimat este sesizată o tendință de evoluție severă mai frecventă la pacienții obezi [13, 17]. În urma studiilor efectuate în Spania asupra pacienților cu pneumonii comunitare, nu s-au observat diferențe între durata spitalizării, durata și gradul febrei, timpul de stabilizare a indicilor clinici la pacienții obezi, comparativ cu cei normoponderali [3]. În Chicago și Nashville a fost efectuat un studiu asupra pacienților spitalizați cu pneumonie comunitară din ianuarie 2010 până în octombrie 2011, unde s-a determinat că 7% din normoponderali și 4% din obezi au avut nevoie de ventilație mecanică, ceea ce explică o evoluție mai bună a bolii la obezi din punct de vedere clinic [16]. Rezultate similare, privind evoluția mai bună a pneumoniilor la pacienții obezi s-au înregistrat și în urma studiilor efectuate în Ottawa, Canada, unde s-a demonstrat că la cei obezi

mortalitatea după 30 de zile de la externare a fost mai mică [17].

Particularitățile paraclinice ale pneumoniilor comunitare la obezi. Examenul radiologic al cutiei toracice rămâne a fi „standartul de aur” în diagnosticul pneumoniilor. Conform studiilor analizate, nu s-au observat diferențe semnificative între localizarea și întinderea infiltratului pneumonic, însă a fost sesizată tendință de rezoluție mai îndelungată a pneumoniei [3, 17]. O componentă importantă în perturbarea echilibrului imun la pacienții obezi este însăși țesutul adipos, cu funcții endocrine, autocrine și paracrine care contribuie la dezvoltarea inflamației subclinice. În baza unor concepte moderne, se stipulează că răspunsul inflamator la pacienții obezi începe direct în adipocite. La acești pacienți s-a determinat creșterea mai pronunțată a citokinelor proinflamatorii, proteinei C reactive, leucocitelor, inhibitorului activării plasminogenului 1 [7, 9, 10]. Astfel că criteriile cunoscute ale sindromului de răspuns inflamator sistemic sunt deseori bine exprimate la pacientul obez. O altă particularitate importantă, este faptul că are loc scăderea nivelurilor imunoglobulinelor IgA și IgG la 54% dintre pacienții obezi de gradul II – III, ceea ce și mai mult compromite imunitatea [16]. Cea mai frecventă dereglare în mecanismul respirației la persoanele cu surplus de grăsime este reducerea volumului expirator de rezervă, capacitatea vitală și capacitatea pulmonară totală sunt adesea normale [6, 15, 18].

Tratamentul antibacterian al pneumoniilor comunitare la obezi. Medicamentele de bază utilizate în tratamentul pneumoniilor comunitare la obezi sunt practic aceleași preparate antibacteriene recomandate și pacienților normoponderali. Majoritatea autorilor recomandă pentru tratamentul de prima linie al PC -preparatele din grupul betalactamelor în asociere cu macrolide sau fluorochinolone respiratorii [20]. În pneumoniile cu suspexie la multidrogrezistență se va administra vancomicina sau linezolid [19, 21, 22]. După examenul bacteriologic tratamentul continuă, conform germenului patologic depistat și sensibilității lui la antibiotice. În calitate de preparate de linia I în PC de gravitate ușoară se recomandă a fi utilizate macrolidicele, cu administrare perorală. Preparatele de alternativă vor fi amoxicilina/ acid clavulanic, cefuroxim axetil, fluorochinolonele respiratorii [19]. La pacienții cu PC de gravitate medie antibioticul se indică din start în forma parenterală. În calitate de preparate de linia I, se recomandă un betalactam amoxicilina/ acid clavulanic sau cefalosporine de generația II-III în asociere cu un macrolidic. Preparatele de alternativă vor fi cefalosporinele de generația III, asociate cu un macrolidic sau cu o fluorochinolonă. La pacienții cu PC severă medicamentele de elecție

vor fi cefalosporinele de generația III–IV (cefotaxim, ceftriaxon, cefepim) combinate cu macrolidicele (eritromicină, claritromicină, spiramicină) sau cu fluorochinolonele din primele generații (ciprofloxacina, ofloxacina) administrate parenteral. Medicamentele de alternativă sunt fluorochinolonele respiratorii (levofloxacina, moxifloxacina) parenteral. Foarte eficiente s-au dovedit a fi fluorochinolonele respiratorii în tratamentul PC severe [22, 23].

Conform mai multor cercetători, la pacienții cu surplus de greutate mortalitatea prin pneumonii este mai mică, comparativ cu cei normoponderali. S-au presupus două ipoteze, conform cărora speranța de viață la acești pacienți este mai mare: din cauza rezervelor înalte de substanțe nutritive și posibila dereglare a mecanismelor de inflamație [3, 13, 15, 16]. Tratamentul la pacienții cu greutate normală de obicei nu durează mai mult de două săptămâni, dar la pacienții obezi perioada terapeutică poate dura mai mult de o lună. Problema esențială constă și în faptul că pentru persoanele obeze este mult mai deficil stabilirea dozei necesare de antibiotic și duratei tratamentului dat fiind faptul ca la persoanele obeze răspunsul inflamator sistemic este mai agresiv [16, 17].

Concluzie. Obezitatea este un factor de risc nefavorabil în evoluția pneumoniilor comunitare prin faptul prezenței multiplelor comorbidități, influența mecanică asupra ventilației pulmonare, modificările în statutul imun, crearea dificultăților de diagnostic și tratament. În cazul obezității o mulțime de modificări precum sporirea cererii de ventilație, hipoxemia, hipercapnia duc la vaste dereglări metabolice cu scăderea calității vieții. Datele existente la ora actuală sugerează că nu există diferențe etiologice în pneumoniile comunitare între pacienții obezi și normoponderali. La pacienții cu pneumonii comunitare și cu surplusul excesiv de grăsime, răspunsul inflamator sistemic este mai exprimat, cu niveluri mult mai înalte ale proteinei C-reactive, cauzând frecvent pneumonii severe, însă cu o mortalitate mai mică, în comparație cu normoponderalii.

Bibliografie

1. Faeh A., *Obesity in Europe: the strategy of the European Union from a public health law perspective*, Eur J Health Law, 2012; 19(1), p. 69-86.
2. Strategia Națională de Sănătate Publică pentru anii 2014-2020 (www.particip.gov.md/public/files, accesat pe 28.01.2014).
3. Corrales-Medina V.F., Valayam J., Serpa J.A., et al., *The obesity paradox in community-acquired bacterial pneumonia*, Int J Infect Dis, 2011; 15(1), p. 54-7.
4. Bornstein S., Licinio J., Tauchnitz R., et al., *Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis*, J Clin Endocrinol Metab, 1998; 83, p. 280-283.

5. Caballero B., *The global epidemic of obesity: an overview*, *Epid Rev*, 2007; 29, p. 1-5.
6. Parameswaran K., Todd D., Soth M., *Altered respiratory physiology in obesity*, *Can Resp J*, 2006; 13(4), p. 203-210.
7. Brent E., *The Inflammatory Syndrome: The Role of Adipose Tissue Cytokines in Metabolic Disorders Linked to Obesity*, *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: p. 2792-2800.
8. Grib L., *Sindromul Metabolic: considerații patogenetice, clinice și diagnostice*, Chișinău, 2010, p. 20-25.
9. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., et al., *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue*, *J Clin Invest*, 2003; 112, p. 1796-1808.
10. Cousin B., Munoz O., Andre M., et al., *A role for preadipocytes and macrophage-like cells*, *Faseb J*, 1999; 13, p. 305-312.
11. Ray C.S., Sue D.Y., Bray G., et al., *Effects of obesity on respiratory function*, *Am Rev Respir Dis*, 1983; 128, p. 501-6.
12. Leone N., Courbon D., Thomas F., *Lung function impairment and metabolic syndrome. The critical role of abdominal obesity*, *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; 179, p. 509-516.
13. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Whincup P.H., *Body fat distribution, body composition, and respiratory function in elderly men*, *Am J Clin Nutr*, 2005; 82, p. 996-1003.
14. Zammit C., Liddicoat H., Moonsie I., et al., *Obesity and respiratory diseases*, *Int J Gen Medicine*, 2010; 3, p. 335-343.
15. Gibson G.J., *Obesity, respiratory function and breathlessness*, *Thorax*, 2000; 5, p.41-44.
16. Malhotra A., Hillman D., *Obesity, respiration and intensive care*, *Thorax*, 2008; 63, p. 925-931.
17. Kahlon S., Eurich D. T., Padwal R. S., *Obesity and outcomes in patients hospitalized with pneumonia*, *Clin Microbiol Infection*, 2013; 9, p. 709-716.
18. Jones R.L., Nzekwu M.U., *The effects of body mass index on lung volumes*, *Chest*, 2006; 130, p. 827-833.
19. Botnaru V., Rusu D., Maximenco E., *Protocolul Clinic Național "Pneumonia comunitară la adult"*, Chișinău, 2008, p. 44.
20. Lutfiyya M., Henley E., Chang L., et al., *Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia*. *Am Fam Physician*, 2006; 73(3), p. 442-450.
21. Richard R., Tracy L., *Diagnosis and Management of Community - Acquired Pneumonia in Adults*, *Am Fam Physician*, 2011; 83 (11), p. 1300 - 1306.
22. File T., *The Science of Selecting Antimicrobials for Community-Acquired Pneumonia*, *J Man Care Pharm*, 2009; 15 (2), p. 5-11.
23. Vardakas K. Z., Siempos I. I., Grammatikos A., et al., *Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials*, *CMAJ*, 2008; 179 (12), p. 1269-1277.

PNEUMONIILE COMUNITARE LA PACIENȚII CU DEFICIT PONDERAL: Revista literaturii

Tatiana Dumitraș¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Sergiu Matcovschi¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med., director departament,
Tatiana Cotov¹ – medic rezident,
Cornelia Guțu-Bahov² – asistent, dr. șt. med.,
Victoria Orlov¹ – medic rezident,

¹Departamentul Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice,

²Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 2,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. +37369652245, tatiana.dumitras@usmf.md

Rezumat

Pneumoniile comunitare reprezintă actualmente a șasea cauză generală de deces pe plan mondial. Deficitul ponderal constituie un factor de risc și concomitent o condiție asociată evoluției nefavorabile pneumoniilor comunitare. Conform datelor literaturii de specialitate analizate în articolul prezent, pacienții cu deficit ponderal sunt mai susceptibili de a dezvolta pneumonii comunitare atât prin agenți patogeni cu o virulență înaltă, cât și prin microorganisme atipice, evoluția acestor pneumonii fiind mai nefavorabilă și cu manifestări clinico-paraclinice mai grave, comparativ cu pacienții normoponderali.

Cuvinte-cheie: pneumonie comunitară, deficit ponderal

Summary. Community-acquired pneumonia in patients with underweight: Literature review

Community-acquired pneumonia is currently the 6th common cause of death worldwide. Underweight is a risk factor, as well as a condition associated with an unfavorable outcome of community-acquired pneumonia. According to

the literature reviewed in the present article, underweight patients are more likely to develop community-acquired pneumonias both by highly virulent pathogens and by atypical microorganisms, the evolution of these pneumonias being more unfavorable with more severe clinical and laboratory manifestations compared with normal weight patients.

Key words: community-acquired pneumonia, underweight

Резюме. Внебольничные пневмонии у пациентов с дефицитом массы тела: Обзор литературы

Внебольничные пневмонии в настоящее время являются шестой общей причиной смертности во всем мире. Дефицит массы тела является фактором риска и одновременно условием, связанным с неблагоприятным течением внебольничных пневмоний. По данным литературы, рассмотренных в настоящей статье, у пациентов с дефицитом массы тела, высока вероятность развития внебольничной пневмонии, вызванной как высоковирулентными патогенами, так и атипичными микроорганизмами, зачастую с неблагоприятным исходом, более выраженными клиническими и лабораторными проявлениями в сравнении с пациентами, имеющими нормальный вес.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дефицит массы тела

Actualitatea temei. Pneumoniile comunitare reprezintă maladii infecțioase care ocupă actualmente un loc important în ceea ce privește mortalitatea și morbiditatea pe plan mondial, constituind a șasea cauză generală de deces pe întreg mapamondul. În Statele Unite ale Americii anual decedează peste 50000 de persoane datorită unei pneumonii bacteriene, iar în țările Uniunii Europene pneumoniile se plasează pe locul IV în structura generală a mortalității [14]. În Republica Moldova, incidența în creștere din ultimii ani a pneumoniilor comunitare, de la 4 până la 6,6 cazuri la 1000 persoane, are un impact socio-economic tot mai important [8]. Morbiditatea prin pneumonii în lume variază între 5-12 cazuri la 1000 de persoane, iar în Statele Unite ale Americii sunt raportate anual peste 4 milioane de cazuri de îmbolnăviri, rata spitalizării constituind aproximativ 10 procente din numărul total de pneumonii comunitare depistate [14].

Deficitul ponderal reprezintă un factor de risc și concomitent o condiție, asociată evoluției nefavorabile pneumoniilor comunitare. Fiind un indicator al malnutriției (carență atât de macronutrienți – lipide, proteine, carbohidrați, cât și de micronutrienți – microelemente, vitamine), influențează starea funcțională a tuturor sistemelor de organe ale organismului uman, inclusiv a sistemului respirator și a celui imun, având ca rezultat o scădere evidentă a răspunsului imun înăscut și dobândit, cu creșterea susceptibilității la infecții a pacienților și cu o evoluție mai severă a procesului infecțios [9]. Studiarea insuficienței a particularităților clinico-paraclinice, a evoluției și rezoluției pneumoniilor comunitare la pacienții cu deficit ponderal, sugerează necesitatea cercetărilor ulterioare asupra acestor aspecte.

Impactul deficitului ponderal asupra evoluției procesului infecțios. Deficitul ponderal constituie rezultatul aportului caloric redus, neadaptat necesităților fiziologice ale organismului, care conduce la o reducere patologică a masei corporale, fiind direct proporțională cu perioada expunerii la acesta și cu

valoarea deficitului energetic. Pentru a obiectiviza deficitul ponderal în prezent este utilizat Indicele Quetelet, numit și Indicele Masei Corporale sau Indicele Ponderal, care se calculează prin următoarea formulă: $\text{Indicele Quetelet} = \frac{\text{masa corpului (în kg)}}{\text{înălțimea corpului}^2 \text{ (în m)}}$. La un Indicele Quetelet <18,5, pacienții se consideră ca fiind subponderali.

Evans A. și colegii, analizând diversele cauze ale deficitului ponderal, au decis gruparea acestora în voluntare și involuntare, reflectând mai sensibil cauzele actuale ale deficitului ponderal [3]. Autorii includ printre cele voluntare: anorexia nervoasă, bulimia, precum și unele cerințe vocaționale în cazul dansatorilor de balet, gimnaștilor, top-modelelor etc. Totuși, cauzele cu impact asupra deficitului ponderal, rămân a fi cele voluntare, fiind reprezentate de o multitudine de afecțiuni organice, dar și funcționale: patologiile gastro-intestinale (malabsorbția, rezecții gastro-intestinale, diareea, disgeuzia, disfagia, odinofagia etc.); patologiile endocrine (hipertiroidismul, hiperparatiroidismul, feocromocitomul, diabetul zaharat, insuficiența corticosupra-renală etc.); procese inflamatorii sistemice; procese canceroase; procese infecțioase (tuberculoza, HIV/SIDA, hepatita virală C etc.); afecțiuni neurologice (atac cerebral, boala Parkinson etc.); afecțiuni psihice (tulburări bipolare, depresia, demența etc.); patologia cardio-pulmonară avansată; patologia renală avansată patologia cardiacă avansată; medicamente cu efect anorexigen sau dispeptic; abuz de substanțe (alcool, amfetamină, opioide, cocaină, marijuana etc.).

Etiologia pneumoniilor comunitare la pacienții cu deficit ponderal. Pneumoniile comunitare pot fi provocate de o diversitate mare de microorganisme – bacterii, virusuri, fungi, protozoare, totuși, în majoritatea cazurilor acestea sunt cauzate de un număr destul de redus de agenți patogeni. Majoritatea autorilor susțin că *Streptococcus pneumoniae* are cea mai mare incidență pentru pneumoniile comunitare, ceea ce nu se poate afirma și despre pneumoniile comuni-

tare la pacienții cu deficit ponderal, această problemă fiind în prezent insuficient studiată, iar părerile cercetătorilor rămânând încă contradictorii. Unii autori relatează o incidență mai mare a pneumoniei comunitare prin *Streptococcus pneumoniae* și *Staphylococcus aureus* la pacienții cu o nutriție precară, decât la cei cu o nutriție adecvată, în timp ce alți cercetători indică o receptivitate mai înaltă pentru *Pseudomonas aeruginosa* la persoanele cașectice [11, 12]. Germenii atipici (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) sunt indicați de către *Vives L.* și colegii ca principale microorganisme ale pneumoniilor comunitare la pacienții cu deficit ponderal, iar *Mandell L.* și colegii consideră că acești pacienți sunt mai predispuși pentru pneumoniile prin microorganisme Gram-negative (*Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*) [6, 13].

Particularitățile clinico-evolutive ale pneumoniilor comunitare la pacienții cu deficit ponderal. Deficitul ponderal este o consecință a nutriției neadecvate și, în funcție de valoarea acestuia, poate fi un indicator al reducerii răspunsului imun și al unei capacități diminuate de adaptare, recuperare și supraviețuire a organismului [5]. La pacienții cu deficit ponderal barierele imunologice pulmonare devin deficitare, crescând riscul dezvoltării infecțiilor pulmonare.

Boles J. și colegii susțin că persoanele cu nutriție deficitară prezintă o carență energetică și proteică, cu impact negativ asupra imunității locale de la nivelul sistemului respirator (producerea de mucus, IgA secretorie, macrofage alveolare, T-limfocite). Astfel, are loc scăderea producerii IgA secretorii, micșorarea activității bactericide a polimorfonuclearelor, alterarea activității limfocitelor, precum și reducerea atât a numărului cât și a funcționalității macrofagelor alveolare, ceea ce facilitează aderarea microorganismelor la epitelioците. Persoanele cu nutriție neadecvată prezintă o reducere a țesutului adipos și a masei musculare, direct proporționale cu deficitul ponderal, deoarece în astfel de condiții organismul utilizează propriile rezerve (inițial glucidele, urmate de lipide și proteine) [2, 10].

Kumahova A. afirmă că datorită pierderii intense a proteinelor și lipidelor din componența țesuturilor, se produce lezarea structurii parenchimului pulmonar, micșorarea elasticității fibrelor țesutului pulmonar, reducerea producerii surfactantului, modificări emfizematoase, atrofia septurilor interalveolare și majorarea permeabilității epitelului pulmonar. Cele expuse au fost demonstrate în cercetările sale, prin diminuarea capacității vitale pulmonare cu 37% și a volumului respirator cu 59%, la pacienții cu o redu-

cere a masei corporale cu 30% [15]. *Alberda C.* și colegii mai indică și o alterare importantă a capacității funcționale totale pulmonare, cu reducerea tonusului și a contractilității diafragmului, cu dereglarea ventilației pulmonare (datorate pierderii proteinelor din structura acestuia), până chiar la necesitatea ventilației pulmonare mecanice la persoanele cu deficit ponderal important [1].

Particularitățile manifestărilor clinice ale pneumoniilor comunitare la persoanele cu deficit ponderal sunt în prezent puțin studiate, totuși, simptomele au tendința de a fi mai manifeste, influențând nefavorabil evoluția și gradul de severitate al patologiei. Astfel, în funcție de agentul patogen, reactivitatea organismului și comorbiditățile prezente, pacienții cu deficit ponderal și pneumonii comunitare pot prezenta febră, tuse cu expectorație, junghi toracic, dispnee, sindrom toxicoinfecțios (astenie, anorexie, transpirații nocturne etc.), mai exprimate decât la normoponderali.

Rodriguez-Pecchi M. și colegii afirmă că statutul nutrițional este o particularitate a organismului gazdă ce influențează nefavorabil evoluția pneumoniilor comunitare, de aceeași părere fiind și cercetătoarea *Fedorova N.*, aceasta demonstrând în studiile sale o letalitate de până la 50% la acești pacienți, comparativ cu persoanele cu o nutriție adecvată [7, 16]. Concomitent, a fost demonstrat că factorii de teren ai gazdei ar duce doar la o evoluție prelungită a patologiei, fără a indica, însă, asupra unui pronostic nefast [12, 13].

Particularitățile paraclinice ale pneumoniilor comunitare la pacienții cu deficit ponderal. Pentru stabilirea diagnosticului de pneumonie comunitară la pacienții cu deficit ponderal se folosesc investigații similare cu cele utilizate pentru normoponderali (radiografia toracică, tomografia computerizată pulmonară, analiza generală a sputei, sputocultura, hemoleucograma, analiza biochimică a sângelui etc.) [4].

Au fost determinate valori scăzute ale leucocitelor în sânge la pacienții cu o nutriție deficitară diagnosticată cu pneumonie comunitară. *Kumahova A.* a înregistrat la acești pacienți valori mai mici ale albuminei, transferinei și numărului total de limfocite în plasmă. Cercetătoarea evidențiază rolul important al determinării nivelului albuminei, în contextul nivelului normal de proteină totală, deoarece deficitul proteic din infecțiile pulmonare poate fi mascat de valorile înalte ale gama-globulinelor. Parametrii activității respiratorii înregistrează modificări esențiale, cu o scădere a PaO₂ și o majorare a PaCO₂, hipercapnia, la rândul ei, provoacă un dezechilibru acido-bazic, cu acidoză, iar la unii bolnavi - cu alcaloză produsă prin hiperventilație compensatorie, la bază fiind deficitul proteic, care induce leziuni ale țesutului pulmonar, cu micșorarea elasticității pulmonare [15].

Concluzii. Deficitul ponderal reprezintă consecința insuficienței proteico-calorice, a cărui cauze pot fi diverse, de la condițiile social-vulnerabile de trai și până la diferite patologii organice sau funcționale. Pacienții cu deficit ponderal sunt mai susceptibili de a dezvolta pneumonii comunitare atât prin agenți patogeni cu o virulență înaltă, cât și prin microorganisme atipice, evoluția acestor pneumonii fiind mai nefavorabilă și cu manifestări clinico-paraclinice mai grave, comparativ cu pacienții normoponderali.

Bibliografie

1. Alberda C., Graf A., McCargar L., *Malnutrition: Etiology, consequences and assessment of a patient at risk*, Best Pract Res Clin Gastroenterology, 2006; 20 (3), p. 419-439.
2. Boles J., Renault A., Menez J., et al., *Malnutrition and pulmonary immunity*. Nutr Clin Metabolisme, 1994; 8 (1), p. 39-44.
3. Wunderink R., Mandell L., *Adjunctive therapy in community-acquired pneumonia*. Semin Resp Crit Care Med, 2012 ; 33 (3), p. 311-8.
4. Feghiu M., Buturov V., Țîbîrnă I., et al., *Cauzele erorilor de diagnostic ale pneumoniei comunitare*, Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2007; 3(12), p. 132-136.
5. Macallan D., *Malnutrition and infection*. Medicine, 2005; 33 (3), p.14-16.
6. Mandell L.A., Bartlett J.G., Dowell S.F., et al., *Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults*, Clin Infect Dis, 2003; 37: p. 1405-1433.
7. Rodriguez-Pecchi M.S., Carlson D., Montero-Tinnirello J., et al., *Nutritional status and mortality in community acquired pneumonia*, Medicina, 2010; 70(2), p. 120-15.
8. Botnaru V., Rusu D., *Protocol Clinic Național. Pneumonia comunitară la adult*, Chișinău, 2014; p. 43.
9. Saunders J., Smith T., Stroud M., *Medicine*, 2011; 39, p. 45-50.
10. Sawino W., Dardenne M., *Nutritional imbalances and infections affect the thymus: consequences on T-cell-mediated immune response*, Proceedings of the Nutrition Society, 2010; 69(4), p. 636-643.
11. Slavcovici A., Lupșe M., Zanc V., et al., *Etiologia bacteriană și sensibilitatea la antibiotice în pneumoniile acute comunitare și nosocomiale*, Revista Română de Boli infecțioase, 2006; 1(1-2), p.10-14.
12. Tudose C., Moisoiu A., Bogdan M., *Mortality risk and etiologic spectrum of community-acquired pneumonia in hospitalized adult patient*, Maedica, 2010; 5(4), p. 258-264.
13. Vivès L., Biel P., Maler G., et al., *Acute community-acquired pneumonia of moderate and grave severity investigated by bronchoscopy*, Revue des Maladies Respiratoires, 1996; 13(2), p. 175-182.
14. Welte T., Torres A., Nathwani D., *Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe*, Thorax, 2012; 67(1), p. 71-79.
15. Кумахова А.Х., Белково-энергетическая недостаточность у больных с внегоспитальной пневмонией, Российский Медицинский Журнал, 2009; 5, с. 29-32.
16. Федорова Н. В., Внебольничная пневмония у взрослых, Российский семейный врач, 2007; 4, с. 25-34.

ICTUSUL CRIPTOGENIC. Revista literaturii

Elena Manole¹ – conf. univ., dr. șt. med.,

Natalia Șalari¹ – asistent,

Olesea Odainic² – medic neurolog, dr. șt. med.,

Rodica Luchianciuc¹ – doctorand,

¹Catedra de neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Institutul de Neurologie și Neurochirurgie din RM

tel. 022829074, natalia.salari@usmf.md

Rezumat

În literatura de specialitate ictusul criptogenic este interpretat ca un eveniment neurologic de focar, survenit acut, în absența unei cauze identificabile (ateroscleroza arterei carotide, fibrilația atrială, trombi intracardiaci). Accidentul vascular cerebral criptogenic reprezintă după diferite surse 25-30% din toate accidentele vasculare cerebrale ischemice, în ciuda metodelor moderne de diagnostic. El este mai des întâlnit la persoanele tinere și cel mai des este determinat de cardioembolism, angiopatie sau coagulopatie. Strategii specifice de profilaxie și tratament a ictusului criptogenic încă nu sunt întocmite. În prezent se derulează studii clinice promițătoare care tind să determine tactici de diagnostic adecvate și măsuri terapeutice eficiente.

Cuvinte-cheie: ictus criptogenic, fibrilație atrială paroxistică, foramen oval persistent

Summary. The cryptogenic stroke. Literature review

The cryptogenic stroke is defined as a sudden focal neurological event in the absence of an identifiable cause such

as ipsilateral carotid lesion, atrial fibrillation, intracardiac thrombus. Cryptogenic strokes account for almost a quarter of ischemic strokes despite modern diagnostic evaluation. They are more frequent in younger than older patients and most frequently due to cardiac embolism, vasculopathy and coagulopathy. Specific strategies for prevention and treatment of cryptogenic stroke are still not elaborated. At the moment, promising clinical trials are on going that tend to appropriate diagnostic tactics and effective therapeutic measures.

Key words: cryptogenic stroke, paroxysmal atrial fibrillation, patent foramen ovale

Резюме. Криптогенный инсульт. Обзор литературы

В специализированной литературе криптогенный инсульт интерпретируется как очаговый неврологический случай, острого происхождения при отсутствии определенной причины, как например атеросклероз сонной артерии, мерцательная аритмия, внутрисердечный тромб. Криптогенный инсульт составляет почти четверть ишемических инсультов, несмотря на современные методы диагностики. Чаще встречается у молодых людей и часто определяется кардиоэмболией, ангиопатией или коагулопатией. На данный момент нет конкретной стратегии для профилактики и лечения криптогенного инсульта. В настоящее время ведутся клинические исследования, которые должны составить соответствующую тактику диагностики и эффективных терапевтических мер.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, пароксизмальная фибрилляция предсердий, открытое овальное отверстие

Introducere

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă una dintre cauzele principale de morbiditate și mortalitate pe plan mondial [1]. Cauza ictusului ischemic nu este determinată în 25-30% cazuri, după evaluările de rutină [1-3]. Ictusul criptogenic (IC) conform clasificării TOAST poate fi în următoarele cazuri: când sunt două sau mai multe cauze identificate sau când factorul etiologic este nedeterminat, sau când evaluarea pacientului este incompletă [3].

În prezent nu există o definiție unanimă privind ictusul criptogenic. Cel mai des el este definit ca un eveniment cerebral de focar survenit acut în absența unei cauze cunoscute.

Studiile imagistice au arătat că ictusul criptogenic are multe aspecte topografice asemănătoare cu cel cardioembolic. Infarctele corticale au avut o pondere mai mare la pacienții cu IC decât la pacienții cu alte subtipuri de ictus, sugerând prezența unei surse embolice. Survenirea recurențelor ischemice în diferite bazine, moment caracteristic pentru IC, susține ipoteza mecanismului embolic [3].

În rezultatul multiplelor studii clinice efectuate s-au determinat posibilele cauze ale IC, care pot fi grupate în:

- cardiace (foramen ovale persistent (FOP), aneurism de sept interatrial, fibrilația atrială paroxizmală, diskinezia regională a miocardului, dilatarea atrului stâng, valvulopatiile rare, tromb intraventricular, cardiomiopatia dilatativă, mixom atrial etc.);

- pulmonare (teleangiectazia ereditară Rendu-Osler, în care se afectează și plămânii, prin embolismul paradoxal din șunturile arterio-venoase pulmonare se poate provoca IC);

- vasculare (trombii murali din disecțiile de aortă/artere cerebrale, maladia Fabry și ateroscleroza vaselor mari și mici);

- coagulopatii ereditare și dobândite, venoase și arteriale (sindromul anticorpilor antifosfolipidici, lipoproteina A majorată, factorul V Leiden, hiperhomocisteinemia, deficitul de antitrombina-III, proteina-C, proteina-S, factor II; mutația genei de protrombină, polimorfismul factorului XIII și cancerul) [3].

Material și metode

Au fost analizate publicațiile de specialitate ce vizează ictusul criptogenic din anul 1993 până în prezent, în care sunt prezentate rezultatele și concluziile diferitor studii clinice și recomandările privind conduita terapeutică a pacienților cu ictus de cauză neclară.

Discuții

Presupusele mecanisme ale IC pot fi divizate în 3 categorii: 1) stări de hipercoagulabilitate cu sau fără FOP, 2) ateroscleroza aortei sau a vaselor supraaortale și 3) aritmiile oculte. Aceste categorii au o corelație cu vârsta, în așa fel că stările de hipercoagulabilitate și FOP mai des se întâlnesc la persoanele tinere, pe când aritmiile ascunse și boala aterosclerotică sunt detectate la persoanele mai în vârstă [4].

Emboliile paradoxale via FOP și fibrilația atrială paroxizmală sunt considerate cele mai frecvente condiții ce provoacă ictusul criptogenic [3,4]. Deși în multe studii a fost raportată prevalența mare a FOP și a aneurismului de sept interatrial la pacienții cu IC, încă nu a fost demonstrată o corelație clară dintre prezența FOP și incidența ictusului ischemic [5]. La pacienții numai cu FOP riscul total de recurență este scăzut. Totuși, dacă FOP se asociază cu un aneurism de sept interatrial, o valvă Eustache, o rețea Chiari sau la pacienții care au suferit mai mult de un AVC, riscul de recurență poate fi substanțial [6].

Într-un studiu retrospectiv a 132 pacienți cu ictus criptogenic cu vârsta mai mică de 60 ani au fost înregistrați pacienți cu FOP izolat la 52%, cu aneurism

de sept interatrial izolat 19%, și cu ambele patologii 45%. Rezultatele acestui studiu au demonstrat că la pacienții cu ambele anomalii riscul de a face un ictus recurent era mai mare decât la pacienții purtători de o singură patologie cardiacă [3,5]. Aneurismul de sept interatrial cu dimensiunea >10mm este asociat cu un risc mai mare pentru ictus [4,5].

Sunt descrise cazuri clinice de ictusuri criptogenice la pacienții cu FOP și sindromul May-Thurner, acesta din urmă fiind o condiție rară de tromboză venoasă profundă, determinată de comprimarea venei iliace comune stângi de către artera iliacă comună dreaptă [8].

Conform studiului EMBRACE (*30-day Cardiac Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation*) în care pacienții cu IC au fost monitorizați prin electrocardiografie (ECG) timp de 30 zile fibrilația atrială (FA) s-a depistat la 16% pacienți comparativ cu grupul de control, la care FA a fost determinată doar la 3,2% pacienți, evaluați prin Holter monitoring de 24 ore. Un alt studiu multicentric CRYSTAL AF (*Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation*) a testat timp de 3 ani un cardiomonitor implantat care înregistrează ECG. Astfel, la sfârșitul studiului, la 30% din pacienții cu IC s-au depistat paroxisme de fibrilație atrială cu durată mai lungă de 6 minute [3,9]. Rezultatele acestor două studii au fost publicate în *New England Journal on Medicine* pe 26 iunie 2014. Importanța lor constă în posibila schimbare a conduitei terapeutice la pacienții depistați cu FA. Astfel profilaxia secundară poate fi efectuată cu anticoagulante orale (ACO) la bolnavii depistați cu paroxisme de FA cu o durată de câteva ore și la care tabloul imagistic are un pattern embolic al ictusului [10]. La administrarea ACO în aceste cazuri riscul recurenței se reduce cu 2-8% pe an [9,10].

Opinia experților diferă în ceea ce privește stabilirea duratei minime de FA necesare pentru justificarea terapiei cu anticoagulante. Se știe că FA de 5-6 minute este un predictor semnificativ pentru riscul eventualei ictus [9].

Investigațiile utile în evaluarea pacienților cu IC s-au dovedit a fi: echocardiografia transesofagiană (ETE), monitorizarea ECG îndelungată, angio-CT și angio-RMN a aortei și vaselor cerebrale, doppler transcranial, ultrasonografia venoasă, venografia, flebografia, testele de coagulare (profilul antifosfolipidic, homocisteinemia) [4].

Echocardiografia are o importanță mare în determinarea trombusului intracardiac și anomaliilor structurale ale cordului. La pacienții cu IC echocardiografia transesofagiană (ETE) a identificat o sursă potențială de embol cardiac în 57% în comparație cu 15% depistate prin echocardiografia transtoracică

(ETT). RMN cordului poate fi valoroasă în evaluarea pacienților pentru defectele cardiace venoase, anomaliile venelor pulmonare, tromb de atriu stâng și tumori cardiace [7].

Profilaxia secundară în majoritatea cazurilor se recomandă a fi efectuată cu dezagregante [9]. În cazul pacienților cu IC sau FOP asociat cu aneurism de sept interatrial profilaxia secundară se recomandă a fi făcută cu ACO. Terapia cu ACO la pacienții doar cu FOP nu este justificată [9,12]. Într-un studiu comparativ, în care au fost incluși 576 pacienți cu FOP, profilaxia secundară cu aspirină s-a dovedit a fi la fel de eficientă cu cea efectuată cu warfarină [14]. Nu a fost demonstrată superioritatea ACO vs. agenților antiplachetari și în cazurile pacienților cu ateroscleroza vaselor magistrale și la cei cu sindrom antifosfolipidic [11,16].

Închiderea endovasculară a FOP cu sau fără aneurism septal este rezonabilă la pacienții cu AVC recurent pe fondal de doze terapeutice de ACO și la cei la care tratamentul cu ACO este contraindicat [17].

Concluzii:

Dificultatea stabilirii factorului etiologic la pacienții cu ictus criptogenic poate fi explicată prin:

- faptul că acesta poate fi reversibil și, investigația este efectuată nu în timpul potrivit;
- cauzele ictusului nu sunt îndeajuns studiate;
- unele cauze rămân a fi necunoscute.

Literatura de specialitate relatează ca ictusurile criptogenice sunt mai frecvent provocate prin mecanismul cardioembolic în cadrul paroxismelor de fibrilație atrială și embolii paradoxale. Din acest motiv unii savanți propun schimbarea noțiunii de „ictus criptogenic” în „ictus ischemic de cauză embolică necunoscută” [18].

Studiile CRYSTAL AF și EMBRACE sugerează că fibrilația atrială este un factor de risc modificabil important pentru recurențele de ictus ischemic și prezența ei trebuie ținută monitorizată la persoanele cu risc înalt. Din acest considerent, pacienții cu IC trebuie să fie monitorizați prin ECG cel puțin câteva săptămâni.

Având în vedere că rata ictusului criptogenic este de 25-30% și afectează cel mai des populația tânără, este necesară elaborarea unui ghid standardizat pentru diagnosticarea, tratamentul și profilaxia ictusului criptogenic.

Bibliografie

1. Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O., Neundoerfer B., Heuschmann P.U. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke sub-

- types: a population-based study. *Stroke J Cerebral Circ.* 2001;32(12):2735–40.
2. Grau A.J., Weimar C., Buggle F., Heinrich A., Goertler M., Neumaier S., et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke J Cerebral Circ.* 2001;32(11):2559–66.
 3. H. P. Adams, Jr, B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon and E. E. Marsh. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24:35-41.
 4. Mas J.L., Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. *Am Heart J.* 1995;130(5):1083–8.
 5. L Cabanes, J. L. Mas, A. Cohen, P. Amarengo, P. A. Cabanes, P. Oubary, F. Chedru, F. Guérin, M. G. Bousser and J de Recondo. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke.* 1993;24:1865-1873.
 6. Anzola G.P., Giusti del Giardino L., Piras M.P. Patent foramen ovale (PFO) and cryptogenic stroke. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1675–1677.
 7. Palmieri V., Tufano A., Carmen Bonito M., Martino S., Sabatella M., Di Minno G., Celentano A. Right-to-left shunt, atrial septal aneurysm and thrombophilia in patients with cryptogenic stroke or TIA vs. those with venous thrombo-embolism. *Int J Cardiol.* 2008;130:99-102.
 8. Kiernan T.J¹., Yan B.P., Cubeddu R.J., Rengifo-Moreno P., Gupta V., Inglessis I., Ning M., Demirjian Z.N., Jaff M.R., Buonanno F.S., Schainfeld R.M., Palacios I.F. May-Thurner syndrome in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an important clinical association. *Stroke.* 2009 Apr;40(4):1502-4.
 9. Sacco R.L., Adams R., Albers G., et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke.* 2006; 37:577–617.
 10. Halperin J.L. What can ongoing clinical trials of anticoagulants demonstrate? *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2009;10:610-5.
 11. The WARSS, APASS, PICSS, HAS, and GENESIS Study Groups. The feasibility of a collaborative double-blind study using an anticoagulant. *Cerebrovasc-Dis.* 1997; 7: 100–112.
 12. Shunichi Homma, Ralph L. Sacco, Marco R. Di Tullio, Robert R. Sciacca and J.P. Mohr. Effect of Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation.* 2002;105:2625-2631.
 13. Tobis M.J., Azarbal B. Does patent foramen ovale promote cryptogenic stroke and migraine headache? *Tex Heart Inst J.* 2005;32:362-5.
 14. Mohr J.P., Thompson J.L., Lazar R.M., Levin B., Sacco R.L., Furie K.L., Kistler J.P., Albers G.W., Pettigrew L.C., Adams H.P. Jr, Jackson C.M., Pullicino P.; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001;345: 1444-51.
 15. Wöhrle J. Closure of patent foramen ovale after cryptogenic stroke. *Lancet* 2006;368:350-352.
 16. Tunick P.A., Nayar A.C., Goodkin G.M., Mirchandani S., Francescone S., Rosenzweig B.P., Freedberg R.S., Katz E.S., Applebaum R.M., Kronzon I.; NYU Atheroma Group. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol.* 2002;90:1320-5.
 17. O’Gara P.T., Messe S.R., Tuzcu E.M., Catha G., Ring J.C.; American Heart Association; American Stroke Association; American College of Cardiology Foundation. Percutaneous device closure of patent foramen ovale for secondary stroke prevention: a call for completion of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53: 2014-8.
 18. Robert G. Hart, Hans-Christoph Diener, Shelagh B. Coutts, J. Donald Easton, Christopher B. Granger, Martin J. O’Donnell, Ralph L. Sacco, Stuart J. Connolly, for the Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429–38.

MANAGEMENTUL CHIRURGICAL AL TRAUMATISMELOR TORACICE SUB ASPECTUL ABORDĂRII PRIN TEHNICI MINIMINVAZIVE (Revista literaturii)

Radu Gurghiș – cercet. șt., dr. șt. med.,
Alexei Muravca – medic rezident,

Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”,
Laboratorul de chirurgie hepato-pancreato-biliară, USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: 069283660, e-mail: gurghis@yahoo.com

Rezumat

În acest reviu este prezentată actualitatea și necesitatea abordării leziunilor traumatiche toracice prin achiziții chirurgicale tehnice diagnostico-curative moderne, astfel evidențindu-se rolul toracoscopiei în rezolvarea leziunilor intrapleurale și prevenirea complicațiilor pulmonare evolutive, ce au un impact direct asupra morbidității și mortalității pacienților politraumatizați cu component toraco-pulmonar.

Cuvinte-cheie: traumatism toracic, toracoscopie, chirurgie miniminvasivă

Summary. Surgical management of thoracic trauma in terms of minimally-invasive techniques (Literature review)

The authors present the actuality and necessity of treatment of traumatic thoracic injuries reviewing the literature data. They highlight the importance of thoracoscopy in resolving the problem of intrapleural lesions and prevention of evolutive pulmonary complications which directly influence the morbidity and mortality in polytrauma patients with thoracic and pulmonary injuries.

Key words: thoracic trauma, thoracoscopy, minimal invasive surgery

Резюме. Хирургическое лечение травмы грудной клетки путем использования миниминвазивных методов (Обзор литературы)

В данном обзоре представлена актуальность и необходимость решения проблемы хирургического лечения травматических повреждений грудной клетки путем использования современной диагностической и лечебной техники, подчеркивается роль торакоscопии в терапии и предотвращении развития легочных осложнений травм, оказывающее непосредственное влияние на уровень заболеваемости и смертности у пациентов с политравмой, включающей повреждение грудной клетки и легких.

Ключевые слова: торакальная травма, торакоscопия, миниминвазивная хирургия

Actualitate

Traumatismul toracic (TT) ocupă până la 30-40% din totalul traumatismelor, iar deoarece leziunile provocate au impact direct asupra funcțiilor pulmonare, acestea ca factor primar induc o letalitate de până la 25-35% [1,2]. O treime dintre acestea sunt decese imediat după traumă, iar în 75% situații leziunile traumatiche toraco-pulmonare ca component asociat determină letalitatea la politraumatizați [2,3].

Majoritatea TT sunt contuzii toracice cu diferite leziuni intrapleurale și doar 1-13% reprezintă plăgile [1]. Studiile de specialitate raportează că 85-90% din TT pot fi soluționate expectativ sau prin drenaj pleural și doar 15-30% din cazuri necesită toracotomie de urgență pentru resuscitare: hemotoracele masiv, tamponada cardiacă, plăgile de dimensiuni mari, leziunile vaselor magistrale, traumatismele traheo-bronhiale sau esofagiene evidente [1,3].

Un principiu important în managementul TT, privind un tratament cât mai adecvat și pentru a reduce numărul de leziuni nediagnosticate, care în final in-

fluențează morbiditatea și mortalitatea, este că sursa de sângerare trebuie corect diagnosticată, la fel ca și leziunile peretelui toracic, pulmonului, diafragmului sau a mediastinului. Este necesar de reamintit că un diagnostic întârziat al leziunilor de cord se asociază cu o mortalitate de până la 50% [1,4].

Tehnicile chirurgiei miniminvasive chiar dacă acestea sunt implementate în continuă ascensiune, rămân încă limitate în cazul stărilor acute ale leziunilor toracice. Toracosopia și-a câștigat rolul în majoritatea patologiilor toracice, nu și în managementul traumatismelor toracice, utilitatea acesteia nefiind încă bine stabilită [5]. Drept dovadă sunt indicațiile nesistematizate, care sunt incomplete sau chiar contradictorii. Până în prezent, cele mai multe indicații ale toracoscopiei au fost orientate spre corijarea complicațiilor subacute și cronice ale TT: hemotoracele întârziat, hemo-pnemotoracele restant, empiemul pleural și lezarea ductului toracic. Însă tot mai des se menționează toracosopia ca metodă fezabilă în TT, utilizată în managementul stărilor acute la pacienții

hemodinamic stabili, în primele 24h după traumatism (suspectare de lezare a diafragmului, pneumotorace persistent, hemoragie continuă din lacerările pulmonare sau din artera intercostală, precum și extragerea corpurilor străini).

Istoric

Branco (1946) a descris pentru prima dată aportul toracoscopiei în diagnosticul și tratamentul leziunilor toracice penetrante [3,6]. Ulterior în 1976 Jackson și coaut. descriu toracoscopia în diagnosticul leziunilor diafragmale a hemitoracelui stâng [7]. Jones și coaut. (1981) raportează performanța toracoscopiei de urgență cu anestezie locală la pacienții cu hemoragie extravazată prin tuburile de drenaj plasate pentru hemotoracele traumatic [8]. În pofida rapoartelor timpurii, abia în ultimele decade chirurgia toracoscopică videoasistată a devenit mai des utilizată în rezolvarea TT, fiind demonstrată eficacitatea în ceea ce privește micșorarea complicațiilor pulmonare postoperatorii, reducerea duratei drenării pleurale (în medie 3 zile) [3]. Totodată sunt menționate avantaje ca: ușurarea controlului durerii, minimalizarea complicațiilor plăgii, reducerea duratei și costului spitalizării, iar în final – îmbunătățirea calității vieții [3,9].

Mai mult ca atât, în caz de leziuni toracice penetrante, dirijate nonchirurgical, se poate dezvolta pneumotoracele persistent în 4-23% cazuri și în 15-59% cazuri în leziunile diafragmale, care ușor pot fi omise la examinările standard în 10-30% situații [1,3,10]. Drept mărturie servește studiul efectuat de Paci (2006), care relatează că la pacienții cu traumatisme toraco-abdominale la 4 din 5 cazuri TC și USG toracică nu depistează leziunea de diafragm, autorul finalizând cu ideea că toracoscopia reprezintă metoda care are o acuratețe de 100% în depistarea lezărilor diafragmale [1]. Per total rata complicațiilor pulmonare ajunge până la 74-86% în cazul politraumatizațiilor cu leziuni toraco-pulmonare asociate, dintre care 20% se manifestă după 7-10 zile de la traumatism [11]. Astfel, tot mai mulți autori sunt de părerea că o explorare chirurgicală video-asistată este indicată în orice tip de TT cu penetrație sau la o suspectare de leziune pleurală.

Probleme și discuții

Luând în considerație că cele mai frecvente complicații după TT închise sunt hemotoracele restant și pneumotoracele persistent, acestea au constituit drept indicații pentru toracoscopie încă din 1995 [2,12]. Fiind utilizată pentru evacuarea colecțiilor pleurale, toracoscopia a înlocuit aplicarea drenajului pleural secundar, care mărește riscul infecției și a insuficienței respiratorii, motive care sporesc durata de spitalizare [13]. Pe lângă acestea, ca indicație pentru toracoscopie în primele 24 de ore de la traumă mai este stipu-

lată evaluarea în dinamică a tratamentului hemo- și pneumotoracelui persistent. Drept argument este de remarcat incidența de 18-30% a hemotoracelui rezidual la pacienții tratați doar cu drenaj toracic, ceea ce reprezintă cauza principală a dezvoltării atelectaziei pulmonare și fibrotoracelui (40%) [3,14], precum și a empiemului pleural (2-26%) [13,15].

Cât despre hemotoracele întârziat, nu există o definiție unanim acceptată. Shorr și coaut. (1987) îl definește ca hemotorace apărut la 24 de ore și mai târziu după traumă, iar Ritter și coaut. (1995) spune că dacă la prima investigație după traumatism nu s-a depistat hemotorace, cazul va fi considerat ca întârziat chiar dacă apare și la 2 ore după traumă [16,17]. Astfel, conform literaturii incidența hemotoracelui întârziat variază între 5,7% și 33%, ca și motiv fiind cel mai des încredințate fracturile de coaste, de stern, precum și leziunile de diafragm [16,18]. În TT închise un hemotorace întârziat, care necesită o manoperă chirurgicală repetată, se întâlnește în 10-15% cazuri [2,13].

Totuși unii chirurghi toracici s-au focusat prin intermediul toracoscopiei nu doar la aplicarea unui drenaj adecvat sub controlul opticii, dar și la efectuarea unor procedee reparatorii în caz de lacerării pulmonare provocate de fracturile costale [2]. Această idee pornește de la faptul că dacă lacerăția pulmonară este suficient de mare ca să fie decelabilă la tomografia computerizată, înseamnă că există un risc major de a se dezvolta o colecție pleurală restantă, și ulterior – un proces purulent [2]. Conform clasificării Wagner și coaut. (1988) există trei tipuri de lacerării pulmonare în funcție de localizare și mecanismul traumei [2,19]. Tipul III este lacerăția localizată la periferia parenchimului pulmonar, fiind asociată cel mai des unei fracturi de coaste, având astfel cel mai mare risc de a induce un hemo- sau pneumotorace [2,20]. Autorii demonstrând că la pacienții cu lacerării pulmonare efectuarea suturării și drenării toracoscopice a cavității pleurale comportă rezultate clinice mai bune comparativ doar cu drenarea videoasistată [2].

Un alt motiv pentru care crește necesitatea implementării toracoscopiei la pacienții traumatizați cu component toracic este dictat de complicațiile respiratorii evolutive destul de grave ale contuziei pulmonare sau sindromului de răspuns inflamator sistemic. Una dintre complicațiile pulmonare severe, greu de menajat, cu letalitate foarte elevată la politraumatizați este sindromul de detresă respiratorie a adultului (SDRA). Confirmarea acestuia practic se face doar prin diagnostic imagistic, cel mai frecvent radiologic, pe când toracoscopia ar putea facilita diagnosticul și evoluția acestuia prin lavaj-asanare și drenare adecvată a cavităților pleurale, aportul curativ al toracoscopiei în aceste cazuri fiind ameliorarea saturației

sangvine cu O₂ și profilaxia dezvoltării supurațiilor pleuro-pulmonare [21,22].

Problema cea mai controversată și discutată este timpul optim necesar efectuării toracoscopiei la pacienții cu TT închis. Numeroase studii constată că o intervenție precoce are un pronostic mai bun asupra recuperării posttraumatice a pacientului, însă tot acestea propun diferite termene, în special atunci când este vorba de un politraumatism. Spre exemplu, Heniford și coaut. (1997) recomandă toracosopia nu mai târziu de ziua a 7-a după un traumatism [12]. Meyer și coaut. (1997) de asemenea a evaluat beneficiul chirurgiei videoasistate în cazul hemotoracelui restant, demonstrând că aplicarea unui drenaj toracosopic până la a 3 zi de la traumă reduce durata menținerii tubului de dren și respectiv durata șederii în staționar [9]. Aceleași rezultate le-a obținut și Smith și coaut. (2011), doar că până la a 5-a zi de la traumatism [23]. Motivele pentru care se efectuează toracosopia în această perioadă de timp, este determinat de faptul că o colecție pleurală restantă, de regulă, se formează după 48 ore de la traumatism, iar infectarea acesteia se dezvoltă deja după 72 ore [14,24]. Trauma craniocerebrală este motivul cel mai frecvent care temporizează toracosopia, deoarece restabilirea autoreglării cerebrale necesită cel puțin 96 ore [25]. Un studiu efectuat de către American Association for the Surgery of Trauma (AAST) numit "Retained Hemothorax", a demonstrat că o intervenție suplimentară pentru evacuarea colecțiilor pleurale restante crește riscul complicațiilor septice, astfel subliniind necesitatea procedurii optimale pentru evacuarea inițială a hemotoracelui, iar toracosopia videoasistată are aceași rată de succes indiferent de timpul ales [15].

Lin și coaut. (2014) pe un lot de 1663 pacienți cu TT a intervenit la 136 dintre aceștia toracosopic pentru hemotorace restant și a observat că la pacienții la care s-a efectuat intervenția chirurgicală până la a 6 zi nu au fost diferențe statistice în rezultatele obținute. Astfel, bolnavii au avut complicații pulmonare mai puține, o necesitate de terapie intensivă mai mică și, respectiv, o perioadă de ședere în spital mai mică comparativ cu cei fără intervenție toracosopică. În același timp, autorii menționează că nu există o diferență statistică între durata menținerii drenajului post-toracosopic, rata de eșec a primei toracoscopii și timpul efectuării toracoscopiei, date similare cu cele obținute de studiul AAST [13].

Totodată, rata raportată de eșec în diagnosticarea leziunilor intratoracice cu ajutorul tehnicii videoasistate atinge cifra de 0,8%, rata complicațiilor ce țin de procedură este de 2%, iar a conversiei variază între 14% și 31% [1,26,27].

În opinia mai multor autori toracosopia în TT

poate substitui toracotomia doar atunci, când starea hemodinamică a pacientului permite [3]. Pe când Ota și coaut. (2014) printr-un caz clinic demonstrează importanța chirurgiei toracice videoasistate asociate cu minitoracotomia la un pacient cu TT instabil hemodinamic, concluzionând că această metodă poate fi o alternativă tratamentului lacerățiilor pulmonare cu hemotorace masiv în șoc hipovolemic [28].

Contraindicațiile chirurgiei toracice videoasistate în traume include instabilitatea hemodinamică, incapacitatea de a tolera ventilația doar a unui pulmon sau a decubitusului lateral al pacientului, suspectarea leziunii cordului sau a vaselor mari și aderențele provocate de alte intervenții pe torace sau stări patologice anterioare [3].

Din cele relatate putem concluziona că:

- Toracosopia poate fi aplicată cu succes atât în stările cronice, cât și acute cu scop diagnostic și terapeutic la pacienții cu traumatisme toracice stabili hemodinamic.

- Indicațiile toracoscopiei trebuie extinse în TT deschise pentru o evaluare mai amănunțită a leziunilor care au un potențial letal înalt, precum și managementul surselor de hemotorace și pneumotorace persistent care cresc morbiditatea și incidența sechelelor pulmonare cronice.

- Prin prisma rezultatelor relatate chirurgia toracosopică video-asistată este sigură și mai ușor tolerată de către pacienți în comparație cu toracotomia, iar în rezultat și complicații postoperatorii mai puține.

Bibliografie

1. Paci M., Ferrari G., Annessi V., de Franco S., Gusti G., Sgarbi G., *The role of diagnostic VATS in penetrating thoracic injuries*. World J Emerg Surg, 2006; 1:30.
2. Chou Y.P., Kuo L.C., Soo K.M., Tarng Y.W., Chiang H.I., Huang F.D., Lin H.L., *The role of repairing lung lacerations during video-assisted thoracoscopic surgery evacuations for retained haemothorax caused by blunt chest trauma*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014; 46(1), p.107-11.
3. Goodman M., Lewis J., Guitron J., Reed M., Pritts T., Starnes S., *Video-assisted thoracoscopic surgery for acute thoracic trauma*. J Emerg Trauma Shock, 2013; 6(2), p.106-109.
4. Pons F., Lang-Lazdunski L., de Kerangal X., Chapuis O., Bonnet P.M., Jancovici R., *The role of videothoracoscopy in management of precordial thoracic penetrating injuries*. Eur J Cardiothorac Surg, 2002; p.7-12.
5. Potaris K., Mihos P., Gakidis I., *Role of video-assisted thoracic surgery in the evaluation and management of thoracic injuries*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2005; 4(4), p.292-4.
6. Branco J., *Thoracoscopy as a method of exploration in penetrating injuries of the chest*. Diseases Chest, 1946; 12, p.330-5.

7. Jackson A.M., Ferreira A.A., *Thoracoscopy as an aid to the diagnosis of diaphragmatic injury in penetrating wounds of the left lower chest: A preliminary report.* Injury, 1976; 7, p.213–7.
8. Jones J.W., Kitahama A., Webb W.R., McSwain N., *Emergency thoracoscopy: A logical approach to chest trauma management.* J Trauma, 1981; 21, p.280–4.
9. Meyer D.M., Jessen M.E., Wait M.A., Estrera A.S., *Early evacuation of traumatic retained hemothoraces using thoracoscopy: A prospective, randomized trial.* Ann Thorac Surg, 1997; 64, p.1396–400.
10. Carrillo E.H., Schmach D.C., Gable D.R., Spain D.A., Richardson J.D., *Thoracoscopy in the management of posttraumatic persistent pneumothorax.* J Am Coll Surg, 1998; 186, p.636–9.
11. Шарипов И.А., Травма груди проблемы и решения. ГРААЛЬ, Москва, 2003, p.325.
12. Heniford B.T., Carrillo E.H., Spain D.A., Sosa J.L., Fulton R.L., Richardson J.D., *The role of thoracoscopy in the management of retained thoracic collections after trauma.* Ann Thorac Surg, 1997; 63, p.940–3.
13. Lin H.L., Huang W.Y., Yang C., Chou S.M., Chiang H.I., Kuo L.C., Lin T.Y., Chou Y.P., *How early should VATS be performed for retained haemothorax in blunt chest trauma?* Injury, 2014; 45(9), p.1359–64.
14. Helling T.S., Gyles N.R., Eisenstein C.L., Soracco C.A., *Complications following blunt and penetrating injuries in 216 victims of chest trauma requiring tube thoracostomy.* J Trauma, 1989; 29, p.1367–70.
15. DuBose J., Inaba K., Demetriades D., Scalea T.M., O'Connor J., Menaker J., et al., *Management of post-traumatic retained hemothorax: a prospective, observational, multicenter AAST study.* J Trauma Acute Care Surg, 2012; 72, p.11–22.
16. Shorr R.M., Crittenden M., Indeck M., Hartunian S.L., Rodriguez A., *Blunt thoracic trauma analysis of 515 patients.* Ann Surg, 1987; 206, p.200–205.
17. Ritter D., Chang F., *Delayed hemothorax resulting from stab wounds to the internal mammary artery.* J Trauma, 1995; 39, p.586–589.
18. Simon B.J., Chu Q., Emhoff T.A., Fiallo V.M., Lee K.F., *Delayed hemothorax after blunt thoracic trauma: An uncommon entity with significant morbidity.* J Trauma, 1998; 45, p.673–676.
19. Wagner R.B., Crawford W.O. Jr., Schimpf P.P., *Classification of parenchymal injuries of the lung.* Radiology, 1988; 167, p.77–82.
20. Blostein P.A., Hodgman C.G., *Computed tomography of the chest in blunt thoracic trauma: results of a prospective study.* J Trauma, 1997; 43 p.13–8.
21. Багдатыев В.Е., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. Респираторный дистресс-синдром взрослых. Вестник интенсивной терапии, 1997; pag. 1-2,4-8.
22. Kusturov V., Gurchis R., Custurova A., *Toracoscopia și locul acesteia în ameliorarea rezultatelor diagnostice și de tratament la politraumatizații cu leziuni ale cutiei toracice (Revista literaturii).* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2013; 3(39), p.80-4.
23. Smith J.W., Franklin G.A., Harbrecht B.G., Richardson J.D., *Early VATS for blunt chest trauma: A management technique underutilized by acute care surgeons.* J Trauma, 2011; 71, p.102–7.
24. Richardson J.D., Miller F.B., Carrillo E.H., Spain D.A., *Complex thoracic injuries.* Surg Clin North Am, 1996; 76, p.725–48.
25. Yokobori S., Watanabe A., Matsumoto G., Onda H., Masuno T., Fuse A. et al., *Time course of recovery from cerebral vulnerability after severe traumatic brain injury: a microdialysis study.* J Trauma 2011; 71, p.1235–40.
26. Villavicencio R.T., Aucar J.A., Wall M.J., *Analysis of thoracoscopy in trauma.* Surg Endosc, 1999; 13, p.3-9.
27. Manlulu A.V., Lee T.W., Thung K.H., Wong R., Yim A.P., *Current indications and results of VATS in the evaluation and management of hemodynamically stable thoracic injuries.* Eur J Cardiothoracic Surg, 2004; 25, p.1048-53.
28. Ota H., Kawai H., Togashi S., Matsuo T., *Video-Assisted Minithoracotomy for Pulmonary Laceration with a Massive Hemothorax.* Case Rep Emerg Med, 2014; 2014-454970.

METODE DE DIAGNOSTIC AL HEMOPERITONEULUI TRAUMATIC (Revista literaturii)

Eduard Aneste – doctorand,

Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +37379766277, eduardaneste@gmail.com

Rezumat

Progresul tehnico-științific din ultimele decenii a condus la creșterea frecvenței traumatismelor. Traumatismul abdominal cel mai frecvent se manifestă prin hemoragie, astfel hemoperitoneul se asociază în 66-71% cazuri. În diagnosticarea paraclinică a hemoperitoneului lavajul peritoneal diagnostic (LPD) este o metodă cu potențial diagnostic înalt, rapidă, dar invazivă și pierde din importanță în ultimul timp. Ultrasonografia (USG) este o metodă modernă, accesibilă, neinvazivă, înalt sensibilă în diagnosticarea hemoperitoneului, dar dependentă de examinator. Tomografia computerizată (TC) este modernă, extrem de utilă și informativă, la fel ca și rezonanța magnetică nucleară (RMN). Laparoscopia este extrem de precisă, cu avantajele în opțiuni curative.

Cuvinte-cheie: hemoperitoneu, trauma, diagnostic

Summary. Diagnostic methods of traumatic hemoperitoneum (Literature review)

The technical and scientific progress of the last decades increased trauma frequency. The hemoperitoneum is diagnosed in 66-71% cases of abdominal trauma due to intraperitoneally hemorrhage. The diagnostic peritoneal lavage is a rapid method with a high diagnostic potential, but is invasive and losing weight in recent times. Ultrasonography is a modern diagnostic tool; accessible, noninvasive, with a high sensibility in establishing hemoperitoneum diagnostic, but it is operator dependent. Computer tomography, as well as magnetic resonance imaging, are modern, ultra-sensitive diagnostic methods, but are expensive and need a stable patient. Laparoscopy is an accurate method with treating mini invasive options.

Key words: hemoperitoneum, trauma, diagnostic

Резюме. Диагностические методы травматического гемоперитонеума (Обзор литературы)

Научно-технический прогресс последних десятилетий привёл к увеличению частоты травм. Самое частое проявление травм живота является кровотечение, по этому, гемоперитонеум диагностируется в 66-71% случаев. Диагностический перитонеальный лаваж при гемоперитонеуме охарактеризован как достаточно точный и быстрый метод, но инвазивный и теряет актуальность в последнее время. Ультразвуковое исследование современный метод, доступный, не инвазивный, высоко чувствительный, но зависящий от специалиста. Компьютерная томография и магнитно резонансное исследование являются современными и ультра чувствительными, но дорого стоящий и используется у стабильных больных. Лапароскопия охарактеризована как точный метод, с мини инвазивными лечебными возможностями.

Ключевые слова: гемоперитонеум, травма, диагноз

Actualitate

Progresul tehnico-științific înregistrat în ultimele decenii, alături de industrializarea intensă, cât și evoluția continuă a mijloacelor de transport, conduce inevitabil spre creșterea frecvenței traumatismelor. Acest fapt este deja recunoscut ca fiind o problemă medico-socială complexă și extrem de actuală [18]. Problema traumelor se face cunoscută odată cu apariția omenirii, astfel că Pruitt (2006) și coautorii menționează că prima informație despre tratamentul unei plăgi traumatice apare cu 3608 ani în urmă [38]. Țările uniunii europene înregistrează un deces cauzat de traumatism la fiecare 2 minute, iar circa 60 milioane de traumatizați necesită un anumit volum de îngrijiri medicale anual [2]. Pe teritoriul Republicii Moldova este înregistrată incidența de 5000 de cazuri de traumatisme la 10000 locuitori conform datelor prezentate de Bețișor (1995) și coautorii [4]. În țările dezvoltate traumatismele se regăsesc în calitate de prima cauză a decesului la persoanele tinere și copii, cu o valoare a letalității ce depășește 40% [3,18]. Trauma este menționată de Beuran (2012) și coautorii ca fiind printre primele 5 cauze de morbiditate și mortalitate în cazul persoanelor adulte de vârstă tânără, fiind mai frecventă ca patologia cardiovasculară și oncologică [2]. În structura traumatismelor asociate grave, traumatismul abdominal este plasat pe locul doi ca frecvență și letalitate [15]. Importanța studierii leziunilor abdominale rezidă din faptul că, deși, în calitate de regiune anatomică, abdomenul poate fi lezat mai rar comparativ cu alte regiuni, diagnosticul și tratamentul traumatismelor abdominale prezintă dificultăți serioase [12]. În marea majoritate a cazurilor de leziuni abdominale

acestea se manifestă prin hemoragie, astfel hemoperitoneul, ca urmare a hemoragiei intraperitoneale este diagnosticat frecvent, în acest context Chiu (1997) prezintă date în care 66% din traumatizați cu leziuni închise ale abdomenului cu implicarea organelor parenchimotoase prezintă hemoperitoneu, în timp ce Shanmuganathan (1999) aduce date de 71% cazuri de prezență a hemoperitoneului la aceeași categorie de pacienți [9,52]. Într-un studiu autohton Ghidirim (2009) și coautorii relatează prezența hemoperitoneului traumatic la 71,4% pacienți cu traumatisme închise ale organelor parenchimotoase intraperitoneale [17]. Prin urmare studierea hemoperitoneului traumatic prezintă un interes deosebit și actual, iar stabilirea diagnosticului corect și oportun acestei categorii de pacienți este o problemă de primă importanță. Examinarea pacientului traumatizat în secția de internare începe, alături de colectarea acuzelor și anamnezei, cu examenul clinic obiectiv, însă destul de rar se finalizează doar cu aceasta, cu atât mai mult că în urma examenului obiectiv al pacientului cu hemoperitoneu semnificativ doar 20% prezintă un tablou clinic relevant [48]. Prin urmare utilizarea metodelor instrumentale de diagnostic este indispensabilă la momentul actual.

Metode de diagnostic

Lavajul peritoneal diagnostic (LPD) a fost introdus de către Root (1965) în calitate de metodă de diagnostic. Deși, după descoperirea și implementarea în practica largă a metodelor ultrasonografice și tomografiei computerizate, și-a pierdut din importanță, este încă frecvent utilizată, mai ales, în cazul traumatizaților instabili hemodinamic. Evaluarea rezultatelor obținute în urma LPD pentru stabilirea diagnosti-

cului de hemoperitoneu sunt după cum urmează: LPD pozitiv - $>100.000 \text{ Er/mm}^3$ sau 10ml (5ml la copii) de sânge integral în aspirat; LPD negativ - $50.000-100.000 \text{ Er/mm}^3$; LPD negativ - $<50.000 \text{ Er/mm}^3$. După unii autori LPD prezintă o acuratețe de până la 98%, fiind utilizat în cazurile de examen ultrasonografic conform protocolului FAST cu rezultate incerte [13,42]. Un studiu autohton retrospectiv pe 1347 pacienți relevă pentru LPD o sensibilitate de 85,52%, specificitate - 99,08%, valoare predictivă pozitivă - 99,24%, valoare predictivă negativă - 83,1%, rată fals-negativă - 14,47%, rată fals-positivă - 0,92%, rată de alarmă falsă - 0,76%, rată de încredere falsă - 16,92%, acuratețe - 91,19% și prevalență - 58,24% [45]. În general, LPD este considerată o metodă destul de rapidă pentru aprecierea hemoperitoneului evident pozitiv, dacă însă pentru evaluarea rezultatului este necesar examenul microscopic, care poate duce spre temporizarea laparotomiei [31]. LPD în calitate de metodă de diagnostic comportă anumite dezavantaje legate de riscul leziunii organelor intraabdominale sau vaselor sanguine în timpul inserării cateterului, iritația peritoneului de către cateter poate crea anumite confuzii în aprecierea tabloului clinic obiectiv, iar pneumoperitoneul secundar accidental, alături de lichidul intraperitoneal introdus, neevacuat complet, poate crea incertitudine în aprecierea datelor tomografiei computerizate [56]. Metoda dată este incapabilă în aprecierea unei hemoragii active intraabdominale și prin aceasta este inferioară examinărilor prin FAST în dinamică și cu ajutorul tomografiei computerizate [37,43].

În concluzie subliniem că LPD, ca metodă de diagnostic a hemoperitoneului traumatic, este apreciată de mulți autori ca având un potențial diagnostic înalt, rapidă în cazurile evident pozitive, dar cu anumite riscuri indispensabile procedurilor invazive și care rămâne încă pe larg utilizată, dar pierde din teritoriu în favoarea metodelor neinvazive în ultimul timp.

Ultrasonografia (USG) pentru pacienții traumatizați a început să fie utilizată cu aproximativ 40 ani în urmă, ca urmare a unui studiu din Danemarca care a evidențiat beneficiile acesteia [25]. Examenul ultrasonografic se efectuează în poziție clinostatică, decubit dorsal, depistarea lichidului liber este posibilă datorită faptului că acesta se acumulează subdiafragmal bilateral, subhepatic, între ficat și rinichiul drept (spațiul Morrison), între splină și rinichiul stâng, recesele parieto-colice drept și stâng și între rect și vezica urinară [23]. Ultrasonografia abdomenului în cazurile de urgență utilizează anumite protocole de examinare mai scurte, dar care permit evaluarea mai rapidă a pacientului în ceea ce ține de prezența sau absența lichidului intraperitoneal. Acest protocol este

denumit FAST (Focussed Abdominal Sonography in Trauma/Focussed Assessment with Sonography for Trauma) include examinarea a 4 arii: 1 - perihepatic și spațiul hepato-renal; 2 - perisplenic; 3 - pelvisul; 4 - pericardul [7]. Sunt unele păreri că protocolul ar trebui utilizat în varianta extinsă - EFAST, care include și evaluarea leziunilor intraperitoneale, dar și prezența pneumo- și hemotoracelui [11,28]. La USG hemoperitoneul se vizualizează sub formă de un jet de culoare neagră cu tendință de acumulare în jurul organelor și în ariile declive ale cavității peritoneale. Hertzberg (1999) într-un studiu, confirmat ulterior morfologic, subliniază că hemoperitoneul se prezintă la examen ultrasonor sub formă de fluid având ecogenitate omogenă sau heterogenă, hipoecogen sau anecogen cu incluziuni eco- pozitive, iar chiagurile hiperecogene sunt diferențiate de ansele intestinale datorită lipsei peristaltismului și lipsei structurii multistratificate specifice peretelui intestinal [22]. Lucey (2005) relatează că hemoperitoneul ultrasonor se manifestă ca lichid hipoecogen în jurul organelor și intestinelor, dar cu multiple arii hiperecogene ce permit diferențierea de ascită [30]. Sângele din cavitatea peritoneală se prezintă ca colecții stelate, în timp ce colecțiile bine demarcate cu tendințe spre forme ovale și rotunde, cu perete posterior bine vizibil și câteva ecouri centrale sunt semnele unor colecții biliare intraperitoneale sau așa numitele *biloame* [58]. USG poate determina hemoperitoneul în volum de la cel puțin 150-300 ml în funcție de experiența medicului care efectuează examenul [6,19]. În același timp Von Kuenssberg (2003) prezintă date prin care o cantitate de 100 ml de lichid poate fi diagnosticată cu ajutorul USG, iar dacă lichidul este în bazinul mic, atunci cantitatea poate fi semnificativ mai mică și nu va fi omisă [59]. Hoffman (1992) și coautorii menționează sensibilitatea USG în depistarea lichidului intraperitoneal la peste 90% [23], în timp ce alți autori semnaleză valori ale sensibilității între 81-98% în studii prospective [5,46]. Nunes (2001) și coautorii subliniază că sensibilitatea USG poate crește cu 16% în cazul examinărilor în dinamică [35]. Metoda este considerată de Nance (2002) ca fiind atractivă în diagnosticarea leziunilor intraabdominale și a lichidului [34]. În același timp Wachtel (1994) caracterizează metoda dată ca fiind rapidă, neinvazivă, financiar accesibilă și poate fi repetată ori de câte ori este nevoie, însă depinde de experiența specialistului care posedă metoda [56]. Alte studii, însă, consideră că USG utilizat ca metodă de screening pentru pacienții hemodinamic stabili cu leziuni abdominale este asociată cu hipodiagnostic comparativ cu tomografia computerizată, iar în 6,4% până la 16% din aceste cazuri tactica de tratament a necesitat a fi schimbată [10,50].

Concluzionăm că USG se prezintă ca o metodă modernă, accesibilă, neinvazivă, cu o sensibilitate înaltă în diagnosticarea hemoperitoneului, dar comparativ mai joasă decât cea a tomografiei computerizate și dependentă în mare măsură de experiența profesională a examinatorului. Cel mai mare avantaj îl constituie accesibilitatea metodei în secția de internare și posibilitatea de utilizare la pacienții hemodinamic instabili.

Tomografia computerizată (TC) a început a fi utilizată odată cu instalarea primului aparat de acest fel în localitatea Hayes, Marea Britanie, în 1967, de către cercetătorul Sir Godfrey Hounsfield [41]. În prezent sunt utilizate TC spirale de până la 640 slice, cu o precizie și viteză de achiziție a datelor extrem de înaltă. Achiziția datelor în urma examinării pacientului cu ajutorul TC are loc în format digital după ce abdomenul este scanat cu ajutorul razelor X, iar imaginile obținute suferă reconstrucție multiplanară (MPR), tridimensională (3D) în calculator. Examinarea abdomenului pacientului traumatizat cel mai frecvent se efectuează cu utilizarea contrastului cu conținut de iod, care este introdus intravenos și/sau administrat per oral sau chiar rectal, respectând protocoale strict calculate în ceea ce ține de secvențele de timp în care se efectuează administrarea contrastului. Diagnosticarea hemoperitoneului la un pacient traumatizat utilizând TC, necesită stabilirea unor criterii concrete, care ar permite diferențierea sângelui de alte lichide biologice cum ar fi bila, urina sau conținutul intestinal. Identificarea lichidului intraperitoneal ca sânge depinde de momentul scurs de la traumatism până la investigație. Astfel, dacă intervalul de timp menționat nu este mai mare de câteva ore, se pot determina chiaguri care au un grad înalt de atenuare, iar dacă perioada de timp se lungește la câteva zile – gradul de atenuare este în descreștere progresivă pentru ca la 2-3 săptămâni sângele să prezinte atenuare identică lichidului obișnuit. Cel mai frecvent chiagurile cu grad înalt de atenuare sunt depistate în locurile de origine ale hemoperitoneului [60]. Atenuarea lichidului intraabdominal care se măsoară în Unități Hounsfield (HU) este de o valoare apreciabilă deoarece permite medicului imagist a diferenția sângele cu atenuare înaltă de alte lichide biologice care au, de obicei, un grad de atenuare mai jos, cât și permite diferențierea lichidelor intraperitoneale intraluminal de cele extraluminal. Shanmuganathan (1995) relatează, în acest context, că hemoperitoneul are valori ale atenuării cuprinse între 85-370 HU [51], Tonolini și Bianco (2012) remarcă atenuarea sângelui intraperitoneal ca fiind mai înaltă decât a apei, alcătuiind 35-45 HU, iar cea a chiagului santinelă – 45-70 HU [57]. Corelarea gradului de atenuare a hemoperitoneului cu gradul de anemie al pacienților la internare sau cu diluarea sân-

gelui intraperitoneal la pacienții cu LPD menționată de Mirvis (1992) [32] sugerează, mai degrabă, faptul că gradul de atenuare al hemoperitoneului depinde de cota parte a elementelor figurate în sângele extravazat intraperitoneal. TC determină cu o precizie înaltă prezența hemoragiei active intraabdominale, astfel Shanmuganathan (1993) descrie acest proces vizualizat tomografic ca fiind o suprafață liniară sau neregulată de contrast cu valori ale atenuării similare cu cele ale aortei sau ale arterelor, cât și faptul că contrastul este determinat în afara lumenului arterelor sau ale organelor [53]. Datorită faptului că hemoperitoneul, la fel ca și sângele intravascular constă din ser și elemente figurate, acesta posedă capacitatea de sedimentare a elementelor figurate (efect de hematocrit), care în percepție tomografică este apreciat ca "nivel de lichid în lichid" și este un semn patognomonic al hemoperitoneului vizualizat prin TC [30]. Sensibilitatea metodei în diagnosticarea hemoperitoneului este de circa 66-80% [17,55], deși mai mulți autori menționează valori cuprinse între 92-97,6% în aprecierea sensibilității metodei, specificitate de 98,7% [20,36,61] și valoare predictivă negativă de 99,63% [29]. TC fără contrast reprezintă o metodă de investigație modernă, neinvazivă, având un înalt grad de specificitate, nu provoacă senzații dureroase, nu poate provoca iatrogenii și mai puțin depinde de operator [24], iar la necesitate se poate repeta [56]. Utilizarea contrastului, necâtând la faptul că face din TC o metodă invazivă, însă, a ridicat simțitor potențialul diagnostic al metodei, mai ales în diagnosticarea hemoragiilor intraperitoneale active [44,49]. Din dezavantajele metodei sunt costul încă destul de înalt al echipamentului, instalarea aparatului deseori este la distanță de secția de internare și posibilitatea de examinare doar a pacienților hemodinamic stabili [30,33].

În concluzie subliniem, că TC este una dintre cele mai moderne metode de investigație cu o utilitate extrem de înaltă atât în diagnosticarea hemoperitoneului, cauzelor acestuia, dar și identificarea unei hemoragii active, care poate schimba tactica de tratament în cazul concret. Cu toate că echipamentul este costisitor, TC rămâne modalitatea de bază de examinare a pacienților hemodinamic stabili.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) – ca metodă de diagnostic a apărut datorită lucrărilor și descoperirilor lui Odeblad, Purcell, Mansfield și Lauterbur care în anii 1975-1977 au înregistrat primele succese în înregistrarea imaginilor corpului uman apărute în urma utilizării câmpurilor magnetice puternice și undelor radio [16]. Metoda este la fel de utilă ca și TC și în mare parte dublează rezultatele obținute în urma examenului prin TC, fiind valoroasă mai ales în cazurile dubioase din punct de vedere diagnostic [33]. La

fel ca și în cazul TC, vizualizarea hemoperitoneului depinde în mare măsură de vârsta sângelui extravazat în cavitatea peritoneală. Hemoperitoneul este perceput ca semnal puternic pe imaginile T1, iar pe imaginile T2 hemoperitoneul apare ca un semnal mixt sau mediu. Posibilitatea de diferențiere a hemoperitoneului de alte lichide biologice intraperitoneale este mai mare în cazul RMN comparativ cu TC [30]. Un studiu comparativ pe animale condus de Weishaupt (2000), confirmat ulterior și prin examen morfologic, prezintă date privind sensibilitatea și specificitatea RMN cu contrast în depistarea leziunilor hepatice, renale și a hemoperitoneului este de 100%, în timp ce a TC cu contrast constituie, respectiv, 90 și 94% [62]. Alături de TC, RMN este una extrem de precisă și valoroasă în diagnosticarea hemoperitoneului, dar este la fel de costisitoare, fapt ce nu-i acordă careva avantaje în comparație cu TC, cu excepția faptului că RMN nu utilizează radiații ionizante în procesul de lucru [13]. Pe lângă costul înalt al aparaturii în lista dezavantajelor își găsește loc diponibilitatea limitată, dar și timpul lung în achiziționarea datelor [27].

Prin urmare RMN este o metodă modernă, nu utilizează radiație ionizantă, fapt prin ce este mai inofensivă decât TC, posedă o specificitate maximală în diagnosticarea hemoperitoneului, dar este încă puțin accesibilă și costisitoare pentru a fi utilizată pe scară largă în diagnosticul pacienților traumatizați. În același timp, la fel ca și TC, necesită un pacient stabil și cooperant pentru investigație, fapt care, iarăși, limitează aplicabilitatea metodei.

Laparoscopia ca metodă diagnostică, dar și de tratament miniinvaziv, și-a început istoria cu peste un secol în urmă când Hans Christian Jacobeus din Suedia în 1910 a raportat prima intervenție laparoscopică pe subiect uman [21]. Utilizarea laparoscopiei în diagnosticarea hemoperitoneului traumatic datează din anii 1920 [54]. Modalitățile tehnice de efectuare a laparoscopiei, atât cea clasică prin utilizarea câtorva puncte de acces (3-4), atât și laparoscopia printr-un singur punct de acces, sunt bine cunoscute chirurgilor. Stabilirea hemoperitoneului traumatic are loc prin vizualizarea directă a sângelui în cavitatea abdominală prin intermediul camerei video. În diagnosticarea hemoperitoneului, laparoscopia ca metodă, se prezintă de un real folos, cu o sensibilitate înaltă, apreciată de unii autori ca excelentă [26], deși există speculații în ce privește rolul laparoscopiei în evaluarea pacientului cu traumatism abdominal închis, metoda s-a arătat capabilă în 25% cazuri a evita laparotomia non-terapeutică [1]. Cherry și coautorii (2005) prezintă date în care sensibilitatea și specificitatea laparoscopiei în traumatismele abdominale deschise constituie 100% și 76%, respectiv [8]. Avantajele laparoscopiei,

comparativ cu chirurgia clasică, sunt după cum urmează: mobilizarea și alimentarea enterală precoce a pacientului, restabilire rapidă a capacității de muncă, convalescență accelerată, necesar redus de medicație analgetică, reducerea duratei spitalizării și costurilor spitalizării [47]. Alți autori mai menționează așa avantaje ca: reducerea hemoragiei cu micșorarea necesarului de hemotransfuzii, plăgi postoperatorii mai mici, expunerea redusă a organelor interne către contaminanți exteriori posibili, care reduce riscul infecțiilor postoperatorii [40]. Metoda este grevată și de anumite dezavantaje, printre care se enumeră: diagnosticarea insuficientă a leziunilor organelor cavitate mai ales ale intestinului, risc de provocare a leziunilor iatrogene (leziuni vasculare, intestinale, embolie gazoasă), deficiențe în aprecierea adâncimii, lipsa senzației tactile a chirurgului [63], necesitatea de a deplasa instrumentele în direcția opusă decât cea în care acestea pe ecran se vizualizează, fapt care necesită mișcări neintuitive din partea chirurgului – denumit *efectul Fulcrum* [14], vizualizarea deficitară a porțiunii posterioare a splinei, a pancreasului, a segmentelor D2, D3 și D4 ale duodenului, a organelor retroperitoneale și a segmentelor 7 și 8 ale ficatului [47]. O mare parte dintre pacienții traumatizați nu pot fi candidați pentru chirurgia miniinvazivă din cauza instabilității hemodinamice sau complexității leziunilor [39].

În încheiere, laparoscopia reprezintă o metodă contemporană cu un potențial diagnostic înalt în privința hemoperitoneului, având mai multe dezavantaje și avantaje cunoscute, dar care permite executarea unor manipulații terapeutice și prin aceasta permite evitarea laparotomiilor, care sunt asociate cu o morbiditate și mortalitate mai înaltă. Necătând însă la multiplele avantaje ale metodei laparoscopice, aceasta are anumite limitări, contraindicații specifice care previn utilizarea laparoscopiei în anumite situații clinice particulare și, deasemenea, necesită personal experimentat pentru îndeplinirea procedurii.

Toate metodele diagnostice mai sus enumerate își au locul bine meritat în stabilirea hemoperitoneului. Utilizarea acestora depinde direct de condiția clinică a pacientului, disponibilitatea procedurilor diagnostice, dar și respectarea unui algoritm diagnostic chibzuit. Prin urmare, este important a continua evaluarea utilității metodelor diagnostice ale hemoperitoneului pentru a elabora un algoritm diagnostic util.

Bibliografie

1. Berci G., Sackier J., Paz-Partlow M. Emergency laparoscopy. *Am J Surg*; 1991;161:332-335.
2. Beuran M., Negoii I. Managementul selectiv nonoperator al leziunilor viscerale abdominale la pacientul politraumatizat. Editura Academiei Române, București, 2012.

3. Beuran M., Turculeț C., Morteau S. Elemente de traumatologie. În: Manual de chirurgie, vol.II sub redacția Popescu I., Beuran M. București, Ed. Universitară „Carol Davila”, 2007, p.977-1016.
4. Bețișor V., Goian V. Principiile de bază în diagnosticul și tratamentul politraumatismelor. Elaborări metodice. Chișinău, 1995, p.32.
5. Bode P., Niezan R., Van Vugt A. Abdominal ultrasound as a reliable indicator for conclusive laparotomy in blunt abdominal trauma. *Journal of Trauma*. 1993;34:27-31.
6. Branney S., Wolfe R., Moore R., et al. Quantitative sensitivity of ultrasound in detecting free intraperitoneal fluid. *Journal of Trauma*. 1995;39:375-380.
7. Brohi K. Focussed Assessment with Sonography for Trauma (FAST). London; 2006; www.trauma.org.
8. Cherry R., Eachemti S., Hydo L., et al. The role laparoscopy in penetrating abdominal stab wounds. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2005;15:14-17.
9. Chiu W., Cushing B., Rodriguez A., et al. Abdominal injuries without hemoperitoneum: a potential limitation of focused abdominal sonography for trauma (FAST). *The Journal of Trauma: Injury, Infection and Critical Care*. 1997; 42(4):617-625.
10. Deunk J., Dekker H., Brink M. et al. The value of indicated computed tomography scan of the chest and abdomen in addition to the conventional radiologic work-up for blunt trauma patients. *Journal of Trauma*. 2007;63:757-763.
11. Dulchavsky S., Schwarz K., Kirkpatrick A., et al. Prospective evaluation of thoracic ultrasound in the detection of pneumothorax. *Journal of Trauma*. 2001;50:201-205.
12. Emergency war surgery. 3rd ed Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center, Washington, DC, 2004 în: Beuran M., Negoii I. Managementul selectiv nonoperator al leziunilor viscerale abdominale la pacientul politraumatizat. București 2012: p.29.
13. Fabian T., Bee T. Liver and biliary tract trauma. Feliciano D., Mattox K., Moore E. (eds). *Trauma*, Ed McGraw-Hill Professional, 5th ed., 2004.
14. Gallagher A., McClure N., McGuigan J., et al. An Ergonomic Analysis of the Fulcrum Effect in the Acquisition of Endoscopic Skills. *Endoscopy*. 1998;30(7):617-620.
15. Gayten CG, Stahl WM, Agarwal N, Murphy TC. Analysis of preventable deaths by mechanism of injury among 13500 trauma admission. *Ann Surg*. 1991, vol.214, no.4, p.510-20.
16. Geva T. Magnetic resonance imaging: historical perspective. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*. 2006;8:573-580.
17. Ghidirim G., Rojnovceanu G., Gurghiș R., et al. Managementul nonoperator al traumatismelor închise ale splinei. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. 2009;21(2):92-95.
18. Gurghiș R. Autoreferatul tezei de doctor în științe. USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău 2012.
19. Gurghiș R. Rolul metodelor instrumentale în diagnosticul și monitorizarea leziunilor de ficat și splină, abordate nonoperator (Revista literaturii). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. 2011;30(2):93-101.
20. Hamidi M., Aldaoud K., Qtaish I. The role of computed tomography in blunt abdominal trauma. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2007;7(1):41-46.
21. Hatzinger M., Kwon S., Langbein S., et al. Hans Christian Jacobaeus: inventor of human laparoscopy and thoracoscopy. *Journal of Endourology*. 2006;20(11):848-850.
22. Hertzberg B., Kliewer M., Paulson E. Ovarian cyst rupture causing hemoperitoneum: imaging features and the potential for misdiagnosis. *Abdominal Imaging*. 1999;24:304-308.
23. Hoffman R., Nerlich M., Muggia-Sullam M. Blunt abdominal trauma in cases of multiple trauma evaluated by ultrasonography: a prospective analysis of 291 patients. *Journal of Trauma*. 1992;32:452-458.
24. Holcroft J.W., Blaisdell F.W. Trauma to the torso. In: Wilmore D.W. Brennan M.F. Harken A.H. Holcroft J.W. Meakins J.L. *Care of the Surgical Patient, Volume 1, Critical Care*. Chicago, American College of Surgeon; 1989; 59.
25. Holm H., Kristensen J., Rasmussen S. Indications for ultrasonic scanning in abdominal diagnostics. *Journal of Clinic Ultrasound*. 1974;2:5-15.
26. Ivatury R., Simon R., Stahl W. A critical evaluation of laparoscopy in penetrating abdominal trauma. *J of Trauma*. 1993;34(6):822-828.
27. Kayaba H., Tamura H., Shirayama K., et al. Hemorrhagic ovarian cyst in childhood: a case report. *Journal of Pediatric Surgery*. 1996;31(7):978-979.
28. Kirkpatrick A., Sirois M., Laupland K., et al. Hand-held thoracic sonography for detecting post-traumatic pneumothoraces: the Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma (EFAST). *Journal of Trauma*. 2004;57:288-295.
29. Livingston D., Lavery R., Passannante M., et al. Admission or observation is not necessary after a negative abdominal computed tomographic scan in patients with suspected blunt abdominal trauma: Results of a prospective, multi-institutional trial. *J Trauma*. 1998;44:272-282.
30. Lucey B., Varghese J., Soto J. Spontaneous hemoperitoneum: causes and significance. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2005;34:182-195.
31. McKenney K., McKenney M., Cohn S. Hemoperitoneum score helps determine need for therapeutic laparotomy. *The Journal of Trauma*. 2001; 50:650-656.
32. Mirvis S., Dunham C. Abdominal/pelvic trauma. In: Mirvis S., Young J. *Imaging in trauma and critical care*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992:149-242.
33. Morteale K., Cantisani V., Brown D. Spontaneous intraperitoneal hemorrhage: imaging features. *Radiologic Clinics of North America*. 2003; 41:1183-1201.
34. Nance M., Mahboubi S., Wickstrom M., et al. Pattern of abdominal free fluid following isolated blunt spleen or liver injury in the pediatric patients. *Journal of Trauma*. 2002;52:85-87.
35. Nunes L., Simmons S., Hollowell M. Diagnostic performance of trauma US in identifying abdominal or pelvic free fluid and serious abdominal or pelvic injury. *Academic Radiology*. 2001;8:128-136.

36. Peitzman A., Makaroun M., Slasky B., et al. Prospective study of computed tomography in initial management of blunt abdominal trauma. *J Trauma*. 1986;26:585-592.
37. Poletti P., Mirvis S., Killeen K., et al. CT criteria for management of blunt liver trauma: correlation with angiographic and surgical findings. *Radiology*. 2000;216(2):418-427.
38. Pruitt B. Combat casualty care and surgical progress. *Ann Surg* 2006;243:715-729; 2.
39. Ransom K., Smith S. Laparoscopy for trauma. Prevention and management of laparoendoscopic surgical complications, 3rd edition. Available at www.laparoscopy.blogs.com.
40. Raveenthiran V. Pediatric laparoscopy: facts and factitious claims. *Journal of Indian Association of pediatric surgeons*. 2010;15(4):122-126.
41. Richmond, Caroline (2004). „Obituary – Sir Godfrey Hounsfield”. *BMJ* 329(7467): 687.
42. Richards J., McGahan J., Pali M., et al. Sonographic detection of blunt hepatic trauma: hemoperitoneum and parenchymal patterns of injury. *Journal of Trauma*. 1999;47(6):1092-1096.
43. Richards J., Schleper N., Woo B., et al. Sonographic assessment of blunt abdominal trauma: a 4-year prospectiv study. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2002;30(2):59-67.
44. Rodriguez Ch., Barone J., Wilbanks T. Isolated Free Fluid on Computed Tomographic Scan in Blunt Abdominal Trauma: A Systemic Review of Incidence and Management. *The Journal of Trauma*; 2002, Vol.:53(1):79-85.
45. Rojnoveanu G., Ghidirim G., Țințari S., et al. Rolul metodelor de examinare în evaluarea pacienților traumatizați chirurgicali. *Anale științifice ale Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. 2007;4:22-33.
46. Rozycki G., Ochsner M., Jaffin J. Prospective evaluation of surgeons' use of ultrasound in the evaluation of trauma patients. *Journal of Trauma*. 1993;34:516-527.
47. Samir M., Komal S., Shivendra M., et al. To study the incidence of organ damage and post-operative care in patients of blunt abdominal trauma with haemoperitoneum managed by laparoscopy. *Journal of Minimal Access Surgery*. 2011;7(3):169-172.
48. Scott-Conner C. Abdominal trauma. 2005. Available at: <http://aboutplastic.surgery.uiowa.edu>.
49. Schade K. Collaborative model: nonoperative spleen and liver management. *Journal of Trauma Nursing*; 2000:19-24.
50. Schnuriger B., Kilz J., Inderbitzin D. et al. The accuracy of FAST in relation to grade of solid organ injuries: a retrospective analysis of 226 trauma patients with liver or splenic lesion. *BMC Med Imaging* 9:3.
51. Shanmuganathan K., Mirvis S., Reaney S. Pictorial review: CT appearance of contrast medium extravasations associated with injury sustained from blunt abdominal trauma. *Clinical Radiology*. 1995;50:182-187.
52. Shanmuganathan K., Mirvis S., Sherbourne C., et al. Hemoperitoneum as the Sole Indicator of Abdominal Visceral Injuries: A Potential Limitation of Screening Abdominal US for Trauma. *Radiology* 1999; 212:423-430.
53. Shanmuganathan K., Mirvis S., Sover E. Value of contrast-enhanced CT in detecting active hemorrhage in patients with blunt abdominal or pelvic trauma. *American Journal of Roentgenology*. 1993;161(1):65-69.
54. Short AR. The uses of coelioscopy. *BMJ*. 1925;2:254-255; Stone WE. Intra-abdominal examination by the aid of the peritoneoscope. *J Kansas Med Soc*. 1924;24:63-65.
55. Tas F., Ceran C., Atalar M., et al. The efficacy of ultrasonography in hemodinamically stable children with blunt abdominal trauma: a prospectiv comparison with computed tomography. *European Journal of Radiology*. 2004;51:91-96.
56. Thomas L. Wachtel, Critical care concepts in the management of abdominal trauma; *Critical Care Nursing Quarterly*;1994; 17(2):34-50.
57. Tonolini M., Bianco R. Hemoperitoneum from splenic rupture in an expatriate. *Journal of Emergency Trauma Shock*. 2012;5(1):100-102.
58. Vazquez J., Kristin Thorsen M., Dodds W., et al. Evaluation and treatment of intraabdominal bilomas. *American Journal of Radiology*; 1985;144:933-938.
59. Von Kuenssberg D., Stiller G., Wagner D. Sensitivity in detecting free intraperitoneal fluid with the pelvic views of the FAST exam. *American Journal of Emergency Medicine*. 2003;21(6):476-478.
60. Ya-Hui L., Hong-Xi M., Bai J. Spontaneous hemoperitoneum from hepatic metastatic trophoblastic tumor. *World Journal of Gastroenterology*. 2012; 18(31):4237-4240.
61. Webster V. Abdominal trauma: Pre-operative assessment and postoperative problems in intensive care. *Anaesth Intensive Care*. 1985;13:258-262.
62. Weishaupt D., Hetzer F., Ruehm S., et al. Three-dimensional contrast-enhanced MRI using an intravascular agent for detection of traumatic intraabdominal hemorrhage and abdominal parenchymal injuries: an experimental study. *Eur Radiol*. 2000;10(12):1958-1964.
63. Westebring-van der Putten E., Goossens R., Jakimowicz J., et al. Haptics in Minimally Invasive Surgery – A Review. *Minimally Invasive Therapy*. 2008;17 (1): 3-16.

FACTORII ANTIANGIOGENICI - MARKERI BIOCHIMICI AI DECOLĂRII PREMATURE DE PLACENTĂ NORMAL INSERATĂ (Revista literaturii)

Irina Sagaidac – asistent universitar,

Catedra de obstetrică și ginecologie FECMF

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. +37369340259, irinasagaidac@yahoo.com

Rezumat

Decolarea prematură de placentă normal inserată (DPPNI) reprezintă una din cele mai frecvente cauze ale hemoragiilor în trimestrul II și III de sarcină, determinând nivelul înalt al mortalității perinatale. Identificarea unor markeri biochimici predictivi ar putea preveni DPPNI, și respectiv, micșora morbiditatea și mortalitatea perinatală. Endoglina solubilă (sEng), reprezintă o proteină antiangiogenică, nivelul căreia crește în patologiile placentei, determinate de insuficiența utero-placentară, precum DPPNI și preeclampsia. Dacă rolul sEng, ca factor predictor în preeclampsie este demonstrat, atunci rolul acesteia în DPPNI rămâne până în prezent studiat insuficient. Rolul tirozin kinazei solubile (sFtl1), constă în supraexpresia sa protectivă, prin diminuarea nivelului VGEF (vascular endothelial growth factor), cu scopul diminuării complicațiilor la nivel materno-fetal.

Cuvinte-cheie: Decolare de placentă, factori antiangiogenici, endoglina solubilă, tirozin-kinaza solubilă

Summary. Antiangiogenic factors - biochemical markers of abruptio placentae (Literature review)

Abruptio placentae is one of the most common causes of bleeding in the second and third trimesters of pregnancy, causing high levels of perinatal morbidity and mortality. Identifying biochemical markers that would serve as predictors could prevent placental abruption, respectively decrease perinatal morbidity and mortality. Soluble endoglin, is an antiangiogenic protein, which increases the placental pathologies caused by uteroplacental insufficiency as abruptio placentae and preeclampsia. If sEng role as a predictor factor in preeclampsia is shown, the role of sEng in abruptio placentae remains poorly studied so far. The protective role of sFtl1, reflects in its supraexpression by knocking down VGEF level, thus prevent further maternal or fetal complications at placental level.

Key words: Abruptio placentae, antiangiogenic factors, soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase-1

Резюме. Антиангиогенные факторы - биохимические маркеры преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (Обзор литературы)

Преждевременная отслойка плаценты является одной из наиболее распространенных причин кровотечения во втором и третьем семестрах беременности, обуславливая высокий уровень перинатальной смертности. Определение биохимических маркеров нарушенного ангиогенеза сможет предотвратить это патологическое состояние, соответственно уменьшить перинатальную заболеваемость и смертность. Растворимый эндоглин является антиангиогенным белком, уровень которого возрастает при маточно-плацентарных нарушениях как отслойка плаценты и преэклампсия. Если роль sEng как маркера развития преэклампсии изучена, то роль sEng в отслойке плаценты до сих пор остается малоизученным. Роль SFtl1 состоит в защитной гиперэкспрессии за счет снижения уровня VEGF.

Ключевые слова: Отслойка плаценты, антиангиогенные факторы, растворимый эндоглин, растворимая FMS-подобная тирозин-киназа 1

Placenta este un organ multifuncțional care asigură transportul de oxigen, nutrienți și produse reziduale între mamă și făt. Pe lângă aceasta, placenta are funcții metabolice, endocrine și imunologice. Placenta asigură menținerea sarcinii și este vitală pentru creșterea și dezvoltarea fetală normală. Pe parcursul dezvoltării vilozităților placentare are loc și remodelarea arhitectonică a sistemului uterin de vascularizare, astfel constituind un circuit închis de vascularizare materno-fetal. Pe de altă parte și trofoblastul îndeplinește funcții esențiale în schimbul materno-fetale, dar și secreta o mare varietate de hormoni și factori de creștere.

Anomaliile structurale sau funcționale ale pla-

centei contribuie la reducerea alimentării sanguine și dezvoltarea stresului oxidativ rezultat într-un spectru de complicații ale sarcinii, inclusiv bolile hipertensive ale sarcinii, restricția de creștere fetală, decolarea prematură de placentă.

Decolarea prematură de placentă normal inserată (DPPNI) sau apoplexia utero-placentară reprezintă o stare patologică determinată de decolarea parțială sau totală a placentei inserate normal, în orice moment al sarcinii, înainte de naștere. Conform datelor *Yinka Oyelese*, decolarea prematură de placentă normal inserată se întâlnește în 1% din toate sarcinile și reprezintă cauza majoră a hemoragiilor în al II-lea și al III-lea trimestru al sarcinii, determinând nivelul înalt

al morbidității și mortalității perinatale [11]. Sunt cunoscuți și descriși în literatură numeroși factori de risc, însă cauza dezlipirii de placentă este până în prezent necunoscută. Astfel, una din provocările obstetricii contemporane este identificarea unor predictorii serologici, care ar permite anticiparea insuficienței placentare, inclusiv a decolării premature de placentă normal inserată.

În sarcina fiziologică invazia trofoblastică a arterelor spiralate ale uterului determină o placentă normală, în care trofoblastul și fibrina înlocuiesc structurile arteriale slab rezistente realizând un debit sporit al circulației utero-placentare. În mare parte procesul de implantare a placentei este determinat de angiogeneză, care reprezintă dezvoltarea de vase sanguine în condiții normale sau patologice. Inițierea și dezvoltarea angiogenezei placentare depinde de echilibrul factorilor proangiogenici și antiangiogenici în celulele endoteliale. De o importanță deosebită pentru dezvoltarea vascularizației placentei și funcționarea sa normală sunt factori care stimulează proliferarea celulelor endoteliale și sporește viabilitatea lor. Factorii angiogenezei sunt: inductorii (VEGF-vascular endothelial growth factor, FGF- fibroblast growth factor, angiopoietina) și inhibitorii (interferonul alfa, trombospodina 1, endostatina, angiostatina și proteazele distrugătoare de matrice extracelulara). Astfel, angiogeneza este strict controlată de acest „echilibru angiogen”, un echilibru fiziologic între semnalele stimulatoare și inhibitoare pentru creșterea vaselor de sânge.

Formarea de noi vase sanguine se produce în timpul regenerării plăgilor și organelor, iar în sistemul de reproducere feminin în timpul ovulației, menstruației și formării placentei. Angiogeneza este, de asemenea, un factor important în multe procese patologice, cum ar fi creșterea tumorilor, artrita reumatoidă, retinopatia diabetică și psoriazisul. Conform *Signore C. et al.* remodelarea vasculară în timpul placentăției, are loc sub influența factorilor proangiogenici, cum ar fi PGIF – factorul de creștere placentară și VEGF – factorul de creștere endotelial vascular și a factorilor antiangiogenici: endoglina solubilă (sEng) și tirozin kinaza solubilă (sFlt1) [7]. Factorii antiangiogenici sEng și sFlt1 sunt mai frecvent studiați în prezent prin prisma angiogenezei în dezlipirile de placentă și preeclampsie, considerându-se că patologiiile date au același substrat morfopatologic. Așa zisa placentăție normală are loc în condițiile în care se menține echilibrul între factorii pro și antiangiogenici, nivelul seric al factorilor proangiogenici (VGEF, PIGF) fiind mai înalt, decât cel al factorilor antiangiogenici (sEng, sFlt1).

Cercetările consacrate placentăției patologice au

menirea să identifice particularitățile de expresie a factorilor antiangiogenici, condițiile și termenii de sarcină, care pot modifica nivelul lor.

La etapele tardive ale angiogenezei macrofagele, fibroblastele și celulele musculare netede secretă factori angiogenici care inhibă migrarea și proliferarea celulelor endoteliale, fără a afecta viabilitatea lor. Sinteza factorilor antiangiogenici constituie o parte integrantă a angiogenezei normale. În procesul de vascularizare sinteza inhibitorilor servește ca un factor de protecție pentru invazia excesivă a celulelor trofoblastice, precum și ca un obstacol în calea dezvoltării ulterioare a modificărilor patologice ale patului vascular. Factorilor antiangiogenici le este caracteristică o mare afinitate la endoteliul [17].

Conform G. Girardi et al. (2006), odată cu dezvoltarea trofoblastului placentar în condiții hipoxice se mărește fluxul factorilor antiangiogenici (sEng, sFlt1) în sângele matern. Concentrația lor crescută inhibă diferențierea citotrofoblastului placentar și interferează cu invazia lui, care are un impact direct în patogeneza placentăției anormale asociate cu dezvoltarea insuficienței placentare și retardului de creștere fetal [3].

Endoglina, unul din factorii antiangiogenici, este o glicoproteină, codificată de gena ENG, localizată la suprafața celulelor, în mod specific al arterelor în dezvoltare. Proteina dată face parte dintr-un complex de proteine ”TGF beta receptor complex” care asigură formarea ulterioară a vaselor sanguine, cu diferențierea lor în artere și vene. Glicoproteina dată are un rol crucial în angiogeneză, de aceea studierea ei este relevantă inclusiv în creșterea tumorală și în metastazarea celulelor canceroase.

Conform cercetărilor *Lopez-Novoa J.M.* endoglina solubilă (sEng) este rezultatul clivării proteolitice a metaloproteinazei MMP-14 în spațiul extracelular, fiind identificată în celulele endoteliale a macrofagilor și monocitelor activate, celulele musculaturii netede [5]. Pe de altă parte, datele *Venkatesha et al.* denotă că endoglina reprezintă unul din co-receptorii membranei celulare a diversilor factori de creștere, produsă de endoteliu și sinciotrofoblast, fiind unul din cei mai importanți factori angiogenici. sEng inhibă formarea tuburilor capilare în vitro și crește permeabilitatea vasculară, inducând hipertensiunea [9].

Într-un studiu realizat de *Levine et al.*, care a inclus 192 gravide cu preeclampsie, au fost determinate nivele diminuate ale factorilor proangiogenici PIGF și VGEF cu câteva săptămâni înainte de apariția preeclampsiei și un nivel crescut al formei solubile a endoglinei în trimestrul II de sarcină [4].

Există studii care au determinat că PIGF și VGEF primii reacționează prin diminuare în cazurile de

invazie trofoblastică anormală, de exemplu în preeclampsii și RDIU. Totodată, conform datelor *Fomina M., Signore C et al.*, factorii antiangiogenici (sFlt1 și sEng) sunt în creștere la femeile cu risc de dezvoltare a preeclampsiei [2,10].

Signore C et al. în 2008, și-a propus într-un studiu cercetarea relevanței sEng în DPPNI, testând nivelul sEng la un lot de 3631 gravide, în 3 perioade ale sarcinii: până la 20 săptămâni, în perioada 21-32 săptămâni, și după 33 săptămâni. La 29 din ele sarcina și nașterea s-a complicat cu DPPNI. Astfel, comparând nivelul sEng la pacientele cu DPPNI și nivelul sEng la pacientele din grupul de control, s-a determinat un nivel mediu mai mare a sEng în toate cele 3 perioade de testare, la diferite termene de sarcină, în grupul pacientelor cu DPPNI. Și gravidele cu hipertensiune arterială și/sau preeclampsie, la care sarcina s-a complicat cu DPPNI au avut un nivel crescut al factorului antiangiogenic sEng, identificat în perioada sarcinii de la 21 la 32 săptămâni [10]. Prin urmare, sEng joacă un rol important în dezvoltarea disfuncției endoteliale și patogeneza insuficienței placentare [3].

Totodată rezultatele unui alt studiu care a avut drept scop cercetarea concentrației endoglinei solubile la femeile ce ulterior au dezvoltat DPPNI, realizat de *Tikkanen* în 2007, indică la lipsa unei legături între nivelul sEng în trimestrul II și dezvoltarea ulterioară a DPPNI [8].

Cel de-al doilea factor antiangiogen care are un impact deosebit în creșterea endotelială vasculară la nivel de placentă este tirozin kinaza solubilă (sFlt1), având rolul de receptor pentru VEGF și PGEF. Proteina sFlt-1 se cuplează cu factorii proangiogenici, îi dezactivează, iar nivelul lor seric scade, ceea ce împiedică creșterea endotelială vasculară. Prin urmare, sFlt-1 diminuează efectele benefice ale factorilor proangiogenici asupra endoteliului matern, ceea ce duce la diminuarea factorilor VEGF și PIGF. Importanța acestui factor este determinată de faptul, că nivelul lui crește înainte de apariția semnelor clinice. Conform datelor lui *Erez O.* (2008), bazate pe studiul unui lot de 402 gravide, dintre care 56 sarcini ulterior s-au complicat cu preeclampsie, modificările în concentrațiile plasmatiche materne ale sEng și PIGF, inclusiv a raporturilor sFlt1/PIGF, între primul și al doilea trimestru de sarcină conferă un risc crescut pentru dezvoltarea preeclampsiei și nașterea copiilor cu masa mică [1].

Rezultatele unui alt studiu, realizat de *Xiujun Fan* (2014), au definit o relație de reglementare între creșterea producției de VEGF la nivel decidual și creșterea expresiei sFlt1 în trofoblast, adiacent, la interfața materno-fetală. Rezultatul de bază al cercetării constă în faptul că creșterea nivelului de sFlt1 în celulele

placentare poate fi un răspuns la creșterea concentrațiilor locale de VEGF produs în celule deciduale materne. S-a constatat, ca sFlt1 joacă un rol critic local, chiar și în sarcini normale, prin prevenirea tulburării circulației la nivel de placentă și făt, care ar putea fi cauzate de excesul de VEGF. În experiment, șoarecii cu nivelul VEGF crescut, au manifestat eliminări vaginale sangvinolente, de pe interfața materno-fetală, iar feții, născuți la termen, care au supraviețuit, au avut masa mai mică. Placentele în mediu cântăreau cu 15% mai puțin. Cei cu nivele crescute de VEGF, dar cu nivelul sFlt1 scăzut au prezentat modificări histologice semnificative la nivel de trofoblast și deciduă prin congestie severă a sinusurilor venoase materne în deciduă și în labirintul vaselor fetale, cât și extravazarea extensivă a fibrinei. Astfel, a fost determinat că supra-expresia sFlt1 are un rol protectiv pentru placentă și făt, prin faptul că nu permite hipercoagularea la nivel de placentă, cu toate că micșorarea expresiei VEGF prin excesul de sFlt1 la nivel local conduce la apariția semnelor clinice ale preeclampsiei [10].

Signore C et al. (2006), studiind factorul de creștere placentară și a tirozinkinazei solubile la 31 din paciente ce au dezvoltat DPPNI, a identificat nivele scăzute ale factorilor proangiogenici (PIGF) și raportul sFlt-1/PIGF crescut la nuliparele care ulterior au dezvoltat DPPNI și hipertensiune [6].

Astfel, pentru dezvoltarea și funcția normală a placentei, este important să se mențină echilibrul dintre diversele mecanisme de angiogeneză, precum și cel dintre factorii proangiogenici și antiangiogenici, secretați de celulele endoteliale. Factorii antiangiogenici au un impact esențial asupra placentății patologice, tulburărilor în sistemul vascular utero-placentar, inclusiv în complicațiile majore ale sarcinii ca preeclampsia și decolările de placentă normal inserată.

Concluzii:

1. Placentăția patologică cu dezvoltarea ulterioară a DPPNI este condiționată de dezechilibrul factorilor proangiogenici și antiangiogenici ai angiogenezei.
2. Factorul antiangiogen - endoglinea solubilă - pare să joace un rol cheie în penetrarea citotrofoblastului corionic vilos cu remodelarea vascularizării deciduale materne, fiind un reglator negativ al invaziei trofoblastice și al dezvoltării placentare.
3. Rolul de marker predictiv al endoglinei solubile este argumentat în preeclampsii și DPPNI.

Bibliografie

1. Erez O., Romero R et al. *The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age.* //J Ma-

tern Fetal Neonatal Med. 2008 May;21(5):279-87. doi: 10.1080/14767050802034545.

2. Fomina M., Divakova T., Rzheusskaya L. *Endothelial dysfunction and the balance of angiogenic factors in pregnant women with placental disorders*, // Meditsinskie novosti.-2014.-N3.-pp. 63-67.

3. Girardi G., Yarilin D. *Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction* // J. Exp. Med. - 2006. - Vol. 203. - P. 2165-2175.

4. Levine, R.J., Lam, C. et al. *Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia*. //N. Engl. J. Med., 2006, 355, 992-1005.

5. Lopez-Novoa J.M., Bernabeu C. „*ENG (endoglin)*”. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. (January 2012).

6. Signore C.I., Mills J.L., Qian C., Yu K., Lam C., Epstein F.H., Karumanchi S.A., Levine R.J. *Circulating angiogenic factors and placental abruption*. //Obstet Gynecol. 2006 Aug;108(2):338-44.

7. Signore C., Mills J., *Circulating soluble endoglin and aplacental abruption*. // Prenat Diagn. 2008 September; 28(9): 852–858. doi:10.1002/pd.2065.

8. Tikkanen M., Stenman U.H., Nuutila M, Paavonen J., Hiilesmaa V., Ylikorkala O. *Failure of second-trimester measurement of soluble endoglin and other angiogenic factors to predict placental abruption*. //Prenat Diagn. 007;27:1143–1146.

9. Venkatesha, S., Toporsian et al. *Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia*. //Nat. Med., 2006, 12, 642-649.

10. Xiujun Fan, Anshita Rai et al. *Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications*.//J Clin Invest. 2014; 124(11):4941–4952. doi:10.1172/JCI76864. Volume 124.

11. Yinka Oyelese, Cande V. Ananth, *Placental Abruption, Clinical Exper Series -Obstetrics&Gynecology* //2006, Vol. 108, No. 4, pg. 1005-1016.

ANEMIA ŞI TRANSFUZIA DE ERITROCITE LA PACIENŢII CRITICI

Tatiana Tăzlăvan – conf. univ., dr. şt. med.,

Catedra de anesteziologie şi reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”,

IP USMF „Nicolae Testemiţanu”

tel. 069998828, ttazlavan@gmail.com

Rezumat

În articol se descrie etiologia anemiei la bolnavii din unităţile de terapie intensivă şi impactul ei asupra morbidităţii şi mortalităţii bolnavilor critici. Tradiţional anemia se tratează prin efectuarea transfuziilor de masă eritrocitară care nu sunt lipsite de riscuri. Autorul prezintă dovezi în favoarea practicării unei strategii restrictive de transfuzie a concentratului eritrocitar. O alternativă pentru transfuzia de eritrocite alogene ar fi utilizarea substituenţilor sanguini (perfluorocarburile şi substituenţi pe bază de hemoglobină).

Cuvinte-cheie: anemie, transfuzie, bolnavi critici, substitueţi sanguini

Summary. Anemia and red blood cell transfusion in critically ill patients

The article deals with etiology of anemia in intensive care unit patients and critically ill patients. Traditionally anemia is treated with red blood cell transfusions but they are not without risks. The author provides strong evidence to follow a restrictive strategy of transfusion. Blood substitutes (perfluorocarbon emulsions and hemoglobin-based products) may be used as an alternative to allogeneic blood transfusions.

Key words: anemia, transfusion, critically ill patients, blood substitutes

Резюме. Анемия и переливание эритроцитарной массы больным в критическом состоянии

В статье обсуждается этиология анемии у больных в критических состояниях, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, а также ее влияние на развитие различных осложнений и смертность больных. Традиционно анемия лечится переливанием эритроцитарной массы, однако трансфузии эритроцитарной массы могут сопровождаться различными осложнениями. Автор приводит весомые доказательства в пользу придерживания рестриктивной стратегии назначения эритроцитарной массы. Альтернативой переливания крови может служить применение кровезаменителей (перфторуглеводороды и заменители на основе модифицированного гемоглобина).

Ключевые слова: анемия, трансфузия, больные в критическом состоянии, кровезаменители

Anemia este frecventă la pacienţii critici din unităţile de terapie intensivă. În prima zi de internare în unităţile de terapie intensivă prezintă anemie peste 60% bolnavi [5], în ziua a 3-a de la in-

ternare – 90% bolnavi [7], iar în ziua a 8-a – 97% bolnavi [20].

Etiologia anemiei la bolnavii critici este multifactorială: hemodiluţia, hemoragiile (manifeste, oculte),

flebotomiile, reducerea sintezei de eritrocite (deficit de fier, vitamina B₁₂, acid folic, scăderea producției de eritropoietină endogenă, rezistența la eritropoietina endogenă), scăderea duratei de viață a eritrocitelor [6, 10, 11, 19].

Anemia reprezintă un factor de risc pentru evoluția postoperatorie a bolnavului chirurgical dar și pentru bolnavii critici din unitățile de terapie intensivă.

Carson J.L. într-un studiu efectuat pe pacienți chirurgicali a demonstrat că mortalitatea a fost proporțională cu severitatea anemiei, iar pacienții anemici cardiovasculari au avut o mortalitate de 3-4 ori mai mare [1].

Rezultatele obținute de către Wu W.C. [23] pe 310311 pacienți supuși intervențiilor chirurgicale noncardiace au relevat o creștere a morbidității și mortalității la 30 de zile la bolnavii cu hematocritul scăzut preoperator.

Creșterea mortalității și o evoluție nefavorabilă în perioada postoperatorie (creșterea ratei accidentelor vasculare, leziunii renale acute) a fost demonstrată și de către Karkouti K. [12] într-un studiu multicentric de cohortă efectuat pe un număr mare de pacienți anemici supuși intervențiilor chirurgicale cardiace.

Anemia are un impact negativ și asupra evoluției bolnavilor critici din unitățile de terapie intensivă, spre exemplu se reduce rata de succes a desprinderii de ventilator [13], crește riscul de infarct miocardic [21] și al mortalității [2,16].

În concluzie, anemia este asociată cu creșterea morbidității și mortalității și necesită corectare.

Tradițional anemia se tratează prin efectuarea transfuziilor scopul fiind creșterea livrării O₂ către țesuturi (DO₂) care este determinată de debitul cardiac (DC) și conținutul în oxigen al sângelui arterial (CaO₂): DO₂ = DC x CaO₂. Oxigenul este transportat de către sângele arterial fixat pe hemoglobină (98%) și dizolvat în plasmă. Conținutul în oxigen al sângelui arterial depinde atât de concentrația hemoglobinei (Hb) și gradul saturării acesteia (SaO₂), cât și de presiunea parțială a oxigenului din sângele arterial: CaO₂ = [(Hb x SaO₂ x 1,34) + (PaO₂ x 0,003)].

Hemotransfuziile însă pot fi însoțite de multiple reacții adverse: reacții hemolitice și febrile nonhemolitice, reacții alergice, leziune pulmonară acută legată de transfuzie, supraîncărcare circulatorie, complicații metabolice, hemoliză non-imună, contaminare bacteriană, imunosupresie, boală grefă contra gazdă, purpură posttransfuzională, supraîncărcare cu fier, transmiterea de boli infecțioase.

Primul studiu multicentric, prospectiv care a studiat impactul transfuziei a fost trialul canadian Transfusion Requirements in Critical Care [9]. În acest studiu s-a comparat strategia "restrictivă" (ni-

velul prag al hemoglobinei sub 70 g/l pentru a iniția transfuzia cu scopul atingerii unor valori țintă ale hemoglobinei cuprinse între 70 și 90 g/l) cu strategia "liberală" (concentrația hemoglobinei în calitate de trigger transfuzional sub 10 g/l cu scopul atingerii unor valori țintă ale hemoglobinei cuprinse între 100 și 120 g/l) de transfuzie. Rezultatele studiului susțin că mortalitatea la 30 de zile este similară în ambele loturi (18,7% și 23,3%), însă rata mortalității a fost semnificativ mai mică în lotul bolnavilor cu strategie restrictivă de transfuzie cu un scor APACHE sub 20 (8,7% în lotul bolnavilor cu strategie restrictivă comparativ cu 16,1% în lotul bolnavilor cu strategie liberală de transfuzie). Rata mortalității a fost semnificativ mai mică în lotul bolnavilor cu strategie restrictivă cu o vârstă mai mică de 55 ani (5,7% comparativ cu 13,0%). Autorii recomandă transfuzia de concentrat eritrocitar bolnavilor critici cu un nivel de hemoglobină sub 70 g/l.

Creșterea mortalității în lotul pacienților care au primit transfuzii a fost demonstrată și într-un alt studiu prospectiv de cohortă (CRIT) efectuat pe un număr mare de subiecți din 284 unități de terapie intensivă din SUA. Cercetătorii au relevat că numărul de transfuzii se asociază cu creșterea ratei complicațiilor și duratei de spitalizare [5].

O echipă de cercetători [14] a analizat rezultatele a 45 studii clinice pe 272596 pacienți în care s-a determinat relația dintre transfuzia de eritrocite și mortalitate, infecții, insuficiență multiplă de organ, detresa respiratorie acută. 42 de studii au indicat că riscul depășește beneficiul transfuziei. Transfuzia de eritrocite reprezintă un factor de risc independent de predicție a mortalității (17 din 18 studii) și apariției infecțiilor (toate din cele 22 studii investigate). În plus, transfuzia de eritrocite s-a asociat cu creșterea riscului de apariție a insuficienței multiple de organ și detresei respiratorii acute.

În 2010 au fost publicate rezultatele unui studiu clinic prospectiv randomizat (Transfusion Requirements After Cardiac Surgery) desfășurat pe 502 bolnavi supuși intervențiilor chirurgicale cardiace care au fost repartizați aleatoriu în grupul cu strategie liberală (menținerea hematocritului ≥30%) și restrictivă (menținerea hematocritului ≥24%) de transfuzie. Rezultatele au demonstrat că mortalitatea la 30 de zile a fost similară în ambele grupuri de bolnavi (10% în grupul cu strategie liberală și 11% în lotul cu strategie restrictivă). Independent de strategia de transfuzie, numărul de unități de concentrat eritrocitar transfuzat a fost un factor de risc independent pentru apariția complicațiilor și deces [8].

Rezultatele acestui studiu sunt susținute de datele dintr-un studiu randomizat multicentric des-

fășurat în 47 clinici din SUA și Canada în care au fost incluși 2016 bolnavi cu fractură de col femural cu maladii cardiovasculare sau factori de risc cardiovascular cu nivelul hemoglobinei sub 80 g/l [3]. Bolnavii au fost repartizați aleatoriu în grupul cu strategie liberală (efectuarea hemotransfuziei la un nivel prag a hemoglobinei de 100 g/l) și restrictivă (efectuarea hemotransfuziei în prezența semnelor clinice ale anemiei sau la decizia medicului la un nivel prag al hemoglobinei de sub 80 g/l). S-a urmărit mortalitatea și capacitatea de a se deplasa fără vreun ajutor la 60 de zile.

Rezultatele au pus în evidență lipsa diferențelor semnificative în ceea ce privește atât mortalitatea (5,2% în grupul cu strategie liberală de transfuzie și 4,3% în grupul cu strategie restrictivă de transfuzie), cât și capacitatea de a merge (34,7% în grupul cu strategie liberală de transfuzie și 35,2% în grupul cu strategie restrictivă de transfuzie).

Practicarea unei strategii restrictive de transfuzie ameliorează rezultatele (scade mortalitatea, rata efectelor adverse) și la bolnavii cu hemoragie digestivă superioară [22].

Principala concluzie a acestor studii este aceea că transfuzia de eritrocite reprezintă un factor de risc și este necesară limitarea transfuziei de eritrocite.

În practica clinică criteriile de evaluare a necesității de transfuzie sunt determinarea concentrației hemoglobinei și a hematocritului. În prezent, la bolnavii critici fără hemoragii și la cei cu maladii cardiace cronice se recomandă instituirea transfuziei de masă eritrocitară la un nivel de hemoglobină sub 70 g/l pentru a menține nivelul hemoglobinei la valorile de 70-90 g/l. La bolnavii critici cu sindrom coronarian acut și bolnavii critici în stare de șoc septic în primele 6 ore de la debut se recomandă în calitate de trigger transfuzional valorile hemoglobinei de 80 și 90 g/l respectiv pentru a menține concentrația hemoglobinei peste 80-90 g/l la bolnavii cu sindrom coronarian acut și 90-100 g/l la bolnavii cu șoc septic [17].

O altă abordare acceptată este depistarea unei perfuzii și oxigenări neadecvate (saturația sângelui venos amestecat, creșterea concentrației lactatului, subdenivelarea segmentului ST), care ar trebui să-l înlocuiască pe cel reprezentat de valorile hemoglobinei [18].

O alternativă pentru transfuzia de eritrocite alogene ar fi utilizarea substituenților sanguini. Substituentul sanguin ideal ar trebui să fie disponibil, să poată transporta oxigenul și bioxidul de carbon la fel de eficient ca și hemoglobina, să fie compatibil cu toate grupele sanguine, să aibă efecte secundare minime, durată lungă de acțiune, termen de valabilitate mare,

costuri scăzute, să fie stabil la depozitare și lipsit de pericolul de transmitere a bolilor infecțioase.

În prezent există substituenți sanguini sintetici, non-hemoglobinici (perfluorocarburile) și substituenți pe bază de hemoglobină extrasă din sânge uman sau bovin sau sintetizată prin inginerie genetică [4].

Perfluorocarburile sunt foarte eficiente în transportarea oxigenului – pot transporta de 50 ori mai mult oxigen decât plasmă. În tabelul nr. 1 sunt prezentați substituenții sanguini non-hemoglobinici.

Tabelul 1

Substituenți sanguini non-hemoglobinici

Produs	Țara	Particularități
Fluosol	Japonia	Capacitate redusă de transport a oxigenului, durată scurtă de păstrare, efecte secundare multiple. Retras din producere.
Oxygent	SUA	Aprobat pentru utilizare în faza a III-a a studiilor în SUA și Europa. În intervențiile chirurgicale cardiace crește riscul de accident vascular cerebral. Studiile clinice stopate.
Perftoran	Rusia	Aprobat pentru utilizare clinică în 1996 în Rusia, apoi în Mexic în 2005.
Oxycyte	SUA	Aprobat pentru utilizare în faza a II a studiilor clinice în Elveția și Israel la pacienții cu traumatism cranio-cerebral.

Substituenți sanguini pe bază de hemoglobină. Hemoglobina liberă fiind administrată intravenos are afinitate crescută pentru oxigen și deaceia eliberarea de oxigen la nivel tisular este scăzută, are o durată scurtă de acțiune, efecte nefrotoxice și vasoactive. În scopul depășirii acestor neajunsuri s-a încercat modificarea chimică a moleculelor de hemoglobină și anume: realizarea legăturilor încrucișate între catenele alfa și beta a globinei – (HemAssist, Optro), polimerizarea moleculelor de hemoglobină (PolyHeme, Hemopure, HemoLink), conjugarea tetramerilor de hemoglobină cu polietilenglicol (Hemospan, Dextran-Hemoglobin).

Siguranța substituenților sanguini pe bază de hemoglobină a fost obiectivul analizei a 16 studii clinice efectuate de către Natanson C. [15] în care s-a urmărit rata mortalității și a infarctului miocardic. Rezultatele studiului au pus în evidență că substituenții sanguini artificiali sunt responsabili de creșterea semnificativă a riscului de deces (în lotul pacienților care au primit transfuzii cu substituenți sanguini au decedat 164, iar în grupul de control – 123) și a riscului de infarct miocardic (59 pacienți cărora li s-a transfuzat substituenți sanguini în comparație cu 16

din grupul pacienților cărora li s-a transfuzat concentrat eritrocitar).

În prezent cercetările în domeniul creării unui sânge artificial "ideal" continuă, iar savanții testează tehnici noi: conjugarea hemoglobinei cu superoxid-dismutază, glutation, catalază, încapsularea hemoglobinei în nanocapsule, conversia enzimatică a sângelui de grupa A, B sau AB în sânge universal de grupa O, utilizarea celulelor stem.

Bibliografie

1. Carson J.L., Duff A., Poses R.M., et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*. 1996;348:1055-60.
2. Carson J.L., Noveck H., Berlin J.A., et al. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. 2002;42:812-18.
3. Carson J.L., Terrin M.L., Noveck H., et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365:2453-62.
4. J.-Y. Chen, Scerbo M., Kramer G. A Review of Blood Substitutes: examining the history, clinical trial results, and ethics of hemoglobin-based oxygen carrier. *Clinics*. 2009; 64(8): 803-13.
5. Corwin H.L., Gettinger A., Pearl R.G., et al. The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Crit. Care Med.* 2004;32(1):39-52.
6. Corwin H.L., Parsonnet K.C., Gettinger A. RBC transfusion in the ICU: is there a reason? *Chest*. 1995;108(3):767-71.
7. Gattinoni L., Chiumello D. Anemia in the intensive care unit: how big is the problem? *Transfus. Altern. Transfus. Med.* 2002; 4(4):118-20.
8. Hajjar L.A., Vincent J.L., Galas F.R., et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*, 2010; 304(14):1559-67.
9. Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A., et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340:409-17.
10. Heming N., Montravers P., Lasocki S. Iron deficiency in critically ill patients: highlighting the role of hepcidin. *Crit. Care*. 2011; 15:210.
11. Hobisch-Hagen P., Wiedermann F., Mayr A., et al. Blunted erythropoietic response to anemia in multiply traumatized patients. *Crit. Care Med.* 2001; 29:743-47.
12. Karkouti K., Wijesundera D.N., Beattie W.S. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation*. 2008;117(4):478-84.
13. Khamiees M., Raju P., DeGirolamo A., et al. Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. *Chest* 2001;120:1262-70.
14. Marik P.E., Corwin H.L. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit. Care Med.*, 2008; 36(9):2667-74.
15. Natanson C., Kern S.J., Lurie P., et al. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;299(19):2304-12.
16. Rasmussen L., Christensen S., Lenler-Petersen P., et al. Anemia and 90-day mortality in COPD patients requiring invasive mechanical ventilation. *Clin. Epidemiol.* 2010;3:1-5.
17. Retter A., Wyncoll D., Pearse R. et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br. J. Haem.*, 2013; 160:445-64.
18. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345:1368-77.
19. Rodriguez R.M., Corwin H.L., Gettinger A., et al. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J. Crit. Care*. 2001, 16:36-41.
20. Thomas J., Jensen L., Nahirniak S. et al. Anemia and blood transfusion practices in the critically ill: a prospective cohort review. *Heart Lung*. 2010;39(3):217-25.
21. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2007;28:2525-38.
22. Villanueva C., Colomo A., Bosch A., et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:11-21.
23. Wu W.C., Schiffner T.L., Henderson W.G. et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2007;297(22):2481-8.

TAKAYASU ARTERITIS: NEW TRENDS IN SURGICAL APPROACH – CASE PRESENTATION

Grigore Tinica^{1,2}, Cristina Furnica², Raluca Ozana Chistol², Doina Butcovan^{1,2}, Mihail Enache^{1,2}

¹ Institute for Cardiovascular Diseases “Prof. Dr. George I.M. Georgescu”, Iasi, Romania

² University of Medicine and Pharmacy “Gr.T.Popa”, Iasi, Romania

Summary

Takayasu arteritis (TA) is defined as a rare chronic granulomatous panarteritis that classically involves segments of large arteries such as the aortic arch. The aim of this report is to present our recent experience in diagnosis and treatment of TA and to provide aspects of surgical strategy for inflammatory aneurysms caused by TA. We present the case of a 36-year-old Caucasian female admitted to our clinic with low effort dyspnea, fatigability, palpitations, sweats, malaise and light-headedness. The medical history revealed a history of treated tuberculosis, anemia, arterial hypertension, chronic inflammatory syndrome, aortic insufficiency, and anterior mitral valve prolapse. Echocardiography revealed grade III-IV aortic regurgitation, grade I-II mitral regurgitation, a dilated ascending aorta and mild systolic dysfunction. CT angiography revealed an aneurysmal dilatation of the ascending aorta. Surgical treatment was mandatory, and intraoperative, the surgeon noted a diffuse thickening of the aortic wall and suspected TA, further confirmed by histopathological examination. The tricuspid aortic valve was excised and a composite graft with a biological valve and an aortic conduit were implanted on patient's request. Postoperative course was uneventful and the patient was discharged from the hospital on the 10th postoperative day, and directed towards Rheumatology Clinic for medical treatment. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of TA patients is essential to a satisfactory outcome.

Key words: Takayasu's arteritis, imaging diagnosis, intimal aortic thickening, aortic valve replacement

Rezumat. Tendințe actuale ale abordului chirurgical în arterita Takayasu – prezentare de caz

Arterita Takayasu (AT) reprezintă o formă rară de panarterită granulomatoasă care afectează în principal aorta și arterele mari. Scopul studiului prezent este de a prezenta experiența recentă a Institutului de Boli Cardiovasculare din Iași privind diagnosticul și strategia terapeutică chirurgicală într-un caz de dilatație anevrismală a aortei ascendente determinată de AT. Autorii prezintă cazul unei paciente de 34 ani spitalizată pentru dispnee la eforturi mici, fatigabilitate, palpitații, transpirații, astenie și cefalee ușoară. Istoricul medical relevă antecedente de tuberculoză pulmonară tratată, anemie, hipertensiune arterială, sindrom inflamator persistent, insuficiență aortică și prolaps de valvă mitrală anterioară. Examenul ecocardiografic evidențiază regurgitare aortică grad III-IV, regurgitare mitrală grad I-II, dilatație a aortei ascendente și disfuncție sistolică ușoară. Angiografia computer tomografică (CT) confirmă dilatația anevrismală a aortei ascendente și obiectivează modificări sugestive de vasculită la nivelul aortei ascendente, crossei aortice și ramurilor mari emergente din crosă. Severitatea dilatației aortei ascendente și a regurgitării valvulare aortice impun abord chirurgical. Intraoperator, se identifică îngroșarea difuză a peretelui aortic și se suspectează AT, diagnostic confirmat ulterior anatomopatologic. Se excizează valva aortică, tricuspida, și se plasează un graft compozit alcătuit dintr-o proteză valvulară biologică (la solicitarea pacientei) și un conduct aortic, cu evoluție postoperatorie favorabilă, pacienta fiind externată a 10-a zi postoperator și direcționată spre Clinica de Reumatologie în vederea tratamentului medical. În concluzie, AT impune abord multidisciplinar în vederea stabilirii unei conduite diagnostice și terapeutice medico-chirurgicale optime, conform ghidurilor în vigoare.

Cuvinte-cheie: arterită Takayasu, diagnostic imagistic, aortită, protezare aortică

Резюме. Современные направления хирургического лечения болезни Такаясу – клинический случай

Болезнь Такаясу (БТ) – аутоимунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением крупных артерий, преимущественно аорты и её ветвей. Цель настоящей работы заключается в ознакомлении с недавним опытом Института сердечно-сосудистых заболеваний г. Яссы в диагностике и тактике лечения аневризмы восходящей аорты, обусловленной БТ. Коллектив авторов представляет клинический случай пациентки 34-х лет, госпитализированной со следующими симптомами: одышка при небольших нагрузках, повышенная утомляемость, сердцебиение, лёгкие головные боли, повышенная потливость. Проведённый анамнез выявил: излечённый туберкулёз лёгких, анемию, артериальную гипертензию, персистентный воспалительный синдром, недостаточность аортального клапана и пролапс передней створки митрального клапана. Эхокардиографическое исследование выявило регургитацию аортального клапана III-IV ст., недостаточность митрального клапана I-II ст., расширение восходящей части грудной аорты и некоторое снижение систолической функции. Компьютерная томографическая ангиография (КТА) подтвердила аневризматическое расширение восходящей аорты с обнаружением сопутствующих признаков васкулита восходящей аорты, дуги аорты и её ветвей. Опираясь на полученные результаты исследований принято решение о хирургическом лечении. Во время оперативного вмешательства обнаружено утолщение стенки аорты, с подозрением на БТ, позже подтверждённым результатами анатомопатологического исследования. Производится протезирование клапана аорты и восходящей аорты комбинированным протезом, состоящим из биологического клапана аорты (по желанию пациентки) и линейным сосудистым протезом. Пост

операционный период без осложнений. На 10-ый день пациентка переведена в клинику ревматологии для прохождения последующего этапа лечения. Выводы: БТ требует поликлинического подхода для принятия оптимального решения в плане диагностики и лечения, согласно современным рекомендациям.

Ключевые слова: утолщение интимы, болезнь Такаясу, замена аортального клапана

Introduction

Takayasu arteritis (TA) also known as “pulseless disease”, occlusive thromboangiopathy, or Martorell syndrome, is defined as a rare chronic granulomatous panarteritis that classically involves segments of large arteries such as the aortic arch [1]. In 1/3 of the cases the remainder of the aorta and its branches, and the pulmonary arteries are also affected [2]. The histopathological examination reveals, in most cases an irregular adventitial thickening with intimal wrinkling, fibrosis, stenosis, thrombus formation and intimal hyperplasia [3]. Arterial acute inflammation can lead to media degeneration, with aneurysm formation (25% of cases in the studied literature) [3-6]. Coronary, subclavian and renal arteries may be equally affected, associated with considerable morbidity and premature mortality amongst young female patients.

This paper reports the case of a young woman with a history of tuberculosis, arterial hypertension and infertility, which presented aneurysmal ascending aorta and aortic regurgitation due to TA and underwent surgical repair of the aortic valve and ascending aorta.

Case presentation

A 36-year-old Caucasian female was admitted to our clinic with low effort dyspnea, fatigability, palpitations, sweats, malaise, and light headaches. The medical history of the patient has revealed a history of tuberculosis (treated 10 years ago), anemia, arterial hypertension and chronic, unexplained, inflammatory syndrome (diagnosed 6 years ago), aortic regurgitation and anterior mitral valve prolapse (diagnosed

2 years ago). Cardiovascular examination revealed tachycardia (115 beats/minute), weak radial pulse, holosystolic (regurgitant) heart murmur in the aortic area, irradiating to both carotid arteries. Based on the EKG left ventricular hypertrophy was suspected. Laboratory tests results sustained an inflammatory syndrome with a C-reactive protein of 29 mg/dl.

Echocardiography diagnosed a grade III-IV aortic insufficiency, grade I-II mitral insufficiency, a dilated ascending aorta (50 mm), an aortic annulus diameter of 24 mm, a tricuspid aortic valve, and mild systolic dysfunction of the left ventricle.

CT angiography revealed an aneurysmal dilatation of the ascending aorta (51 mm at the level of the right pulmonary artery, 33 mm proximal to the brachiocephalic arterial trunk, gradually decreasing to 28 mm at the level of the first transverse segment and 26 mm at the level of the second transverse segment), and thickening of the walls of the aortic arch and its branches (fig. 1).

A gross unspecific thickening (up to 6 mm) of the walls of the aorta (ascending and arch), brachiocephalic trunk, subclavian arteries, and common carotid arteries was identified (fig. 2).

Right subclavian artery registered a long, severe stenosis after the origin of the right vertebral artery, with near occlusion of the proximal axillary artery, and retrograde filling of distal axillary artery through collaterals. Left subclavian artery was also severely involved (4 mm permeable lumen) (fig. 3).

Because there was noticed a severe thickening of the common carotid walls and a dilation of the right



Fig. 1. CT showing severe thickening of aortic walls



Fig. 2. CT showing thickening of aortic and left subclavian artery walls

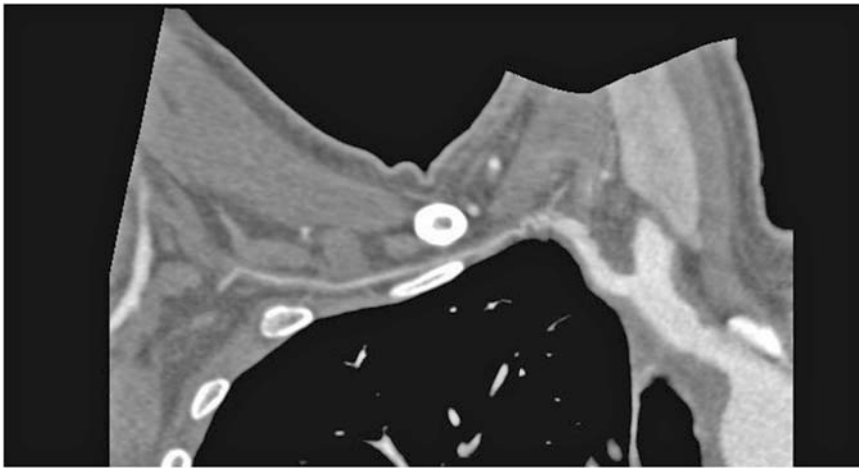


Fig. 3. CT showing severe stenosis of right subclavian artery with distal occlusion

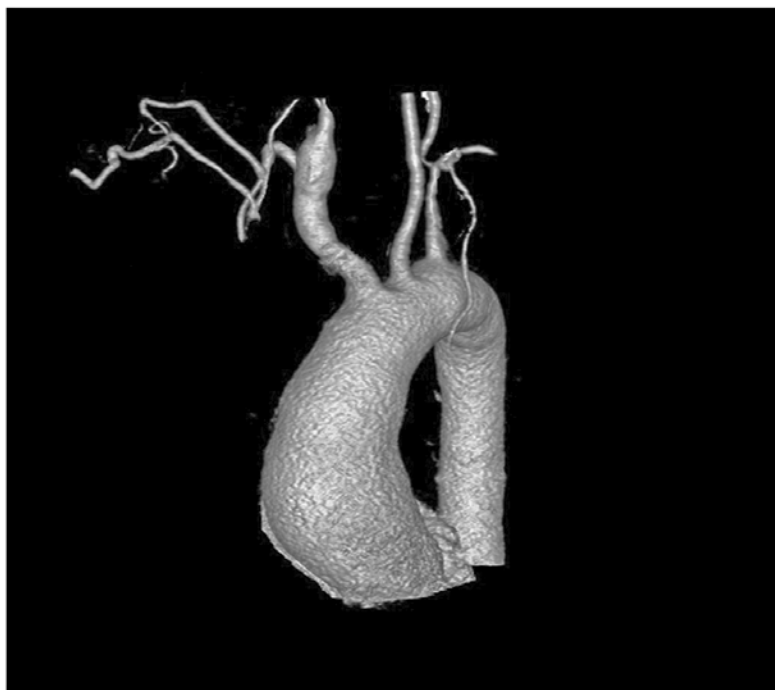


Fig. 4. CT showing prestenotic dilatation of the right common carotid artery

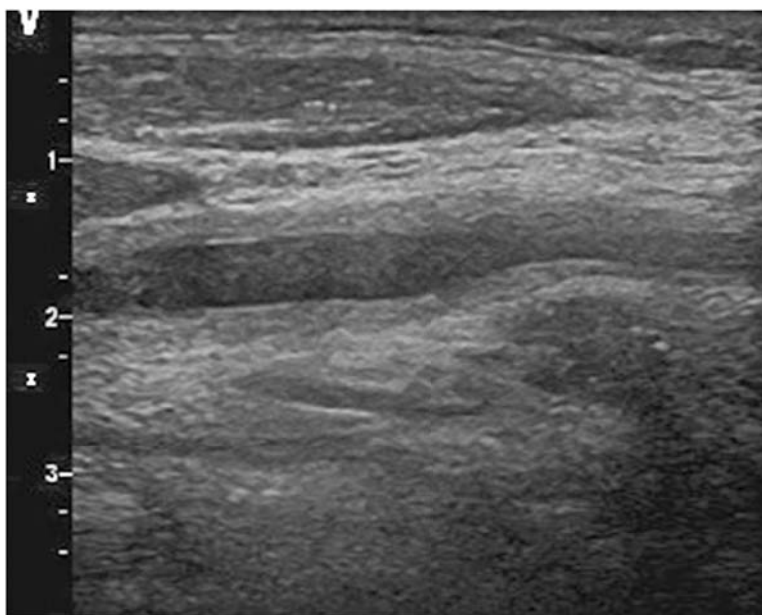


Fig. 5. Doppler ultrasound showing narrowing of the left common carotid artery

common carotid artery, a Doppler ultrasound examination was indicated (fig. 4).

Doppler ultrasound revealed a 50-69% stenosis (PSV 163 cm/s) of the right common carotid artery with prestenotic dilatation and a less than 50% stenosis of the left common carotid artery (PSV 113 cm/s). Both carotid bifurcations and proximal internal carotid arteries were involved, without significant stenosis (fig. 5).

A non-specific arteritis was evoked based on preoperative imaging. Because of the important aortic regurgitation and aneurysmal dilatation of the ascending aorta, surgical treatment was considered mandatory. Surgery was performed through median sternotomy. Intraoperative, the surgeons noted a significantly dilated aortic root and diffuse thickening of the aortic wall (5 mm), and suspected Takayasu arteritis, suspicion further confirmed through histopathological examination. The tricuspid aortic valve was excised and a composite graft with ascending aorta replacement using an aortic conduit (diameter 26 mm, usable length 50 cm, Gelweave™ manufactured by Vascutek Ltd, Scotland) attached with a prosthetic aortic valve (a 23 mm biological valve (Edwards Lifesciences model 2980) was implanted, on patient's special request by performing a modified White procedure.

The pathological specimen exhibited a panarteritis characterized by severe thickening of the adventitia, media, and intima, and residual inflammatory changes including lymphocyte infiltration, thus confirming the diagnosis of Takayasu's arteritis. Postoperative course was uneventful and the patient was discharged from the hospital on the 10th postoperative day, and directed towards a Rheumatology Cli-

nic for medical treatment. The patient presented for one-month control. The echocardiographical examination showed normal results and she was doing well in normal daily activities.

Discussions

Epidemiology. Takayasu, a Japanese professor of ophthalmology at Kanazawa University Japan, first reported TA in 1905 [7]. TA is mainly diagnosed in young women (female:male ratio of 8:1) with a typical onset around the age of 25-30 years. Some hospital based studies report an incidence of 1-2 cases per million, however available data regarding its real incidence and prevalence are yet limited both in Romania and worldwide [8].

Etiology and Pathogenesis. The etiology of TA is still uncertain, same as its pathogenic course. In 1996, a hypothesis has been developed where 65kDa heat-shock protein (HSP) in the aortic tissue is stimulated by unknown stimuli inducing a major histocompatibility class I chain-related A (MICA) located on the vascular cells, producing hemodynamic stress [9]. Previous studies have suggested that there is an increased risk for some immune-mediated diseases to develop after tuberculosis, but the question of which disorder came first is difficult to disentangle [10]. Our patient was treated for tuberculosis 10 years ago and was diagnosed with a chronic, unexplained, inflammatory syndrome 6 years ago, two important arguments in the favor of the hypothesis that tuberculosis is involved in the determinism of TA. Tuberculosis is an important differential diagnosis (tuberculous aortitis) and a possible etiological factor for TA, especially in endemic areas, such as Moldavia, but we lack information (complete medical history with occurrence

dates) in order to determine the causality relation of the two diseases.

Histopathology. The gross morphologic intraoperative examination revealed irregular thickening of the aortic vessel and its branches wall with intimal wrinkling (fig. 6).

Nasu provided a detailed review concerning the pathological aspects of TA [11]. In his opinion, the main pathological finding is severe destruction of medial elastic fibers that maintain the strength of the aortic wall. In the early and active inflammatory phases, granulomatous inflammation is present, with various cellular infiltrations in the adventitia and the outer part of the media, along with marked inflammation of the *vasa vasorum*. Subsequently, in the chronic stage, severe intimal thickening occurs in the areas that overlie granulomatous and fibrotic lesions in the media and adventitia. Even in this stage, some patients present residual inflammatory changes including lymphocyte infiltration, as was the case of our patient. Pathological specimens of aortic valve leaflets resected during surgery exhibited no evidence of inflammation but presented severe secondary changes, such as curling and thickening of the free margins of the valve leaflets.

Presentation and differential diagnosis. Being a systemic disorder, TA affects multiple organs thus representing a challenge for physicians of different specialties. TA clinical manifestations range from asymptomatic disease, diagnosed on the absence of the pulse or presence of pathological heart murmurs, to catastrophic neurological impairment, according to the two phase's development of the disease. TA presents an early and sometimes prolonged *active*

phase and a late, *chronic phase*, accompanied or not by previous inflammatory syndrome history. Patients with TA are usually admitted for non-specific systemic symptoms like fatigue, fever, arthralgia, weight loss, malaise, weakness, night sweats and vision changes. In our case the symptoms were nonspecific, major clinical features being represented by high blood pressure and weak radial pulse with coldness or numbness of the fingers. Currently, there is no single diagnostic test available, but nonspecific features like fever, fatigue, malaise, arthralgia and night sweats are suggestive for a positive diagnosis (table 1) [12].

Table 1. Criteria to Diagnose Takayasu's Arteritis (1990 ACR criteria) [12]:

1. Age under 40 at disease onset (development of symptoms or findings related to Takayasu arteritis at age <40 years);
2. Claudication of extremities (Development and worsening of fatigue and discomfort in muscles of 1 or more extremity while in use, especially the upper extremities);
3. Decreased brachial artery pulse (Decreased pulsation of 1 or both brachial arteries);
4. Blood pressure difference more than 10 mmHg between arms;
5. Bruit audible on auscultation over 1 or both subclavian arteries or abdominal aorta;
6. Angiogram abnormalities: occlusion or narrowing in aorta or its main branches Arteriographic narrowing or occlusion of the entire aorta, its primary branches, or large arteries in the proximal upper or lower extremities, not caused by arteriosclerosis, fibromuscular dysplasia, or similar causes; changes usually focal or segmental.



Fig. 6. Scar stage of Takayasu arteritis – adventitial fibrosis, medial elastic fibers destruction (Elastica van Gieson stain x40)

A diagnosis of Takayasu arteritis requires that at least 3 of the 6 criteria are met. TA may be suspected based on clinical presentation and medical imaging. Histopathological confirmation can be obtained for patients undergoing vascular surgery. Given the non-specific clinical symptoms, diagnosis is often delayed and patients receive inappropriate symptomatic treatment.

Differential diagnosis may include certain congenital or acquired conditions associated with aneurysmal aortic dilatation (Marfan syndrome, Ehler-Danlos syndrome, Loeys-Dietz syndrome, syphilis), tuberculosis, autoimmune conditions associated with vasculitis (systemic lupus erythematosus, giant cells arteritis, Cogan syndrome, Behçet's disease, Churg-Strauss disease, sarcoidosis, polyarteritis nodosa), neurofibromatosis and idiopathic aneurysms. These disorders are not associated with stenotic lesions of large vessels, which is a common finding in TA.

Paraclinical diagnosis. Laboratory test results are usually non-specific in TA, such as a raised erythrocyte sedimentation rate (ESR) in 50% cases, increased serum C-reactive protein (CRP) and normocytic normochromic anemia, reflecting an underlying inflammatory process. In our case, laboratory tests results revealed increased C-reactive protein levels (29 mg/dl) and mild anemia (hemoglobin 9,60g/dL). Serum anti-endothelial cell antibodies (AECA) have also been reported in patients with TA by some researchers but their role is still uncertain [7]. Positive diagnosis is largely based on symptoms, and clinical and imaging findings (echocardiography, CT, MRI, angiography) like arterial stenosis, occlusion, aneurysmal dilatation, and wall thickening [13].

Treatment and prognosis. The aim of TA treatment is to control the disease activity and to preserve vascular competence, with minimal long-term side effects, but the management can be problematic [14]. Medical treatment of TA is based on anti-inflammatory and immunosuppressive therapy, most of the cases responding to high-dose oral prednisolone (1-2 mg/kg/day). Due to the delay in diagnosis and the severity of the aortic involvement, our patient was firstly treated surgically (rates of primary surgical interventions varies in literature from 12 to 70%) [15]. Surgery is recommended at a time of quiescent disease in order to avoid complications, like secondary stenosis, anastomotic failure, thrombosis, hemorrhage, and infection. Vascular surgery should be avoided in active inflammatory phase, but certain cases with uncontrolled hypertension, severe symptomatic coronary artery or cerebrovascular disease, severe aortic regurgitation or coarctation, stenotic or occlusive lesions resulting in critical limb ischemia, and

aneurysms at high risk of rupture urge for immediate surgical repair.

Miyata et al. demonstrated that surgery increases the long-term survival of patients with stage 2 and 3 TA (major complication and progressive disease), based on prognostic classification by Ishikawa (table 2), while conversely survival is decreased in stage 1 TA patients (no major complications and no evidence of progressive disease) due to surgery-related complications [16].

Table 2

Ishikawa clinical classification of Takayasu arteritis (16)

Group	Clinical features
I	Uncomplicated disease, with or without pulmonary artery involvement
IIA	Mild/moderate single complication together with uncomplicated disease
IIB	Severe single complication together with uncomplicated disease
III	Two or more complications together with uncomplicated disease

There is a chance of some uncertainty regarding the onset and course of the disease, a poor correlation between clinical assessment and disease activity, poor disease activity markers in peripheral blood or a lack of useful treatment in up to 25% of patients with progressive disease [14]. Overall, surgical outcomes have improved over time, aided by advances in surgical techniques and technology as well as improvements in preoperative optimization and peri- and postoperative care [15].

Regarding the medical treatment of TA, the European League Against Rheumatism (EULAR) recommends an initial high-dose glucocorticoid therapy (prednisolone 1 mg/kg/day with a maximum of 60 mg/day) for a month in order to induce remission followed by a gradual tapering up to 10-15 mg/day at 3 months. An alternate day therapy is not recommended as it can lead to a relapse [16].

Case particularities

Hypertension associated with weak peripheral pulse and a chronic inflammatory syndrome represents important differential diagnosis clues. Ascending aorta dilatation with subsequent aortic valve regurgitation or aortic dissection rather than medium/small vessels stenosis are the major complications of TA. Severe aortic regurgitation due to ascending aorta dilatation, like the case of our patient, is usually associated with significant morbidity, ranging from pulmonary edema to refractory heart failure and cardiogenic shock. In such conditions surgery is compulsive (table 3) [17]. Miyata et al. 12 reported that

the incidence of anastomotic aneurysm in Takayasu arteritis is 8.5% [15].

Table 3. Current ACC/AHA guidelines, aortic valve surgery recommendations [17]

- Patient is symptomatic;
- Patient is asymptomatic, with a resting EF $\leq 55\%$;
- Patient is asymptomatic, with LV dilation (LV end-systolic dimension [LVESD] >55 mm).

Given the severity of the aortic regurgitation and the degree of enlargement of the ascending aorta, the aortic valve was replaced at the same time with the aortic repair by performing a modified White's procedure that was successfully undertaken. These results may support the superiority of technical modification of the aortic valve replacement or modified Whites operation for effective treatment of patients with aortic insufficiency and ascending aorta aneurysmal dilatation, with aortic root preservation. Our patient, being a young female wishing a child, the issue of pregnancy was important. Due to the severity of her condition and the high probability of progressive valvular disease, we felt that concomitant valve replacement using a bioprosthesis instead of a mechanical one is appropriate. Positive diagnosis was mainly based on physician awareness, along with a high index of suspicion.

It is well documented that TA follows a cyclic course, including acute onset, subsequent chronic state with progressive deterioration, and periodical ex-

acerbation in some cases [8, 12]. Once diagnosed, a key limitation to optimal management is the relative lack of sensitive and accurate means for monitoring inflammatory activity (specific serological tests). The low prevalence of the condition makes it difficult to provide a standardized approach for diagnosis and treatment, particularly in Romania.

Being a systemic vasculopathy, TA can progress and cause vital organ ischemia, thus requiring long term follow up. The prognosis of TA improved in the last decade due to increasing usage and advance of noninvasive imaging methods, medical and surgical treatment. The five-years survival rate from the time of diagnosis ranges from 60 to 83% in the reviewed studies [13, 15, 17].

Conclusions

Current challenges of TA include lack of awareness concerning this condition, diagnosis delay due to unrecognized nonspecific symptoms, rapid progression and suboptimal methods for assessing disease activity. Besides imaging aspects, an age younger than 40, weak radial pulses, claudication, hypertension or blood pressure difference between the upper limbs and carotid or subclavian bruits are significant clues to the diagnosis of TA.

A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Takayasu arteritis patients is essential to a satisfactory outcome. Aggressive surgical treatment is recommended in cases with aortic dilatation and valvular regurgitation even if inflammation signs seem to be controlled. Long-term follow-up by non-invasive imaging methods is essential to moni-

Keypoints:

- TA is a very rare systemic disorder in the Romanian population;
- Tuberculosis is an important differential and possible aetiological factor for TA, especially in endemic geographical areas;
- Vascular involvement tends to be progressive, leading towards delays and challenges in establishing the clinical diagnosis.
 - Manifestations range from asymptomatic disease, found as a result of impalpable pulses or bruits, to catastrophic neurological and cardiovascular impairment;
 - The four most important complications for classification are Takayasu retinopathy, secondary hypertension, aortic regurgitation, and aneurysm formation, each being graded as mild/moderate or severe at the time of diagnosis;
 - Treatment should aim to control the disease activity and preserve vascular competence, with minimal long term side effects.
 - Aggressive surgical treatment is recommended for cases with aortic dilatation and valvular leakage even when inflammation signs appear to be controlled.
 - Due to varying clinical presentations and course of the disease, multidisciplinary approach is essential to achieve satisfactory patient outcomes.

ring disease activity and increasing the life expectancy of patients with TA.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images.

Abbreviations

AVR: Aortic valve replacement;

CGR: Composite graft replacement;

CRP: C-reactive protein

LVED: left ventricle end-diastolic diameter

MICA: major histocompatibility class I chain-related A

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests. All authors contributed equally to this work.

References

- Gulati A., Bagga A. Large vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol.* 2012;25(6):1037-48.
- Unizony S., Stone J.H., Stone J.R. New treatment strategies in large-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(1):3-9.
- Saab F., Giugliano R.P., Giugliano G.R. Takayasu Arteritis in a Young Woman: a 4 year case history. *Tex Heart Inst J* 2009; 36(5):470-4.
- Perera A.H., Mason J.C., Wolfe J.H. Takayasu Arteritis: Criteria for Surgical Intervention Should Not Be Ignored. *Int J Vasc Med.* 2013;2013:618910.
- Qureshi M.A., Martin Z., Greenberg R.K. Endovascular management of patients with Takayasu arteritis: stents versus stent grafts. *Semin Vasc Surg.* 2011;24(1):44-52.
- Kim Y., Kim D., Park Y.J. et al. Surgical bypass vs endovascular treatment for patients with supra-aortic arterial occlusive disease due to Takayasu arteritis. *J Vasc Surg.* 2012; 55(3):693-700.
- Takayasu M. A case with peculiar changes of the retinal central vessels. *Acta Soc Ophthal Jpn*1908;12:554-5.
- Al-Bishri J. Takayasu's Arteritis: A Review Article. *BJMMR* 2013; 3(4): 811-820.
- Aggarwal A., Chag M., Sinha N., Naik S. Takayasu's arteritis: role of Mycobacterium tuberculosis and its 65 kDa heat shock protein. *Int J Cardiol.* 1996 Jul 5;55(1):49-55.
- Amezcu-Guerra L.M., Castillo-Martínez Diana. Takayasu's Arteritis and Its Potential Pathogenic Association with Mycobacterium tuberculosis in Amezcua-Guerra LM ed. *Advances in the Etiology, Pathogenesis and Pathology of Vasculitis*, Luis M. Amezcua-Guerra and Diana Castillo-Martínez (2011). *Takayasu's Arteritis and Its Potential Pathogenic Association with Mycobacterium tuberculosis*, *Advances in the Etiology, Pathogenesis and Pathology of Vasculitis*, Dr. Luis M Amezcua-Guerra (Ed.), ISBN: 978-953-307-651-5, InTech, 2011. DOI: 10.5772/21183. Available from: <http://www.intechopen.com/books/advances-in-the-etiology-pathogenesis-and-pathology-of-vasculitis/takayasu-s-arteritis-and-its-potential-pathogenic-association-with-mycobacterium-tuberculosis>
- Nasu T. Takayasu's truncoarteritis in Japan. A statistical observation of 76 autopsy cases. *Pathol Microbiol (Basel)* 1975;43: 140-6.
- Johnston S.L., Lock R.J., Gompels M.M. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002;55:481-486.
- Ohigashi H., Haraguchi G., Konishi M., et al. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade—comprehensive analysis of 106 patients. *Circ J.* 2012;76(4):1004-11.
- Arnaud L., Haroche J., Mathian A., Gorochov G., Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimm Rev.* 2011;11(1):61-7.
- Miyata T., Sato O., Koyama H., Shigematsu H., Tada Y. Long-term survival after surgical treatment of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation.* 2003;108(12):1474-80.
- Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M.C., Dasgupta B., de Groot K., Gross W., Hauser T., Hellmich B., Jayne D., Kallenberg C.G., Merkel P.A., Raspe H., Salvarani C., Scott D.G., Stegeman C., Watts R., Westman K., Witter J., Yazici H., Luqmani R.; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Mar;68(3):318-23.
- Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease). *Circulation* 1978;57:27-35.

RECIDIVAREA CANCERULUI MAMAR LA PACIENTELE CU RECONSTRUCŢIE MAMARĂ IMEDIATĂ CU LAMBOUL TRAM SUPUSE MASTECTOMIEI CU PREZERVAREA PIELII

**Corneliu Ureche¹ – medic mamolog,
Adrian Hotineanu², – dr.hab. şt. med., profesor,
Serghei Burgoci³, – medic chirurg,**

**1 – IMSP Institutul Oncologic,
2 – IP USMF „Nicolae Testemiţanu” doctor habilitat, conferenţiar universitar.**

Catedra Chirurgie 2,

3 – IP USMF „Nicolae Testemiţanu” doctorand, Catedra Chirurgie 2

ureche8cornel@gmail.com 079527327

Rezumat. Mastectomia cu prezervarea pielii (MEPP), urmată de reconstrucţie (RM) imediată (RMI), a devenit o procedură utilizată pe scară largă la pacientele cu cancer a glandei mamare (CGM) în stadii precoce. Scopul acestui studiu a fost evaluarea recidivelor de cancer mamar după mastectomia cu prezervarea pielii şi reconstrucţia mamară TRAM. Au fost analizate rezultatele la distanţă a pacienţilor, care au suferit mastectomie cu prezervarea pielii urmată de reconstrucţia mamară TRAM în perioada anilor 2008-2012. Au fost analizate un grup de 30 de paciente cu cancer a glandei mamare. Rata de supravieţuire totală la moment este 90,1%, rata de supravieţuire fără recidivă 80%. Mastectomia cu prezervarea pielii la pacientele cu cancer mamar, urmată de reconstrucţie mamară cu lamboul TRAM este o procedură cu siguranţă oncologică la pacientele cu cancer în stadiul I, II, III.

Cuvinte-cheie: mastectomie cu prezervarea pielii, reconstrucţie mamară imediată, recidiva de cancer

Summary. Cancer recurrence in patients with immediate breast reconstruction with TRAM flap after skin preserving mastectomy

Breast reconstructions after skin preserving mastectomies is a widely used procedure in patients with breast cancer. The aim of this article is to study the evaluation of cancer recurrence in this group of patients. There were analyzed a group of 30 patients, who were treated in the period of 2008-2012. The rate of general survival was 90,1%, and survival without recurrence-80%.

Key words: skin preserving mastectomy, immediate breast reconstruction, cancer recurrence

Резюме. Рецидивирование рака молочной железы у больных с одномоментной реконструкцией TRAM после радикальной мастэктомии с сохранением кожи

Реконструкция молочной железы после мастэктомии с сохранением кожи является распространенной процедурой у больных раком молочной железы. Целью данного исследования была оценка рецидивирования рака после мастэктомии с сохранением кожи с последующей реконструкцией. Было исследовано 30 пациенток с раком молочной железы в период с 2008-2012 гг. В данной группе была выявлена общая выживаемость – 90,1%, и безрецидивная выживаемость – 80%.

Ключевые слова: мастэктомия с сохранением кожи, одномоментная реконструкция молочной железы, рецидив рака

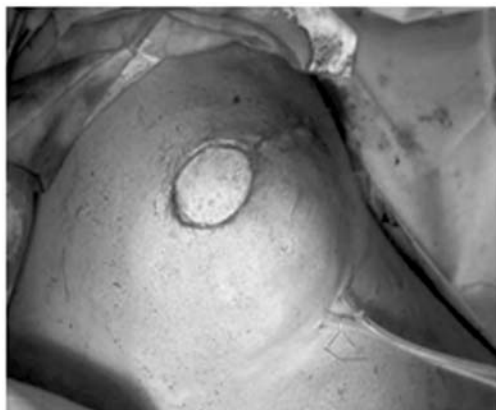
Introducere. Mastectomia cu prezervarea pielii (MEPP), urmată de reconstrucţie (RM) imediată (RMI), a devenit o procedură utilizată pe scară largă la pacientele cu cancer a glandei mamare (CGM) în stadii precoce [1]. Siguranţa oncologică şi rezultate cosmetice superioare ale acestei abordări au fost demonstrate în mai multe studii [2,3]. Tot odată utilizarea acestei metode nu este recomandată în stadii avansate a bolii [4,5,6]. Una din cele mai mari probleme, ceea ce priveşte MEPP urmată de RM imediată, este recidivare locală [7,8]. Teoretic, creşterea recidi-

vei locale este excizia inadecvată a pielii şi stabilirea greşită a stadiului bolii. O altă problemă este faptul, că RMI poate ascunde recidivele, astfel pune dificultăţi în diagnosticarea precoce a recidivării locale [9].

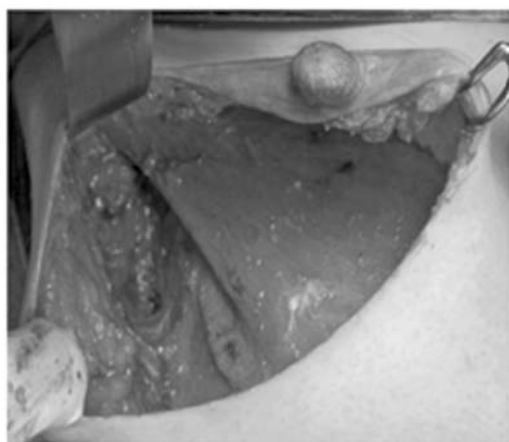
Prin diferite tipuri de RM, utilizarea lamboului TRAM este cea mai populară [10]. Această metodă este preferabilă şi de echipa noastră. Mastectomia cu prezervarea pielii (MEPP), urmată de RM imediată (RMI), a devenit o procedură utilizată pe scară largă la pacientele cu CGM în stadii precoce, deoarece oferă cea mai naturală formă şi volum suficient de ţesut [11].

Material și metode: Am analizat retrospectiv toate pacientele (n=30) supuse RMI după MEPP în diferite stadii și forme a CGM. Perioada de tratament chirurgical 2008-2012. În toate cazurile diagnosticul de CGM a fost stabilit preoperator și confirmat histopatologic în toate cazurile. Stadializarea bolii stabilită conform "the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer staging system".

Tratament chirurgical: MEPP este definită, ca înlăturarea întregului țesut mamar, pielii deasupra tumorii și cicatriciul după biopsie.



Limfdisecția s-a efectuat prin incizia primară sau printr-o incizie în fosa axilară. La toate pacientele au fost explicate beneficiile și riscurile acestei operații.



Tratament adjuvant și neoadjuvant. Chimioterapia a fost efectuată la toate pacientele cu avansare locală. Numărul de cicluri de chimioterapie a fost diferit și depinde de stadiul bolii, răspunsul individual, tipul histologic al cancerului. Terapia neoadjuvantă a fost efectuată la toate pacientele cu adenopatie pozitivă. Din pacientele fără afectare nodular locală, chimioterapia adjuvantă a fost indicată în cazuri de cancer slab diferenciat și nediferenciat. Tratamentul adjuvant a fost aplicat îndată după reabilitarea postchirurgicală.

Radioterapia postoperatorie s-a efectuat îndată după terapia adjuvantă. Indicațiile pentru radioterapia postoperatorie este adenopatie axilară, dimensiunile tumorii de 5 cm, implicarea pielii în proces. Câmpul de radiație a inclus peretele toracic ipsilateral, lanțul ganglionar mamar intern și fosa supraclaviculară.

Rezultate: Perioada de supraveghere a fost calculată din prima zi postoperator până la data de ultimul contact cu pacienta. Toate pacientele au fost urmărite în mod regulat fiecare 3 luni în primii 2 ani și, fiecare 6 luni pentru primii 5 ani.

Recidiva locală definită ca o tumoare recurentă dovedită biptic în peretele toracic ipsilateral, inclusiv a pielii, țesutul subcutanat și mușchi. Recidiva locoregională - implicarea în proces tumoral a ganglionilor limfatici axilari, mamari interni, supra- și infraclaviculari. Recidivarea în alte locuri este clasificată ca metastaze la distanță.

Sânii reconstruiți au fost examinați în mod obișnuit de o examinare fizică, ecografie. Mamografie anuală efectuată la sânul contralateral, radiografia cutiei toracale, sonografia ficatului, scintigrafia scheletului, aprecierea markerilor tumorali (CEA, CA-153).

Caracteristica pacientelor: MEPP urmată de RMI cu lamboul TRAM a fost efectuată la 30 de paciente. Vârsta medie la momentul diagnosticării a CGM a constituit 43 ani (22-42 ani) tabelul 1. Stadiul II și III al bolii a fost reprezentat în majoritatea cazurilor (2/3 cazuri - 73,3%), dimensiunile tumorii în mediu 2,4 cm (0,5-8 cm) tabelul 2 și 3. Chimioterapie adju-

vantă s-a aplicat la 2 paciente (6,7%) 5-fluoracil, antraciline, ciclofosfamide. Chimioterapie adjuvantă a primit 23 de bolnave (76,6%) bazată pe antraciline. Mediana aplicării chimioterapiei în acest grup a fost 38 zile (18 – 86 zile). 4 paciente au avut de suferit și radioterapie după chimioterapie adjuvantă.

Tabelul 1

Caracteristica pacientelor

Date variabile	Date
Partea	Dreapta 57% (n=17) Stânga 43% (n=13)
Histologia	
Ductal	87% (n=26)
Lobular	7% (n=2)
Mucinos	3% (n=1)
Medular	3% (n=1)

Tabelul 2

Stadiul bolii

Stadiul Bolii	n	%
I	8	27
IIA	6	20
IIB	5	23
III	9	30

Tabelul 3

Clasificarea tumorii

T	%	n
T1	30	10
T2	54	16
T3	16	4
N	%	n
N0	50	15
N1	43	13
N2	7	2

Analiza recidivei: Perioada medie de supraveghere a constituit 22 luni (7-43 luni). În timpul perioa-

dei de supraveghere recidivă a bolii s-a depistat la 5 (17%) paciente, din care recidiva locală a apărut la a 12 și 16 lună, recidiva locoregională la a 18 lună, recidiva la distanță la a 14 și 26 lună de monitorizare. Timpul recidivei și dependența de stadiul bolii este reflectată în tabelul 4. Recidive locale au fost depistate la 1 pacientă, regionale 2 paciente, 1 pacientă diagnosticată cu Mts la distanță, 2 paciente cu recidivare locală și Mts. Timpul mediu de recidivare a constatat 14 luni (2- 22 luni) pentru toate recidivele. Recidiva locală a fost constatată la a 12 lună, recidivare locoregională 15 luni și 18 luni, Mts la distanță observate la a 8 și 24 de luni.

Tabelul 4

Recidiva CGM conform stadiului

Stadiul	n	Recidiva			
		Locală	Regio-nală	La dis-tanță	Total
I	8	1			1 (12,5%)
II	13		1	1	2 (15,4%)
III	9		1	1	2 (22,2%)
TOTAL	30	1 (3,2%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	5 (16,6%)

La toate trei paciente cu recidivă locală și regională a fost depistată prin examenare clinică minuțioasă, diagnosticul confirmat histopatologic după biopsie. Ulterior s-a efectuat o excizie largă a recidivei, urmată de chimio- și radioterapie. Lamboul TRAM a fost păstrat în toate cazurile. La alte două paciente s-a determinat multiple Mts la distanță (ficat, plămâni, oase), ambele au fost supuse chimioterapiei, dar în pofida tratamentului aplicat în ambele cazuri a survenit decese la a 17 și 24 luni postoperator.

Supraviețuirea fără recidivă (figura 1) și supraviețuirea generală (figura 2) au fost evaluate folosind metoda Kaplan-Meier. Supraviețuirea fără recidivă s-a constatat în 83,4% supraviețuirea generală 93,7%.

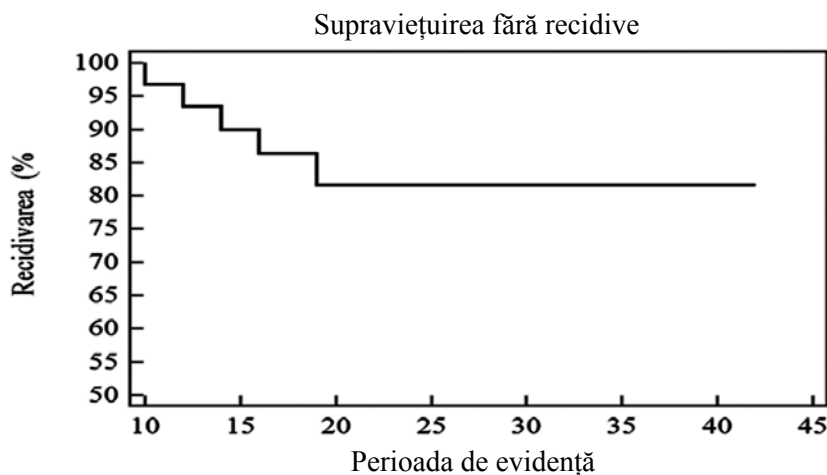


Fig. 1. Curba Kaplan-Meier. Supraviețuire fără recidivă

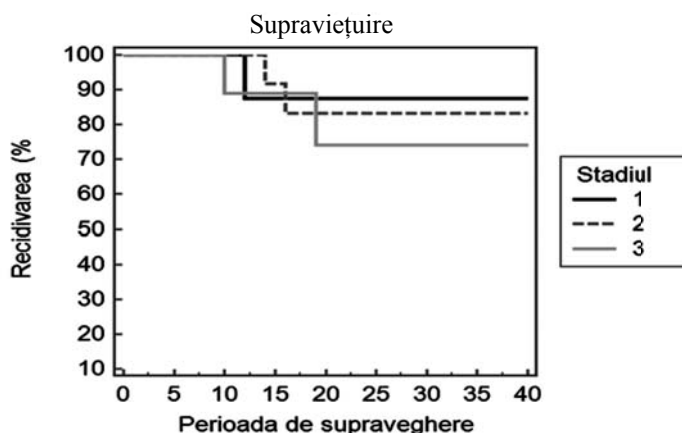


Fig. 2. Curba Kaplan-Meier. Supraviețuire generală

În ultimii ani se observă o tendință de scădere a ratei de recidivare locală, locoregională, precum și Mts la distanță [12]. Unii autori consideră că acest fapt se contribuie optimizării tehnicii mastectomiei și evidării limfoganglionare, alții marchează utilizarea tot mai mare a tratamentului adjuvant.

Discuții: O problemă importantă legată cu MEPP urmată de RMI TRAM este detectarea întârziată a recidivei locale, deaceia un examen fizic și paraclinic minuțios oferă posibilitatea de a aprecia recidivarea locală în stadii precoce. Diagnosticul histopatologic rămâne standardul de aur. Biopsia poate garanta diferență între țesut reconstruit și recidivă. Siguranța oncologică a acestei proceduri rămâne o problemă principală, care împiedică aplicarea acestuia pe o scară largă. Rezultatele noastre și datele literaturii ne-au convins să continuăm MEPP și RMI, chiar și în St III a bolii.

MEPP și RMI TRAM oferă un efect cosmetic mai bun decât RM în perioada tardivă.



Concluzii: MEPP urmată de RMI TRAM este o operație cu siguranță oncologică. Rata supraviețuirii generale și supraviețuirii fără recidivă sunt compara-

bile cu studiile randomizate multicentrice. Chimioterapia adjuvantă în perioada postoperatorie precoce mărește rata supraviețuirii generale, chiar și în stadiile avansate a CM. RMI TRAM nu împiedică detectarea recidivei locale și locoregionale.

Bibliografie

1. Omranipour R., Bobin J.Y., Esouyeh M.: Skin sparing mastectomy and immediate breast reconstruction (SSMIR) for early breast cancer: eight years single institution experience. *World J Surg Oncol* 2008, 6:43.
2. Spiegel A.J., Butler C.E.: Recurrence following treatment of ductal carcinoma in situ with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2003, 111:706–711.
3. Kinoshita S., Nojima K., Takeishi M., Imawari Y., Kyoda S., Hirano A., Akiba T., Kobayashi S., Takeyama H., Uchida K., Morikawa T.: Retrospective comparison of non-skin-sparing mastectomy and skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction. *Int J Surg Oncol* 2011, 2011:876520.
4. Prabhu R., Godette K., Carlson G., Losken A., Gabram S., Fasola C., O'Regan R., Zelnak A., Torres M.: The impact of skin-sparing mastectomy with immediate reconstruction in patients with stage III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 82:e587–e593.
5. Foster R.D., Esserman L.J., Anthony J.P., Hwang E.S., Do H.: Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002, 9:462–466.
6. Ho A.L., Tyldesley S., Macadam S.A., Lennox P.A.: Skin-sparing mastectomy and immediate autologous breast reconstruction in locally advanced breast cancer patients: a UBC perspective. *Ann Surg Oncol* 2012, 19:892–900.
7. Lim W., Ko B.S., Kim H.J., Lee J.W., Eom J.S., Son B.H., Lee T.J., Ahn S.H.: Oncological safety of skin sparing mastectomy followed by immediate reconstruction for locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol* 2010, 102:39–42.
8. Medina-Franco H., Vasconez L.O., Fix R.J., Hes-

lin M.J., Beenken S.W., Bland K.I., Urist MM: Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg* 2002, 235:814–819.

9. Shaikh N., LaTrenta G., Swistel A., Osborne F.M.: Detection of recurrent breast cancer after TRAM flap reconstruction. *Ann Plast Surg* 2001, 47:602–607.

10. Howard M.A., Polo K., Pusic A.L., Cordeiro P.G., Hidalgo D.A., Mehrara B., Disa J.J.: Breast cancer local recurrence after mastectomy and TRAM flap reconstruction: incidence and treatment options. *Plast Reconstr Surg* 2006, 117:1381–1386.

11. Downes K.J., Glatt B.S., Kanchwala S.K., Mick R., Fraker D.L., Fox K.R., Solin L.J., Bucky L.P., Czerniecki B.J.: Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction is an acceptable treatment option for patients with high-risk breast carcinoma. *Cancer* 2005, 103:906–913.

12. Yi M., Kronowitz S.J., Meric-Bernstam F., Feig B.W., Symmans W.F., Lucci A., Ross M.I., Babiera G.V., Kuerer H.M., Hunt K.K.: Local, regional, and systemic recurrence rates in patients undergoing skin-sparing mastectomy compared with conventional mastectomy. *Cancer* 2011, 117:916–924.

RECONSTRUCȚIA MAMARĂ CU LAMBOUL MUSCULO-CUTANAT AL MUȘCHIULUI DORSAL MARE (Revista literaturii)

Corneliu Ureche – medic mamolog,

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

ureche8cornel@gmail.com 079527327

Rezumat

Datorită fiabilității sale mari, lamboul musculo-cutan de mare dorsal (LMDM) este frecvent utilizat în reconstrucția mamară după mastectomie pentru cancere de sân în diferite stadii evolutive. Reconstrucția mamară cu lamboul musculo-cutanat din m. latissimus dorsi se efectuează la pacienții cu CGM st. I-III, cu un volum al glandei mamare până la 300 cm³. Lamboul musculo-cutanat din m. latissimus dorsi are foarte multe avantaje, precum: suprafața mare a mușchiului, mobilitate înaltă a lamboului, posibilitatea de păstrare a vascularizării autonome, pierderi funcționale nesemnificative în regiunea donatoare.

Cuvinte-cheie: lambou musculo-cutan de mare dorsal, reconstrucție cu lambou din m. latissimus dorsi

Summary: Breast reconstruction with latissimus dorsi musculocutaneous flap (A review)

The latissimus dorsi musculocutaneous flap is used very often in breast reconstructions after mastectomies. This kind of reconstructions are effected in patient with breast cancer st I-III., with the volume of the breast more than 300 cm³. The advantages of such reconstruction are: the big mobility of the flap, sufficient surface of the muscle.

Key words: latissimus dorsi musculocutaneous flap, latissimus dorsi musculocutaneous flap reconstruction

Резюме: Реконструкция молочной железы лоскутом широчайшей мышцы спины (Лит. обзор)

Благодаря своей подвижности лоскут широчайшей мышцы спины широко используется в реконструкции молочной железы у больных раком молочной железы. Реконструкция молочной железы лоскутом широчайшей мышцы спины используется в реконструкции молочной железы у больных раком молочной железы в стадиях I-III, у которых размер груди не превышает 300 см³. Преимущества такого типа реконструкции: хорошая подвижность лоскута, большая поверхность мышцы.

Ключевые слова: лоскут широчайшей мышцы спины, реконструкция молочной железы лоскутом широчайшей мышцы спины

Introducere. Criteriile de bază în alegerea metodei terapeutice pentru CGM sunt răspândirea tumorii (dimensiunile, stadiul, numărul de ganglioni limfatici regionali afectați), histologia, nivelul de diferențiere a celulelor tumorale, aparatul receptor, vârsta femeii și statutul reproductiv [1]. Combinarea metodelor chirurgicale, radio, chimio- și medicamentoase variază individual pentru fiecare pacientă în limitele programelor efectuate [2, 3].

Mastectomia totală rămâne o tehnică utilizată pe scară largă în practica clinică, dar ea afectează pacienții din punct de vedere fizic, emoțional, sexual și

se suprapune cu un impact negativ asupra calității lor de viață [4]. Pentru a evita astfel de efecte, reconstrucția mamară a fost adoptată ca o alternativă excelentă pentru pacienții care au suferit această intervenție chirurgicală. Aceasta promovează estetică și inversează multe dintre consecințele psihologice și emoționale asociate cu mastectomie.

Reconstrucția mamară post-mastectomică este o oportunitate aproape pentru fiecare femeie și reprezintă, în ansamblu, o parte integră a planului general de tratament. Sarcina principală este de a crea o glandă mamară maxim posibil asemănătoare celei anato-

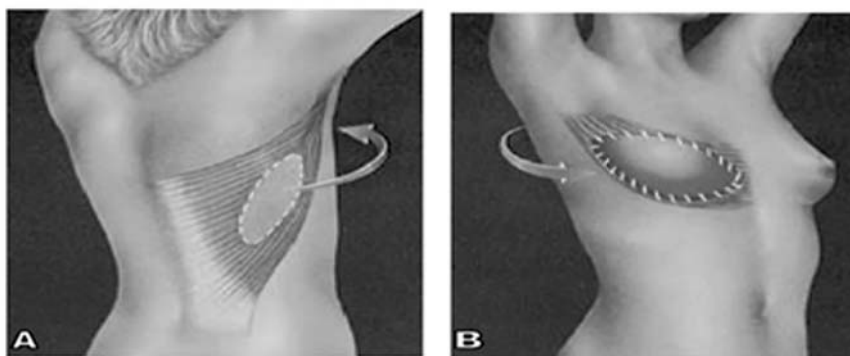


Fig. 1. Reprezentarea a LMDM. A- zona donatoare, B- zona receptoare [17]

mic normale, incluzând forma, volumul, consistența și mobilitatea. Aceasta va permite pacientei să se simtă normal și integrată din nou. O reconstrucție reușită creează în continuare o senzație de optimism spre o viață normală, ceea ce este de o importanță vitală la pacienții bolnavi de cancer [5].

Cu toate că folosirea cu succes în chirurgia reconstructivă plastică a glandei mamare, a implanturilor mamare și a expanderilor de silicon, se continuă dezvoltarea metodelor chirurgicale pentru RM cu întrebuintarea lambourilor cutaneo-adipoase pe picioruș muscular. Restabilirea glandei mamare cu țesuturi proprii după tratamentul radical are un șir de avantaje psihologice și cosmetice [6, 7, 8, 9].

Mastectomia urmată de reconstrucție mamară a devenit o procedură comună și utilizată pe o scară largă pentru pacientele cu carcinom ductal a glandei mamare în situ și în stadii precoce [10]. Siguranța oncologică, rezultatele cosmetice superioare au fost demonstrate în mai multe studii [11, 12]. Printre diverse tipuri de reconstrucție mamară utilizarea LMDM este una din cele mai utilizate în practica multor centre de chirurgie reconstructivă, atât pentru reconstrucție mamară imediată (RMI), cât și pentru reconstrucție mamară amânată (RMA) [13].

Scurt istoric: Reconstrucția mamară cu lamboul musculo-cutanat al mușchiului dorsal mare a fost descris pentru prima dată de către Tansini în 1896, iar apoi pentru o perioadă destul de lungă de timp, 70 de

ani, acest lambou nu a fost folosit, astfel încât tehnica transpoziției anterioare a LMDM a fost redescoperită în 1976, de către Olivari [14] și McCraw [14], care descriu LMDM în formă de insulă [3, 25]. În anul 1977 Schneider a descris anatomia și utilitatea în RM a LDMF, iar în anul 1979 Bostwick publică pentru prima dată o serie de 52 din cazuri de RM cu utilizarea LMDM [15, 16].

Indicațiile pentru LMDM [21] :

- Paciente fumătoare
- Necroza lamboului TRAM în antecedente
- Utilizarea concomitentă a implantului mamar
- Lipsa posibilităților de-a utiliza lambouri autologe din alte zone donatoare
- Alegerea pacientei

Contraindicații [21] :

- Absența congenitală a mușchiului dorsal mare
- Toracotomie cu rezecția mușchiului dorsal mare în antecedente de aceeași parte
- Leziunea pediculului vascular a mușchiului dorsal mare
- Radioterapia îndelungată a fosei axilare
- Implicarea mușchiului dorsal mare în activitatea zilnică a pacientei (atlete, alpiști)
- Refuzul pacientei de-a avea cicatrice pe spate

Tehnica chirurgicală: Tehnica chirurgicală a LDMF are mai multe etape:

- preoperatorie de marcare cutanată a lamboului
- recoltarea propriu-zisă



Fig. 2

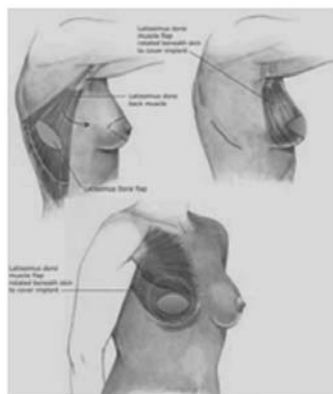


Fig. 3

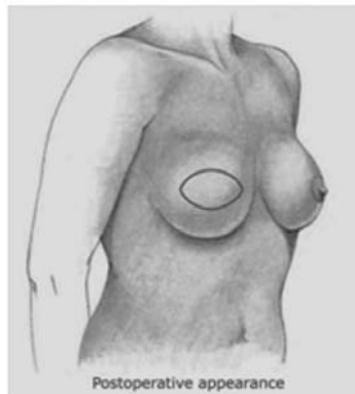


Fig. 4

- acoperirea defectului
- închiderea zonei donatoare

În primă etapă trebuie marcată paleta cutanată necesară acoperirii defectului. O paletă cutanată cu o lățime maximă, la care defectul poate fi închis direct, va fi obținută atunci când orientarea acesteia este oblică, dimensiunea ei fiind de 12.5 cm (limitele între 11.6 și 14 cm) față de orientarea verticală care dă o insulă cutanată cu lățime maximă de 9.4 (limite între 8 și 11 cm) și cea orizontală de 9.2 cm (limite între 8 și 10,6 cm) [22]. Poziția paletii cutanate este în dependență de nevoile de acoperire, dar și de aspectul estetic. Poziționarea insulei cutanate supero-intern pe peretele toracic posterior va permite utilizarea maximală a mușchiului (Figura 5). Unii autori sunt de părere că important este poziționarea insulei cutanate central față de pediculul vascular [23]. Forma paletii cutanate poate fi diferită, dar în majoritatea cazurilor se preferă forma fusiformă. Millard clasifică formele paletii cutanate în cazul lamboului musculo-cutanat de dorsal mare în cinci tipuri, în funcție de cicatricea de ME: un sfert de cerc, 2/3 de semilună, în diamant, diamant cu vârful și în picătură [22].

A doua etapă operatorie constă în recoltarea lamboului care începe cu incizia pe marginea anterioară a mușchiului, de la nivelul marginii posterioare a axilei. În funcție de dimensiunile stabilite, necesare pentru acoperirea zonei receptoare, această incizie poate ajunge până la creasta iliacă. Se va diseca atent, planul de decolare fiind situat subaponevrotic. Pentru început se va elibera marginea anterioară a mușchiului. Această disecție posterioară este ușor de realizat atunci când mușchiul este aderent la peretele toracic [22,23].

Marginea posterioară a marelui dorsal văzută dinspre omoplat este relativ mai dificil de reperat. Se va face disecția pentru separarea marelui dorsal de marele rotund atunci când avem nevoie de o suprafață musculară mai mare. Atunci când este indicat transferul liber, secționarea tendonului mușchiului se va face într-o ultimă etapă, deoarece el protejează tracțiunile accidentale ale pediculului pe tot parcursul disecției lamboului [22, 24].

Disecția pentru a crea un acces spre situsul receptor se va începe la nivelul axilei, în plan subcutanat, având un traiect care să favorizeze o amplasare cât

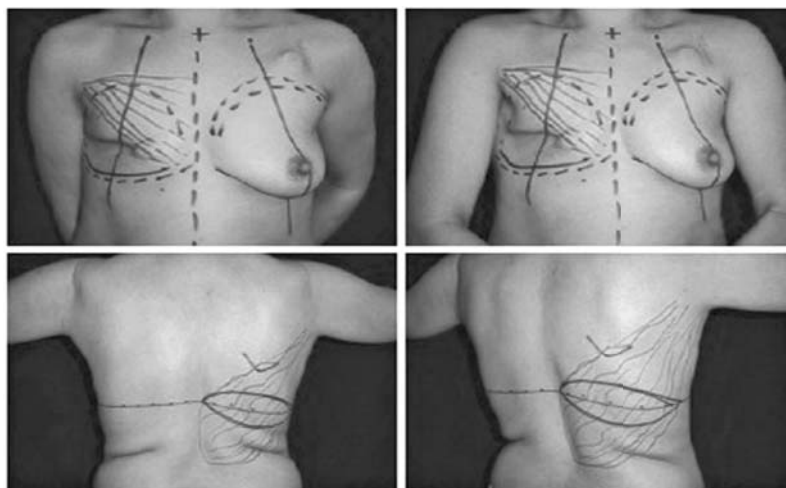


Fig. 5. Marcarea lamboului musculo-cutanat [7]

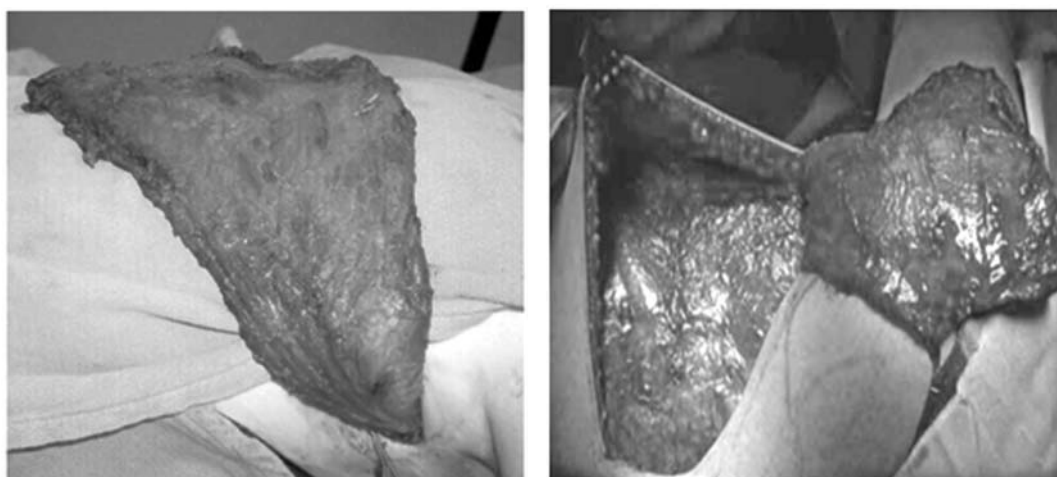


Fig. 6. Recoltarea lamboului LMDM

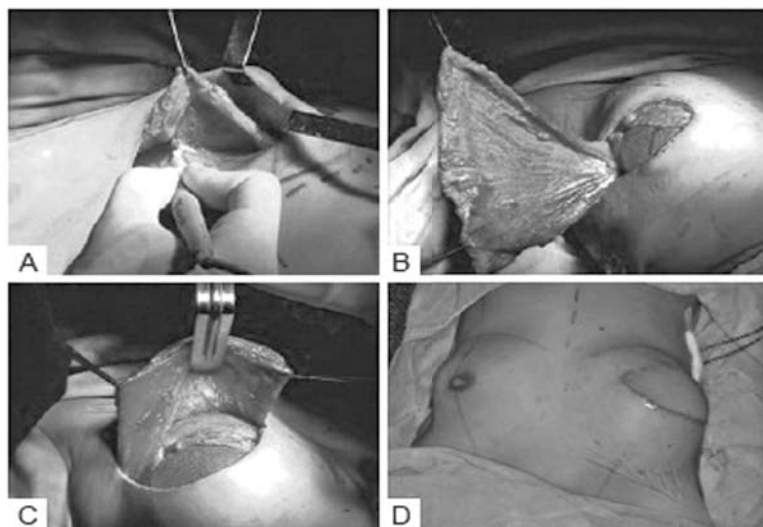


Fig. 7. RM cu LMDM asociat cu Implant Mamar

mai favorabilă a lamboului și a insulei musculare la nivelul stabilit anterior. Dimensiunile tunelului vor fi în concordanță cu dimensiunile lamboului [22, 23, 24].

Zona donatoare de lambou va fi închisă direct, atunci când lățimea lamboului nu a depășit 10-12 cm sau cu grefe de piele liberă despicată [22].

Deoarece, uneori lamboul mușchiului dorsal mare nu poate asigura volumul necesar se utilizează și implantul mamar. Implantul mamar cu aproximativ același volum cu sânul contralateral se plasează sub lamboul musculo-cutanat prin lateral. Fiindcă implantul mamar cu timpul are tendința să se deplaseze în sus, buzunarul lui trebuie inițiat cu 1 cm mai jos decât plica submamară (Figura 7). Această poziție inițială va permite obținerea în timp a unei poziții simetrice cu a glandei mamare opuse. Buzunarul implantului mamar lateral se fixează de marginea laterală a cutiei toracice și a mușchiului dințat anterior. Întâi se suturează marginea inferioară, apoi cea superioară. Drenajele se plasează în unghiul inferior al plăgii [22, 24].

Însă într-un șir de cauze obiective: atrofia m. latissimus dorsi în regiunea operației, secționarea arterei toraco-dorsale în timpul efectuării mastectomiei, dimensiunile mari ale glandei mamare nu permit utilizarea acestei metode. În timpul RMI cu utilizarea acestui lambou și a implantului mamar din silicon nu este binevenită radioterapia adjuvantă din cauza riscului mărit de apariție a complicațiilor. Această contraindicație limitează utilizarea metodei combinate la paciențele cu CGM, st. II-III al bolii [26,27].

Bibliografie

1. Yi M., Kronowitz S.J., Meric-Bernstam F., Feig B.W., Symmans W.F., Lucci A., Ross M.I., Babiera G.V., Kuerer H.M., Hunt K.K.: Local, regional, and systemic recurrence rates in patients undergoing skin-sparing mas-

tectomy compared with conventional mastectomy. *Cancer* 2011, 117:916–924.

2. Малыгин Е. Н., Братик А.В. Результаты и осложнения при протезировании реконструированной молочной железы у онкологических больных. Материалы 3 Международного симпозиума пластических хирургов и онкологов 14-17 сентября 2000г. Одесса, Украина, с. 37-43.

3. Моисенко В.М, Семиглазов В.Ф., Тюлядин С.А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. Кн., Санкт-Петербург, 1997.

4. Ibañez G.R., Ibañez M.R., Pereira N.C., Mandiola C.B., Andino R.N. Comparación de los efectos de la radioterapia sobre los resultados estéticos y complicaciones en reconstrucciones mamarias inmediatas versus diferidas con TRAM pediculado. *Rev Hosp Clín Univ Chile*. 2011;22(3):187-94.

5. Bleicher R.J., Hansen N.M., Giuliano A.E.: Skin-sparing mastectomy: specialty bias and worldwide lack of consensus. *Cancer* 2003, 98:2316–2321.

6. Cohen B. E., Cronin E.D. Breast reconstruction with the latissimus dorsi musculo-cutaneous flap. *Clin. Plast. Surg.*, 1984, 11, 287.

7. Goldwyn R.M. Vincenz Czerny and the beginnings of breast reconstruction. *Plast. Reconstr Surg.*, 1978; 61:673.

8. Hartrampf C.R., Noel R.T., Drazan L. et al. Rubens fat pad for breast reconstruction a periileac soft tissue free flap. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1994, 93: 402.

9. Schusterman M.A., Kroll S.S., Weldon M.E. Immediate breast reconstruction: why the free TRAM over the conventional TRAM flap? *Plast. Reconstr. Surg.*, 1992, v. 90, p.255.

10. Omranipour R., Bobin J.Y., Esouyeh M.: Skin sparing mastectomy and immediate breast reconstruction (SSMIR) for early breast cancer: eight years single institution experience. *World J Surg Oncol* 2008, 6:43.

11. Kinoshita S., Nojima K., Takeishi M., Imawari Y., Kyoda S., Hirano A., Akiba T., Kobayashi S., Takeyama

- H., Uchida K., Morikawa T.: Retrospective comparison of non-skin-sparing mastectomy and skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction. *Int J Surg Oncol* 2011, 2011:876520.
12. Spiegel A.J., Butler C.E.: Recurrence following treatment of ductal carcinoma in situ with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2003, 111:706–711.
13. Howard M.A., Polo K., Pusic A.L., Cordeiro P.G., Hidalgo D.A., Mehrara B., Disa J.J.: Breast cancer local recurrence after mastectomy and TRAM flap reconstruction: incidence and treatment options. *Plast Reconstr Surg.* 2006, 117:1381–1386.
14. Olivari N. The latissimus flap. *Brit. J. Plast. Surg.*, 1976, 29, 126. McCraw J.B., Maxwell G.P. Early and late capsular „deformation” as a cause of unsatisfactory results in the latissimus dorsi breast reconstruction. *Clin. Plast. Surg.*, 1998, 15, 15.
15. Birnbaum L., Olsen J.A. Breast reconstruction following radical mastectomy, using custom designed implants. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1978, 61, p. 355.
16. Bostwick J., Vasconez L.O., Jurkiewicz M.J. Breast reconstruction after a radical mastectomy. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1978, 61, 682.
17. Mihaela Perța, S. Luncă. Reconstrucția sânelui după mastectomie pentru cancer mamar. Tehnica lamboului musculo-cutanat de mare dorsal. *Jurnalul de Chirurgie*, Iasi, 2005, Vol. 1, Nr. 2.
18. McLean D.H., Buncke H.J. Autotransplant of omentum to a large scalp defect with microsurgical revascularization. *Plast. Reconstr. Surg.*, v. 58, 1976, 3, p. 283-291.
19. Frank H. Netter. *Atlas of Human Anatomy*- 5th edition. 2012, Vol. 1.
20. Carlson G.W., Bostwick J., Styblo T.M, Skin-sparing mastectomy. *Oncologic and reconstructive considerations. Annals of Surgery* 1997, 225(5): 570-575.
21. Bohmert H., Begriff der Mastectomie: Indikation und Zeitpunkt der reconstruction. *Chirurg.*, 1989, bd. 60, №9, p. 608-610.
22. Kronowitz S.J., Kuerer H.M.: Advances and surgical decision-making for breast reconstruction. *Cancer* 2006, 107:893–907.
23. Cheung K.L., Blamey R.W., Robertson J.F. Subcutaneous mastectomy for primary breast cancer and ductal carcinoma in situ. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1997, 23(4) 343-347.
24. Taylor C.W., Horgan K., Dodwell D.: Oncological aspects of breast reconstruction. *Breast* 2005, 14:118–130.
25. Singletary S.E., Robb G.L.: Oncologic safety of skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2003, 10:95–97.
26. Tomita K., Yano K., Matsuda K., Takada A., Hosokawa K.: Esthetic outcome of immediate reconstruction with latissimus dorsi myocutaneous flap after breast-conservative surgery and skin-sparing mastectomy. *Ann Plast Surg.* 2008, 61:19–23.

ARTICOLE ORIGINALE

CARCINOMUL MAMAR LOBULAR INVAZIV: ARE COMPONENTĂ
CELULARĂ OMOGENĂ?

Veaceslav Fulga^{1,2} – conf. univ., dr. șt. med.,
Lucian Rudico^{1,2} – asistent,
Oxana Mazuru² – cercet. șt.,
Valeriu David^{1,2} – conf. univ., dr. șt. med.,
Vitalie Mazuru¹ – dr. șt. med, asistent,
Lilian Șaptefrați¹ – conf. univ., dr. hab. șt. med.,

¹Catedra de histologie, citologie și embriologie, ²Laboratorul de morfologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: +373-22-205-229, *vmfulga@usmf.md*

Rezumat

În pofida multiplelor realizări, rata înaltă a mortalității plasează carcinomul mamar în topul afecțiunilor maligne. Scopul acestui studiu a fost determinarea profilului molecular al carcinomului lobular invaziv prin interpretarea expresiei markerilor imunohistochimici surogați. Material și metode: tumori primare, netratate specific pre-operator a 18 paciente, diagnosticate morfologic drept carcinom mamar lobular invaziv. Prin metoda imunohistochimică a fost studiată expresia receptorilor pentru estrogen (ER), progesteron (PR), factorul de creștere uman epidermal (HER)-2, citokeratinei bazale CK5 și proteina nucleară Ki67. Rezultate: carcinomul lobular invaziv prezintă preponderent grad moderat (6 cazuri/33.33%) și scăzut (10 cazuri/55.56%) de diferențiere. Majoritatea cazurilor prezintă fenotip molecular Luminal, hormon-dependent (14 cazuri/77.78%), în care cea mai înaltă rată atinge subtipul Luminal B. Concluzii: carcinomul lobular invaziv este neomogen după componența celulară. După structura profilului molecular acest carcinom manifestă preponderent proprietăți specifice grupului Luminal, hormon-dependent.

Cuvinte-cheie: carcinom mamar lobular, subtipuri moleculare

Summary. Invasive lobular breast carcinoma: does it have a homogenous cell structure?

Despite of multiple advances in histopathology, the incidence of breast cancer remains very high. Aim: to establish the molecular profile of lobular invasive breast carcinoma based on surrogate markers. Material and methods: primary tumors of 18 patients were immunostained for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor (HER)-2, basal cytokeratin CK5 and nuclear protein Ki67. Results: lobular invasive carcinoma has preponderantly moderate (6 cases/33.33%) and low grade (10 cases/55.56%) of differentiation. The majority of cases showed a hormone-dependent Luminal molecular phenotype (14 cases/77.78%), where Luminal B had the highest rate. Conclusions: lobular invasive breast carcinoma is heterogeneous by cell structure. Molecular profile most often determined in this type of cancer belongs to Luminal group, hormone-dependent.

Key words: breast lobular carcinoma, molecular subtypes

Резюме. Имеет ли инфильтрирующий рак молочной железы однородный клеточный состав?

Вопреки многочисленным исследованиям рак молочной железы остается главной причиной смертности в структуре онкологических заболеваний у женщин. Цель исследования: определение молекулярного профиля долькового инвазивного рака молочной железы путем изучения экспрессии иммуногистохимических маркеров. Материалы и методы: первичные опухоли 18 пациенток, неподверженных химио/радиотерапии. Во всех случаях был диагностирован дольковый инфильтрирующий рак. Иммуногистохимическим методом было изучена экспрессия рецепторов для эстрогена (ER), прогестерона (PR), эпидермального фактора роста человека-2 (Her2), базальный цитокератин CK5 и ядерный белок Ki67. Результаты: в большинстве случаев дольковый инвазивный рак имеет умеренную (6 случаев/33.33%) и низкую степень дифференциации (10 случаев /55.56%), с преобладанием Люминального В, гормон-зависимого молекулярного фенотипа (14 случаев /77.78%). Выводы: дольковый инвазивный рак неоднороден по клеточному составу. В большинстве случаев определяется молекулярный фенотип свойственный гормон-зависимой, Люминальной группе.

Ключевые слова: дольковый рак, молекулярные подтипы

Introducere. Implementarea programelor de screening și profilaxie, precum și a noilor scheme de tratament a micșorat mortalitatea cauzată de cancerul mamar. Însă rata înaltă a mortalității și morbidității plasează acest tip de carcinom în topul afecțiunilor maligne. O explicație plauzibilă a fost considerată absența unei descrieri detaliate complexe privitor la eterogenitatea biologică a carcinomului mamar prin prisma evaluării combinate a alterațiilor moleculare, compoziției celulare și sensibilității la tratament. Carcinomul mamar posedă multiple expresii morfologice, diversificate în subtipuri după gradul histologic și expresia receptorilor, ceea ce presupune după Weigelt și coaut. etiologia diferită a acestor entități [1]. Dat fiind faptul, că modelul histologic are utilizare prognostică limitată și este absolut lipsit de valoare predictivă, schițarea “portretului” molecular al tumorii devenise o necesitate stringentă a contemporaneității. Procedeele moleculare au evidențiat inițial profilul genetic diferit, susținut apoi și de neomogenitatea receptorilor exprasați în cadrul aceluiași tip histologic [2]. Majoritatea lucrărilor de specialitate însă sunt consacrate tipului ductal invaziv, grație frecvenței înalte în structura morbidității (cca 80%). Particularitățile histologice ale carcinomului lobular invaziv sunt bine definite, însă datele privitor la profilul molecular al acestuia sunt contradictorii.

Astfel scopul acestei lucrări a fost în determinarea profilului molecular al carcinomului lobular invaziv în baza procedeelelor imunohistochemice de evaluare a receptorilor pentru estrogen (ER), progesteron (PR), factorul uman de creștere epidermală 2 (Her2), a markerului nuclear de proliferare Ki67 și citokeratinei bazale CK5.

Material și metode

Pacienți. În calitate de material de studiu au servit tumorile mamare a 18 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 45-78 de ani. În toate cazurile selectate s-a diagnosticat carcinom mamar lobular invaziv în stadii clinice avansate. Toate pacientele au fost supuse mastectomiei radicale, fără chimio-/radioterapie antecedentă. Materialul biologic a fost colectat pe parcursul anilor 2012-2013 de la IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova.

Procesarea tisulară. Materialul biologic a fost fixat în formalină neutră tamponată 10% și ulterior inclus în parafină (Paraplast High Melt, Leica Biosystems). Studiul a inclus 5 markeri imunohistochemici: pentru ER (Er/6F11), PR (Pr16), factorul de creștere uman epidermal-2 (HER2 /polyclonal), markerul proliferării celulare Ki67 (Ki67/K2), citokeratina bazală CK5 (CK5/ XM26). Lamele au fost procesate automat utilizând Leica Bond-Max autostainer (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany). În calita-

te de sisteme de demascare am folosit Bond Epitope Retrieval Solution 1, 2 (Leica Biosystems, Newcastle Upon Tyne, UK) și Dako Target Retrieval Solution, pH6 (Dako, Denmark). Pentru vizualizare în cazul markerului Her2 am utilizat sistemul EnVision-HER (Dako), în restul cazurilor sistemul Bond Polymer Refine Detection System (Leica Biosystems). Pentru contracolorarea nucleelor a fost folosită hematoxilina modificată după Harris (HHS32, SigmaAldrich).

Evaluarea microscopică. Receptorii pentru estrogen și progesteron au fost cuantificați în funcție de procentul celulelor pozitive la cel puțin 1000 celule tumorale în 10 câmpuri de vedere, urmând ghidul propus de Allred și coaut [3]. Cazurile evaluate cu +1 - +3 au fost considerate pozitive. Pragul minim acceptat pentru interpretarea pozitivă a reacției a fost de 10%.

Pentru evaluarea markerului HER2 a fost utilizat sistemul LeicaBond Oracle HER2 IHC System (LeicaBiosystem). Statutul HER2 a fost interpretat în conformitate cu recomandările Societății Americane de Oncologie Clinică [4], precum: 0 – expresie slabă sau absentă, cu patern membranar abia perceptibil până la 10% din celule; +1 – în cazurile cu expresie membranară slabă a mai mult de 10% celule; +2 – în cazurile cu colorare membranară de intensitate slabă/moderată, circumferențiară a mai mult de 10% celule sau expresie circumferențiară intensă a mai puțin de 10% celule tumorale; +3 – în cazul expresiei membranare intense detectată la mai mult de 10% din celulele tumorale. Cazurile interpretate cu +2 și +3 au fost considerate pozitive.

Markerul Ki67 a fost cuantificat în baza metodei propusă de Suciș și coaut. [5]. Pragul de 14% a fost folosit drept barem al pozitivității.

Citokeratina CK5 a fost interpretată în conformitate cu recomandările lui Azoulay și coaut.: 0 – lipsa expresiei; +1 – colorarea a mai puțin de 10% din celulele tumorale; +2 – 10-50% celule tumorale pozitiv colorate; +3 – mai mult de 50% din celule colorate [6]. Cazurile identificate cu +1 și +3 au fost considerate pozitive.

Urmând recomandările lui Goldhirsch și coaut. [7], subtipurile moleculare au fost identificate după cum urmează: ER⁺ și/sau PR⁺, HER2⁻, CK5⁻, Ki67<14% drept Luminal A; ER⁺ și/sau PR⁺, HER2⁺, CK5⁻ Luminal B/HER2; ER⁺ și/sau PR⁺, HER2⁻, CK5⁻, Ki67>14% Luminal B/Ki67; ER⁺ și/sau PR⁺, HER2⁺, CK5⁻, Ki67>14% Luminal B/HER2/Ki67; ER⁻, PR⁻, HER2⁺, CK5⁻ ca HER2-supraexprimat; ER⁻, PR⁻, HER2⁻ și CK5⁺ denumit ca Basal-like; ER⁻, PR⁻, HER2⁻ și CK5⁻ ca 5-NP (sau subtip 5 negativ).

Achiziționarea imaginilor și analiza statistică. Interpretarea histologică a fost efectuată folosind Ni-

kon Eclipse 80i microscop înzestrat cu camera Nikon DS-Fi1 și soft-ul de imagini Nis-elements BR 2.30 (Nikon Instruments Europe BV). Pentru interpretarea statistică și corelarea rezultatelor, a fost aplicat soft-ul WinStat 2012.1 (R. Fitch Software, Bad Krozingen, Germany). Valoarea $p \leq 0.05$ a fost considerată statistic semnificativă pentru toate rezultatele.

Aspecte etice. Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (numărul de omologare 21/13 din 31.03.2014).

Rezultate. În acest studiu majoritatea tumorilor au prezentat un grad de diferențiere celulară G3 (10 cazuri/55.56%), urmat în descreștere de cazuri cu grad G2 (6 cazuri/33.33%) și G1(2 cazuri/11.11%).

Receptorii hormonal pentru ER și PR au concurat în ceea ce privește frecvența expresiei, fiind evaluați pozitiv în 14 cazuri similare (77.78%).

Markerul Her2 a fost evaluat pozitiv în 3 cazuri (16.67%), iar citokeratina bazală CK5 în 2 cazuri/11.11%. În 10 cazuri (55.56%) tumorile au fost considerate drept slab proliferante, iar în 8 cazuri/44.44% indicele de proliferare Ki67 a fost mai mare de 14%. În structura subtipurilor moleculare a dominat grupul Luminal (Tabelul 1).

Subtipurile moleculare au corelat statistic semnificativ cu receptorii pentru ER, PR, Her2 și gradul histologic (Tabelul 2).

Tabelul 1

Frecvența subtipurilor moleculare în carcinomul mamar lobular invaziv

Grupul	Subtip	Nr	%
Bazal, hormon-independent	5NP	1	5,56
	BasalLike	1	5,56
	Her2	2	11,11
Luminal, hormon-dependent	Luminal A	5	27,78
	Luminal B/Her2/Ki67	1	5,56
	Luminal B/Ki67	8	44,44
Total		18	100

Discuții. Definirea progresiei tumorale în cazul cancerului de sân n-a fost posibilă timp îndelungat datorită lipsei markerilor ce ar delimita clar hiperplaziile tipică și atipică de o tumoră malignă. Carcinomul mamar a fost clasificat în subgrupe având la bază tipul și gradul histologic [8]. Această tumoră posedă multiple expresii morfologice, diversificate în subtipuri după gradul histologic și expresia receptorilor, ceea ce presupune după Weigelt și coaut. etiologia diferită a acestor entități [1]. Inițial prin termenii de carcinom ductal și lobular s-a subînțeles histogeneza sau punctul de origine al tumorii în sistemul alveolar-ductal mamar. Ipoteza potrivit căreia tipurile morfologice de cancer mamar au drept sursă domenii microanatomice distincte ale glandei mamare a fost contestată de Wellings și coaut., care a demonstrat că vasta majoritate a cancerelor de sân invazive, precum

Tabelul 2

Markerii surogați raportați la subtipul molecular și gradul histologic de diferențiere. Corelație după Spearman

Marker		ER	PR	Her2	Ki67	CK5	Grad	Subtip
ER	r		0,776	-0,240	0,539	-0,411	0,149	0,509
	p		0,000	0,169	0,010	0,045	0,277	0,015
PR	r	0,776		-0,145	0,514	-0,074	0,086	0,431
	p	0,000		0,282	0,015	0,385	0,368	0,037
Her2	r	-0,240	-0,145		-0,102	-0,188	-0,026	-0,472
	p	0,169	0,282		0,343	0,228	0,460	0,024
Ki67	r	0,539	0,514	-0,102		-0,375	0,566	-0,064
	p	0,010	0,015	0,343		0,063	0,007	0,400
CK5	r	-0,411	-0,074	-0,188	-0,375		0,000	-0,036
	p	0,045	0,385	0,228	0,063		0,500	0,443
Grad	r	0,149	0,086	-0,026	0,566	0,000		-0,393
	p	0,277	0,368	0,460	0,007	0,500		0,053
Subtip	r	0,509	0,431	-0,472	-0,064	-0,036	-0,393	
	p	0,015	0,037	0,024	0,400	0,443	0,053	

ER – receptor pentru estrogen; PR – receptor pentru progesteron; HER2 – receptorul factorului de creștere uman epidermal 2; Ki67 – marker de proliferare; CK5 –citokeratina bazală; Subtip – subtip molecular; Grad – grad histologic de diferențiere; r – coeficient de corelație. Valorile statistic semnificative sunt indicate cu bold.

și precursorii “in situ” au origine în aceeași unitate terminală ductal-lobulară, indiferent de tipul histologic [9]. Deși, determinarea tipului histologic este recomandată de multiple consilii de specialitate, există date care susțin, că diferențierea tipului invaziv în ductal și lobular nu are nici o valoare clinică [10].

Gradul histologic este o evaluare a gradului de diferențiere (formarea de structuri tubulare, pleomorfismul nuclear) și activității proliferative (indicele mitotic) a tumorii, de fapt considerat de mulți un indice al agresivității carcinomului [11]. Gradarea histologică s-a stabilit a avea o valoare prognostică, pacienții cu gradul G1 având o rată de supraviețuire mult mai mare comparativ cu G2 și G3. Astfel rata medie de supraviețuire de 10 ani pentru G1 este de cca 45%, G2-27%, G3-18%. În studiul nostru majoritatea cazurilor au fost evaluate cu grad G2 și G3 (16 cazuri/88.89%), ceea ce confirmă caracterul agresiv al carcinomului lobular și presupune un pronostic rezervat. Însă eficiența utilizării gradării histologice este în mare măsură (28%) limitată de experiența morfopatologului.

În raport cu statutul hormonal, carcinomul lobular, este cel mai frecvent considerat hormon-dependent (ER⁺/PR⁺), deși sunt date care semnalează o posibilă expresie a citokeratinelor bazale CK5/6 de către tumorile în cauză [12]. Aceste rezultate corespund cu datele studiului nostru, în care 14 cazuri/77.78% au fost considerate hormon-pozitive. Totodată existența a 4 cazuri/22.22% hormon-negative pledează pentru neomogenitatea celulară a acestui carcinom.

Concluzii: carcinomul lobular invaziv este neomogen după componența celulară. După structura profilului molecular acest carcinom manifestă preponderent proprietăți specifice grupului Luminal, hormon-dependent.

Bibliografie

1. Weigelt B., Geyer F.C., Natrajan R., Lopez-Garcia M.A., Ahmad A.S., Savage, K., Kreike B., Reis-Filho J.S., *The molecular underpinning of lobular histological growth pattern: a genome-wide transcriptomic analysis of invasive lobular carcinomas and grade- and molecular subtype matched invasive ductal carcinomas of no special type.* J. Pathol., 2010; 220:45-57.
2. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross D.T., Johnsen H., Akslen L.A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S.X., Lonning P.E., Borresen-Dale A.L.,

Brown P.O., Botstein D., *Molecular portraits of human breast tumours.* Nature, 2000; 406:747-52.

3. Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M., Clark G.M., *Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis.* Mod. Pathol., 1998; 11:155-168.

4. Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H., Allred D.C., Bartlett J.M., Bilous M., Fitzgibbons P., Hanna W., Jenkins R.B., Mangu P.B., Paik S., Perez E.A., Press M.F., Spears P.A., Vance G.H., Viale G., Hayes D.F., American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists, *Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update.*, J. Clin. Oncol., 2013; 31(31): 3997-4013.

5. Suciuc C., Muresan A.M., Cornea R., Suciuc O., Dema A., Raica M., *Semiautomated evaluation of Ki67 index in invasive ductal carcinoma of the breast.* Oncol. Lett., 2014; 7:107-114.

6. Azoulay S., Laé M., Fréneaux P., Merle S., Al Ghuzlan A., Chnecker C., Rosty C., Klijanienko J., Sigal-Zafrani B., Salmon R., Fourquet A., Sastre-Garau X., Vincent-Salomon A., *KIT is highly expressed in adenoid cystic carcinoma of the breast, a basal-like carcinoma associated with a favorable outcome.* Mod. Pathol., 2015; 18:1623-31.

7. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J., Panel members., *Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer.* Ann. Oncol., 2013; 24(9):2206-23.

8. Malhotra G.K., Zhao X., Band H., Band V., *Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers.* Cancer. Biol. Ther., 2010; 10(10):955-960.

9. Wellings S.R., Jensen H.M., *On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast.* J. Natl. Cancer Inst., 1973; 50:1111-1118.

10. Sinha P.S., Bendall S., Bates T., *Does routine grading of invasive lobular cancer of the breast have the same prognostic significance as for ductal cancers?* Eur. J. Surg. Oncol., 2000; 26:733-737.

11. Lester S.C., Bose S., Chen Y.Y., Connolly J.L., de Baca M.E., Fitzgibbons P.L., *Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast.* Arch. Pathol. Lab. Med., 2009; 133:1515-38.

12. Fritz P., Klenk S., Goletz S., Gerteis A., Simon W., Brinkmann F., Heidemann E., Lüttgen E., Ott G., Alschner M.D., Schwab M., Dippon J., *Clinical Impacts of Histological Subtyping Primary Breast Cancer.* Anticancer. Res., 2010; 30(12):5137-44.

CARCINOMUL MAMAR DUCTAL INVAZIV – VIZIUNE PRIN PRISMA APOPTOZEI

Veaceslav Fulga^{1,2} – conf. univ., dr. șt. med.,
Oxana Mazuru² – cercet. șt.,
Lucian Rudico^{1,2} – asistent,
Valeriu David^{1,2} – conf. univ., dr. șt. med.,
Vitalie Mazuru¹ – dr. șt. med., asistent,
Lilian Șaptefrăți¹ – conf. univ., dr. hab. șt. med.,

¹Catedra de histologie, citologie și embriologie, ²Laboratorul de morfologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
tel.: +373 22205229, vmfulga@usmf.md

Rezumat

Funcțiile factorilor pro- (p53) și anti-apoptotic (Bcl2) în carcinomul de sân sunt controversate. Scopul lucrării: evaluarea comparativă a expresiei proteinei pro-apoptotice p53 și markerului anti-apoptotic Bcl2 în carcinomul mamar invaziv de tip NST (no specific type). Material și metode: În calitate de obiect de studiu a servit materialul biologic (tumora primară) prelevat de la 93 paciente cu vârsta cuprinsă între 33-86 ani. Toate cazurile selectate au fost evaluate histologic drept carcinom ductal invaziv de tip glandular solid. Țesuturile prelevate au fost fixate timp de 24-48 ore în formalină neutră tamponată 10% și incluse ulterior în Paraplast HM (Leica Biosystems) după metoda clasică. Pentru studiul imunohistochimic am utilizat markeri pentru receptorul p53 (clona P53/DO-7, Leica Biosystems) și Bcl2 (clona bcl-2/100/D5, Leica Biosystems). Toate procedeele imunohistochimice au fost procesate automat pe Leica Bond-Max autostainer (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany). Rezultate: Am constatat, că markerul anti-apoptotic Bcl2 este mai frecvent exprimat (71 cazuri/76,34%) în carcinomul ductal invaziv comparativ cu proteina pro-apoptotică p53 (41 cazuri/44,09%). În 44,09% cazuri expresia negativă pentru p53 a fost însoțită de supraexpresia Bcl2, iar în 32,26% s-a determinat supraexpresia combinată a ambelor proteine. Concluzii: Carcinomul mamar ductal invaziv de tip NST exprimă cu predilecție proteina anti-apoptotică Bcl2. Expresia combinată a ambelor proteine, pro- și anti-apoptotică în circa 1/3 cazuri necesită studii suplimentare în evaluarea potențialului prognostic și predictiv a acestor markeri în carcinomul de sân. Valoarea expresiei markerilor p53 și Bcl2 nu este în funcție de gradul de diferențiere tumorală, în majoritatea cazurilor tumorile fiind slab diferențiate.

Cuvinte-cheie: carcinom mamar, apoptoză, p53, Bcl2

Summary. Ductal invasive breast carcinoma – sight through apoptosis

The functions of pro- (p53) and anti-apoptotic (Bcl2) factors in breast carcinoma are controversial. Aim: a comparative evaluation of pro- apoptotic (p53) and anti-apoptotic (Bcl2) proteins in invasive ductal breast carcinoma of NST type (no specific type). Material and methods: Were studied primary tumors taken from 93 patients 33-86 years old. All selected cases were evaluated as invasive ductal NST breast carcinoma. The biological material was fixed in 10% phosphate buffered formalin and paraffin embedded (Paraplast High Melt, Leica Biosystems). For immunohistochemical assays were used surrogate markers for p53 (clone P53/DO-7, Leica Biosystems) and Bcl2 proteins (clone bcl-2/100/D5, Leica Biosystems). Specimens were processed automatically on Leica Bond-Max autostainer (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany). Results: We determined that in invasive ductal breast carcinoma anti-apoptotic marker Bcl2 is expressed oftener (71 cases/76,34%) than protein p53 (41 cases/44,09%). In 44,09% of cases, a negative p53 meanwhile Bcl2 was overexpressed, and in 32,26% cases both of the proteins exerted strong expression. Conclusions: in invasive ductal NST breast carcinoma tumor cells express at higher rate anti-apoptotic Bcl2 than pro-apoptotic p53 protein. A prognostic and predictive importance of simultaneous overexpression of both proteins in 1/3 of cases should be evaluated by additional studies. The score of p53 and Bcl2 expression is not influenced by grade of differentiation, in most of the cases tumors of low grade were determined.

Key words: breast carcinoma, apoptosis, p53, Bcl2

Резюме. Железистый инфильтрирующий рак молочной железы – взгляд со стороны апоптоза

Данные касающиеся функции про - (p53) и анти-апоптотических факторов (Bcl2) в раке молочной железы противоречивы. Цель исследования: сравнительный анализ экспрессии про-апоптотического p53 и анти-апоптотического Bcl2 белков в железистом инфильтрирующем раке молочной железы (РМЖ). Материал и методы: были исследованы образцы РМЖ 93 пациенток в возрасте 33-86 лет. Во всех отобранных случаях был выявлен инвазивный железистый РМЖ. Биологический материал был фиксирован в 10% буферном формалине 24-48 часов и в последующем заключен в Paraplast HM (Leica Biosystems) классическим методом. Для иммуногистохимических анализов были использованы маркеры белков p53 (клон P53/DO-7, Leica Biosystems)

и Bcl2 (клон bcl-2/100/D5, Leica Biosystems). Все исследования были проведены автоматически с использованием Leica Bond-Max автостейнера (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany). Результаты: Было установлено, что при железистом инфильтрирующем РМЖ анти-апоптотический фактор Bcl2 экспрессируется чаще (71 случаев/76,34%) по сравнению с про-апоптотическим белком p53 (41 случаев/44,09%). В 44,09% случаев отсутствие p53 белка сопровождается высокой экспрессией Bcl2 маркера. В 32,26% случаев было выявлена положительная экспрессия обоих белков. Выводы: В железистом инфильтрирующем РМЖ преобладает анти-апоптотический фактор Bcl2. Прогностическая и предиктивная значимость комбинированной экспрессии про- и анти-апоптотических факторов в 1/3 случаев нуждается в дополнительных исследованиях. Экспрессия p53 и Bcl2 белков не зависит от степени опухолевой дифференциации, в большинстве случаев опухоли имели низкую дифференциацию.

Ключевые слова: рак молочной железы, апоптоз, p53, Bcl2

Introducere. Moartea celulară programată este esențială pentru dezvoltarea și funcționarea normală a organismului. Acest proces este codificat genetic și poate fi declanșat ca răspuns la un anumit factor extern, precum iradierea, medicamente, toxine [1, 2]. Apoptoza poate fi activată pe două căi: 1. calea extrinsecă, prin implicarea receptorilor TNF (tumor necrosis factor – factorul de necroză tumorală). 2. calea intrinsecă este controlată de genele Bcl-2 (B-cell lymphoma -2), prin implicarea mitocondriilor.

Importanța apoptozei în homeostazia tisulară a fost reflectată prin studiul genelor cu influență pro- (p53) și anti-apoptotică (Bcl2) în multiple studii pe tumori.

În carcinomul mamar s-a determinat că prezența în exces a celulelor apoptotice corelează cu expresia negativă a receptorilor pentru estrogen, progesteron, Bcl2 și grad scăzut de diferențiere a tumorii [3]. Pe de altă parte markerul Bcl2 este determinat pozitiv în circa 70% de cazuri, iar expresia acestuia corelează cu statutul hormonal pozitiv, fapt relatat de cercetători drept semn de pronostic favorabil, și invers cazurile hormon-independente asociate cu Bcl2 negativ sunt caracterizate printr-o agresivitate sporită [4, 5].

Proteina nucleară p53 este produsul unei gene localizate pe cromozomul 17 (17p13.1). Funcția acesteia, în mod normal, ține de reglarea ciclului celular și a apoptozei, demonstrând la acest capitol un efect supresiv tumoral. Această proteină este exprimată în celulele normale la un nivel foarte redus, iar la acțiunea unui factor declanșator soldat cu lezarea ADN-ului, hipoxie, blochează ciclul celular în faza G1 inducând celula în apoptoză [6]. Astfel această proteină menține stabilitatea genomului, prevenind transformările maligne, funcție caracterizată de Lane (1992) drept ”gardian al genomului” [7]. Paradoxal, însă datele privind semnificația nivelului de expresie a acestei proteine sunt contradictorii funcției obișnuite, susținând un pronostic nefavorabil la supraexpresia p53. Mai mult, s-a stabilit că această proteină este sintetizată în exces odată cu progresia neoplasmului și corelează pozitiv cu fenotipul invaziv al tumorii. Pe de altă parte, mutațiile genei p53, determinate în stadiile incipiente de dezvoltare a tumorilor, susțin

creșterea rapidă și metastazarea precoce [6, 8]. Deși, valoarea prognostică și predictivă a proteinei p53 este controversată, aceasta prezintă un interes deosebit pentru terapiile bazate pe p53. Dat fiind faptul, că p53 și Bcl2 manifestă funcție invers proporțională în celulele normale și carcinogenează, faptul că p53 își realizează funcția prin intermediul Bcl2 iar mecanismele dereglării expresiei Bcl2 sunt în corelație cu absența p53, investigația expresiei acestor markeri pe un lot omogen de tumori mamare devine incitantă.

Scopul acestui studiu a fost evaluarea comparativă a expresiei proteinei pro-apoptotice p53 și markerului anti-apoptotic Bcl2 în carcinomul mamar invaziv de tip NST (no specific type).

Material și metode. În calitate de obiect de studiu a servit materialul biologic (tumora primară) prelevat de la 93 paciente cu vârsta cuprinsă între 33-86 ani. Toate cazurile selectate au fost evaluate histologic drept carcinom ductal invaziv de tip glandular solid (NST-no specific type). Țesuturile prelevate au fost fixate timp de 24-48 ore în formalină neutră tamponată 10% și incluse ulterior în Paraplast HM (Leica Biosystems) după metoda clasică. Secțiuni seriate cu grosimea 3-5 micrometri au fost etalate pe lame de sticlă pentru imunohistochimie, superadezive (S3003, Dako, Denmark) și colorate cu hematoxilină-eozină. Pentru studiul imunohistochimic am utilizat markerii pentru receptorul p53 (clona P53/DO-7, Leica Biosystems) și Bcl2 (clona bcl-2/100/D5, Leica Biosystems). Demascarea s-a efectuat cu Bond Epitope Retrieval Solution 2 (Leica Biosystems), 20 minute, iar vizualizarea cu sistemul Bond Polymer Refine Detection System (Leica Biosystems), 15 minute. Toate procedeele imunohistochimice, de la deparafinare (Bond Dewax Solution nr.AR9222) și până la contracolorarea nucleelor (hematoxilina modificată după Harris, HHS32, SigmaAldrich) au fost procesate automat pe Leica Bond-Max autostainer (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany).

Evaluarea microscopică. Gradarea histopatologică am realizat-o folosind sistemul de cuantificare Scarff-Bloom-Richardson, cu estimarea formării structurilor tubulare (ca expresie a diferențierii glan-

dulare), pleomorfismului nuclear, figurilor mitotice (media calculată în 10 câmpuri la obiectiv Plan Fluor 40x/0,75 WD-0,44) [9].

Evaluarea markerului Bcl2 a fost efectuată în corespundere cu recomandările lui Callagy și coaut. (2006), precum: 0 – absența colorării; + 1- <10% din celulele tumorale prezintă pattern citoplasmatic; + 2 – 10-50% celule colorate; + 3 >50% celule tumorale colorate. Cazurile evaluate cu 0 – 1 au fost considerate negative [10].

Scorificarea markerului nuclear p53 a fost efectuată în baza recomandărilor Yamashita și coaut. (2004): 0 - lipsa colorării nucleare; 1 - <10% din celulele pozitive; 2 – 10-30% celule cu pattern nuclear specific; 3 - >30% din celulele tumorale colorate specific. Limfocitele stromale au servit în calitate de control intern pozitiv. Cazurile estimate ca 0 – 1 au fost considerate negative [11].

Captarea imaginilor și analiza statistică. Interpretarea histologică a fost efectuată la microscop Nikon Eclipse 80i înzestrat cu camera Nikon DS-Fi1 și soft-ul de imagini Nis-elements BR 2.30 (Nikon Instruments Europe BV). Interpretarea statistică și corelarea rezultatelor a fost realizată cu soft-ul Win-Stat 2012.1 (R. Fitch Software, Bad Krozingen, Germany). Valoarea $p \leq 0.05$ a fost considerată statistic semnificativă pentru toate rezultatele.

Aspecte etice. Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (numărul de omologare 21/13 din 31.03.2014).

Rezultate. În baza rezultatelor obținute am constatat, că markerul anti-apoptotic Bcl2 este mai frecvent exprimat (71 cazuri/76,34%) în carcinomul ductal invaziv comparativ cu proteina pro-apoptotică p53(41 cazuri/44,09%). Comparând expresia acestor receptori

pentru fiecare caz în parte am determinat, că în 44,09% cazuri expresia negativă pentru p53 a fost însoțită de supraexpresia Bcl2, iar în 32,26% s-a determinat supraexpresia combinată a ambelor proteine (Tabelul 1).

Tabelul 1
Scorul expresiei p53 în raport cu scorul determinat pentru Bcl2.

P53	Bcl2	Nr	%	
0	0	6	6,45	44,09
0	1	2	2,15	
0	2	6	6,45	
0	3	25	26,88	
1	0	2	2,15	
1	1	1	1,08	
1	2	1	1,08	
1	3	9	9,68	32,26
2	0	3	3,23	
2	1	2	2,15	
2	2	5	5,38	
2	3	13	13,98	
3	0	6	6,45	
3	2	1	1,08	
3	3	11	11,83	
Total		93	100	

Notă: cu **Bold** sunt marcate cazurile Bcl2 pozitive.

În raport cu gradul histologic nu s-a determinat o careva afinitate a expresiei markerilor apoptotici, variațiile de grad G1-G3 determinându-se în toată gama de scorificare a p53 și Bcl2 (Tabelul 2). Totuși, gradul G1 este mai frecvent întâlnit în cazurile p53 negative (4 cazuri/4,30%) față de p53 pozitive, iar în corelație cu expresia Bcl2 raportul este aproximativ același (2 cazuri/Bcl2 negativ la 3 cazuri Bcl2 pozitiv).

Corelarea după Pearson a expresiei p53, Bcl2 și gradul histologic nu a înregistrat valori semnificative statistic.

Tabelul 2

Expresia receptorilor p53 și Bcl2 în funcție de gradul histologic

		p53		
Scor	Gradul	Nr	%	
0	G1	4	4,30	55,91
0	G2	20	21,51	
0	G3	15	16,13	
1	G2	6	6,45	44,09
1	G3	7	7,53	
2	G2	16	17,20	
2	G3	7	7,53	
3	G1	1	1,08	
3	G2	8	8,60	
3	G3	9	9,68	
Total		93	100	

		Bcl2		
Scor	Gradul	Nr	%	
0	G1	2	2,15	23,66
0	G2	8	8,60	
0	G3	7	7,53	
1	G2	1	1,08	76,34
1	G3	4	4,30	
2	G2	5	5,38	
2	G3	8	8,60	
3	G1	3	3,23	
3	G2	36	38,71	
3	G3	19	20,43	
Total		93	100	

Discuții. Bcl2 este un marker cu funcție controversată. Conform multiplelor rezultate este cert dovedită funcția sa oncogenă. Această proteină inhibă eliminarea citocromului C mitocondrial, a factorului de inducere a apoptozei, blochează reacția de peroxidare a lipidelor în membrana mitocondrială, efecte soldate cu inhibiția apoptozei. Del Bufalo și coaut. (1997) consideră, că supraexpresia Bcl2 crește potențialul metastatic al celulelor tumorale [12]. Astfel la prima concluzie scorul Bcl2 ar putea fi complementar gradului histologic. Pe de altă parte, Rochaix și coaut. (1999) au determinat că expresia Bcl2 este asociată în 100% cu gradul G1, favorabil în pronostic și mai rar întâlnit în tumori slab diferențiate (G2 – 81%, G3 – 60%) [13]. Aceasta vine în contradicție cu rezultatele actualului studiu în care majoritatea cazurilor estimate ca Bcl2 pozitive au prezentat grad G2 și G3 de diferențiere (Tabelul II). Binder și coaut. (1995) au determinat o corelație inversă dintre gradul histologic și expresia Bcl2, confirmată recent și de Ermiah și coaut. (2013) [14, 15]. Însă în studiul nostru cazurile Bcl2 negative de asemenea prezentau în marea majoritate grad scăzut de diferențiere.

Deși, multiple cercetări confirmă funcția anti-apoptotică, pro-tumorală a Bcl2, există date ce susțin corelația dintre expresia înaltă și pronosticul pozitiv. Ermiah și coaut. (2013) consideră, că pacienții la care tumorile exprimă Bcl2 au un risc de recurențe mai mic în comparație cu cazurile Bcl2 negative, date contradictorii cu cele prezentate de Yang și coaut. (2013), care au demonstrat corelații semnificative între lipsa expresiei Bcl2 și pronosticul pozitiv [15, 16].

Supresorul tumoral p53 are un rol cheie în homeostazia tisulară, iar inactivarea acestuia la nivel de genă sau proteină stimulează progresia tumorală. În carcinomul de sân mutațiile p53 sunt raportate a avea un impact nefavorabil asupra pronosticului, sporind rata recidivelor și rezistenței medicamentoase [17, 18]. Conform datelor lui Shan M. și coaut. (2013) tumorile p53 pozitive sunt mai agresive decât cele p53 negative [19]. Este paradoxal, că la prezența în abundență a proteinei cu funcție supresiv tumorală aceasta în evoluție să fie mai agresivă. Explicația plauzibilă este mutația genetică la nivel de genă TP53 cu sinteza unei proteine p53 defectuoase. Aceste date sunt similare cu rezultatele studiului nostru, în care majoritatea cazurilor p53 pozitive au fost evaluate cu grad histologic G2 și G3. De menționat, că și tumorile p53 negative au avut în majoritate un grad de diferențiere scăzut. Explicația posibilă ține tot de gena TP53, dar mutația este soldată cu blocarea sintezei de proteină p53 [20]. Intrigant este faptul, că p53 își realizează funcția prin intermediul genelor din familia Bcl2: stimulează apoptoza prin activarea transcripției genelor

proapoptotice Bax, Bak, Noxa și PUMA, antagonizând acțiunea proteinelor Bcl2 antiapoptotice, precum Bcl2 și Bcl-xl. În cadrul studiului nostru din cele 55,91% cazuri evaluate ca p53 negative, 44,09% au supraexpresat Bcl2. De asemenea, în majoritatea cazurilor p53 pozitive (32,26% din 44,09%) Bcl2 a fost considerat pozitiv (Tabelul I). Însă în baza rezultatelor prezentate de Rolland și coaut. (2007), combinația p53 pozitiv-Bcl2 negativ duce la diminuarea drastică a ratei de supraviețuire, în comparație cu cazurile în care ambii markeri sunt pozitivi [21]. Creșterea ratei de supraviețuire pe termen lung (10 ani) a raportat de asemeni Lee și coaut. (2007) la combinația paradox p53 negativ-Bcl2 pozitiv [22]. Deși în studiul nostru p53 a fost evaluat negativ în 55,91% cazuri, expresia Bcl2 a fost raportată net superior – în 76,34%, ceea ce în baza literaturii ne permite de a presupune un pronostic mai favorabil a pacientelor cu cancer mamar de tip NST (Tabelul 1).

Concluzii: Carcinomul mamar ductal invaziv de tip NST exprimă cu predilecție proteina anti-apoptotică Bcl2. Expresia combinată a ambelor proteine, pro- și anti-apoptotică în circa 1/3 cazuri necesită studii suplimentare în evaluarea potențialului prognostic și predictiv a acestor markeri în carcinomul de sân. Valoarea expresiei markerilor p53 și Bcl2 nu este în funcție de gradul de diferențiere tumorală, în majoritatea cazurilor tumorile fiind slab diferențiate.

Bibliografie

1. Thompson C. B. *Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease*. Science (Washington DC), 1995; 267:1456-1462.
2. Yang E., Korsmeyer S. K., *Molecular thanatopsis: a discourse on the bcl-2 family and cell death*. Blood, 1996; 88:386-401.
3. Lipponen P., Aaltomaa S., Kosma V-M., Syrjänen K., *Apoptosis in breast cancer as related to histopathological characteristics and prognosis*. Eur. J. Cancer, 1994; 30A: 2068-2073.
4. Bhargava V., Kell D. L., van de Rijn M., Warnke R.A., *Bcl-2 immunoreactivity in breast carcinoma correlates with hormone receptor positivity*. Am. J. Pathol., 1994; 145:535-540.
5. Basu A, Haldar S., *The relationship between Bcl2, Bax and p53: consequences for cell cycle progression and cell death*. Mol. Hum. Reprod., 1998; 4(12):1099-1109.
6. Lacroix M, Toillon RA, Leclercq G., *p53 and breast cancer, an update*. Endocr. Relat. Cancer., 2006; 13: 293-325.
7. Lane DP., *Cancer. p53, guardian of the genome*. Nature, 1992; 358(6381): 15-16.
8. Gasco M, Shami S, Crook T., *The p53 pathway in breast cancer*. Breast. Cancer. Res., 2002; 4: 70-76.
9. Elston C.W., Ellis I.O., *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade*

in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 2002; 41(3A):154-61.

10. Callagy G.M., Pharoah P.D., Pinder S.E., Hsu F.D., Nielsen T.O., Ragaz J., Ellis I.O., Huntsman D., Caldas C., *Bcl-2 is a prognostic marker in breast cancer independently of the Nottingham Prognostic Index*. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(8):2468-2475.

11. Yamashita H., Nishio M., Toyama T., Sugiura H., Zhang Z., Kobayashi S., Iwase H., *Coexistence of HER2 over-expression and p53 protein accumulation is a strong prognostic molecular marker in breast cancer*. *Breast Cancer Res.*, 2004, 6:R24-30.

12. Del Bufalo D., Biroccio A., Leonetti C., Zupi G., *Bcl-2 overexpression enhances the metastatic potential of a human breast cancer line*. *FASEB J.*, 1997;11(12):947-53.

13. Rochaix P., Krajewski S., Reed J.C., Bonnet F., Voigt J.J., Brousset P., *In vivo patterns of Bcl-2 family protein expression in breast carcinomas in relation to apoptosis*. *J. Pathol.*, 1999; 187(4):410-5.

14. Binder C., Marx D., Overhoff R., Binder L., Schauer A., Hiddemann W., *Bcl-2 protein expression in breast cancer in relation to established prognostic factors and other clinicopathological variables*. *Ann. Oncol.*, 1995; 6(10):1005-10.

15. Ermiah E., Buhmeida A., Khaled B.R., Abdalla F., Salem N., Pyrhönen S., Collan Y., *Prognostic value of bcl-2 expression among women with breast cancer in Libya*. *Tumour Biol.*, 2013; 34(3):1569-78.

16. Yang D., Chen M.B., Wang L.Q., Yang L., Liu C.Y., Lu P.H., *Bcl-2 expression predicts sensitivity to che-*

motherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Exp. Clin. Cancer Res.*, 2013; 32:105.

17. Geisler S., Børresen-Dale A.L., Johnsen H., Aas T., Geisler J., Akslen L.A., Anker G., Lønning P.E., *TP53 gene mutations predict the response to neoadjuvant treatment with 5-fluorouracil and mitomycin in locally advanced breast cancer*. *Clin. Cancer Res.*, 2003; 9(15):5582-8.

18. Shapochka D.O., Zaletok S.P., Gnidyuk M.I., *Relationship between NF-κB, ER, PR, Her2/neu, Ki67, p53 expression in human breast cancer*. *Exp. Oncol.*, 2012; 34(4):358-63.

19. Shan M., Zhang X., Liu X., Qin Y., Liu T., Liu Y., Wang J., Zhong Z., Zhang Y., Geng J., Pang D., *P16 and p53 play distinct roles in different subtypes of breast cancer*. *PLoS One.*, 2013;8(10):e76408.

20. Walerych D., Napoli M., Collavin L., Del Sal G., *The rebel angel: mutant p53 as the driving oncogene in breast cancer*. *Carcinogenesis.*, 2012; 33(11):2007-17.

21. Rolland P., Spendlove I., Madjd Z., Rakha E.A., Patel P., Ellis I.O., Durrant L., *The p53 positive Bcl-2 negative phenotype is an independent marker of prognosis in breast cancer*. *Int. J. Cancer*. 2007 Mar 15;120(6):1311-7. Erratum in: *Int. J. Cancer.*, 2007 Aug 15;121(4):928. Madjid, Zahra [corrected to Madjd, Zahra].

22. Lee K.H., Im S.A., Oh D.Y., Lee S.H., Chie E.K., Han W., Kim D.W., Kim T.Y., Park I.A., Noh D.Y., Heo D.S., Ha S.W., Bang Y.J., *Prognostic significance of bcl-2 expression in stage III breast cancer patients who had received doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel as adjuvant chemotherapy*. *BMC Cancer.*, 2007; 7:63.

MODIFICĂRILE COMPOZIȚIEI MINERALE A ȚESUTULUI OSOS ÎN OSTEOPATIILE EXPERIMENTALE ȘI LA REMEDIEREA CU COMPUȘI BIOACTIVI AUTOHTONI

Valeriana Pantea – cercet. șt.,

Lilia Andronache – cercet. șt.,

Veronica Sardari – cercet. șt. superior, dr. șt. med.,

Olga Știrba – cercet. șt.,

Inna Șveț – cercet. șt.,

Laboratorul de biochimie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 022 205136, veronica.sardari@usmf.md

Rezumat

Cunoașterea concentrației și dinamicii componentelor minerale din țesuturi și organe prezintă o importanță majoră pentru aprecierea stării normale sau patologice a organismului. În acest sens, cercetarea influenței unor compuși bioactivi (CBA) autohtoni asupra componenței minerale a țesutului osos în osteopatiile (OP) experimentale, argumentarea utilității folosirii lor în profilaxia și tratamentul acestor patologii prezintă un mare interes teoretic și practic. În studiu au fost utilizați CBA autohtoni - CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-26 și CMJ-33 și remedii, obținute din spirulina - BioR, BioR-Ge, polizaharide sulfatate (PSS). În OP CC14-indusă medicația cu CMD-8 și CMJ-23 reduce nivelul de calciu osos cu 4% ($p < 0,05$), iar CMJ-23 scade concentrația de fosfați cu 2% ($p < 0,05$), ceea ce indică la eficiența lor redusă. Tratamentul cu PSS s-a dovedit a fi mai eficient, deoarece acesta contribuie la restabilirea conținutului de minerale în țesutul osos afectat de OP. În OP indusă cu etilenglicol sub influența BioR-Ge și CMJ-23 se remarcă o tendință de restabilire a nivelu-

lui de zinc, iar utilizarea CMD-8 și CMJ-23 conduce la normalizarea conținutului de cupru. În OP indusă de ciclofosfan medicația cu PSS și BioR-Ge induce o majorare a conținutului de calciu, ce a devansat cu 14% - 17% nivelul atestat în lotul martor. Utilizarea BioR-Ge și PSS a condus la normalizarea conținutului de zinc și chiar majorarea valorilor acestui microelement. Datele obținute deschid posibilități privind elaborarea unor strategii terapeutice eficiente de intervenție în maladiile osoase cu CBA.

Cuvinte-cheie: osteopatia experimentală, compuși bioactivi, metabolism mineral

Summary. Modification of bone mineral composition in experimental osteopathy and influence of some local bioactive compounds

The knowledge of the concentration and dynamics of mineral components in tissues and organs is of major importance for the assessment of the condition of the body. In this aspect, the influence of some local bioactive compounds (BAC) on mineral composition of bone tissue in experimental osteopathy (OP) and usefulness of their use in the prophylaxis and treatment of these pathologies is of great theoretical and practical interest. The local CBA - CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-26 and CMJ -33, and remedies obtained from spirulina - BioR, BioR-Ge and sulfated polysaccharides (PSS), were studied. In CCl_4 -induced OP, the medication with CMD-8 and CMJ-23 reduced the level of bone calcium by 4% ($p < 0.05$), and CMJ-23 decreased the phosphates concentration by 2% ($p < 0.05$), which pointed their reduced efficiency. Treatment with PSS has proven to be more efficient because it restored bone mineral content affected by OP. In ethylene glycol-induced OP medication with BioR-Ge and CMJ-23 induced a tendency of zinc level restoration, while administration of CMD-8 and CMJ-23 led to the normalization of copper level. In ciclofosfan-induced OP medication with PSS and BioR-Ge induce an increase in calcium content, which surpassed with 14% - 17% the level in the control group. Administration of BioR-Ge and PSS resulted in normalization and even increase of the bone zinc level. Obtained data open possibilities for the development of effective therapeutic strategies in bone diseases using BAC.

Key words: experimental osteopathy, bioactive compounds, mineral metabolism

Резюме. Изменения минерального состава костной ткани при экспериментальных остеопатиях и влияние отечественных биоактивных соединений

Знание концентрации и динамики минеральных компонентов в тканях и органах, имеет важное значение для оценки состояния организма. В этом контексте, исследование влияния отечественных биологически активных соединений (БАС) на минеральный состав костной ткани при экспериментальных остеопатиях (ОП) и обоснование их использования для профилактики и лечения этих патологий имеет большое теоретическое и практическое значение. Были исследованы отечественные БАС - CMD-4, CMD-8-23 CMJ, CMJ CMJ-26 и-33 и средства, полученные из спирулины - BioR, BioR-Ge, сульфатированные полисахариды (PSS). При CCl_4 -индуцированной ОП введение CMD-8 и CMJ-23 приводит к снижению уровня кальция в костях на 4% ($p < 0,05$), в то время как CMJ-23 снижает концентрацию фосфатов на 2% ($p < 0,05$), что указывает на их низкую эффективность. Лечение PSS было более эффективным, поскольку препарат восстановил минеральный состав костей при данной ОП. В этиленгликоль-индуцированной ОП, под воздействием BioR-Ge и CMJ-23 отмечена тенденция восстановления уровня цинка, а CMD-8 и CMJ-23 приводит к нормализации содержания меди. Препараты PSS и BioR-Ge вызывают увеличение уровня кальция при ОП индуцированной циклофосфаном, который на 14% - 17% превышал содержание элемента в контрольной группе. Использование BioR-Ge и PSS привело к нормализации цинка и даже увеличению уровня этого микроэлемента. Результаты исследования открывают новые возможности для развития эффективных терапевтических стратегий при заболеваниях костной ткани с применением БАС.

Ключевые слова: экспериментальная остеопатия, биоактивные вещества, минеральный обмен

Introducere. Cunoașterea conținutului și a dinamicii diferitelor componente biochimice din țesuturi și organe prezintă o importanță majoră pentru aprecierea stării normale sau patologice a organismului. În acest sens, evaluarea modificărilor cantitative ale diferitor compuși biochimici se impune ca o necesitate pentru caracterizarea biochimică și funcțională a organismului, modificările acestora constituind criterii de apreciere și diagnostic.

Majoritatea moleculelor organice din organisme-le vie sunt constituite din atomii de C, H, N, O, și, deasemenea, S și P. Ei sunt urmați de ionii Na^+ , K^+ , Mg^{++} , Ca^{++} , Cl^- și de microelemente, în special, cele de tranziție (Fe, Mn, Co, Cu, Zn). Ultimele anume

datorită proprietăților se potrivesc cel mai bine pentru rolul în care le întâlnim, adică formatori de complecși metaloorganici și cofactori ai enzimelor oxido-reductoare [5].

În țesutul osos decurge activ procesul de mineralizare, adică de acumulare a sărurilor minerale din elementele chimice aduse de sânge, de aceea, osul conține cantitatea cea mai mare a majorității substanțelor minerale din organismul uman. Astfel, el conține cca 99% din totalul de calciu, 87% de fosfat, 58% de magneziu, 46% de sodiu și cca 20% din microelemente [11, 14].

Diverse studii atestă o compoziție semnificativ mai complexă a apatitei, comparativ cu formula stoi-

chiometrică clasică – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$ [11]. Numărul elementelor minerale cu concentrație mică în țesutul osos este semnificativ. Din aceste microelemente cca 30 sunt considerate osteotrope. La ele se referă fluorul, zincul, magneziul, manganul, cuprul, bariul etc. Microelementele menționate mai rar se încorporează în structura cristalină a apatitei (de ex. Magneziul), rolul lor primordial fiind cel de reglare al remodelării osoase prin implicarea în diferențierea, proliferarea și funcțiile celulelor țesutului, a activității enzimelor osoase, a menținerii homeostaziei țesutului osos etc. [4, 11, 14].

În studiile modene ale dereglărilor metabolice la nivelul țesutului osos s-au atestat modificări combinate ale matricei organice și ale fazei minerale, de diferită amploare și orientare în funcție de tipul maladiei, gravitatea ei și tratamentul aplicat [1, 2, 3, 9].

O direcție relativ nouă și actuală în cercetările biomedicale este cea legată de evaluarea și perspectiva utilizării compușilor chimici – combinațiilor complexe în diverse domenii ale medicinei [7, 10, 13].

Elucidarea aspectelor noi ale activității compușilor menționați și ale mecanismelor biochimice de acțiune asupra organismului este actuală și de perspectivă pentru diversificarea arsenalului de remedii de înaltă eficiență, necesari corecției dereglărilor metabolice în diferite afecțiuni.

Scopul studiului constă în cercetarea mecanismelor de acțiune a unor compuși bioactivi autohtoni (baze Schiff noi, combinației lor cu metale 3-d, a unor remedii de origine cianobacteriană) asupra componentei minerale în osteopatiile experimentale și argumentarea utilității folosirii lor în profilaxia și tratamentul acestor patologii.

Material și metode. În studiu au fost utilizați un șir de CBA autohtoni (baze Schiff noi, combinațiile lor cu metale 3-d) și polizaharidele sulfatate din spirulină (PSS) obținute din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis*. Compușii CMD-4, CMD-8, CMJ-28 și CMJ-33 au fost oferți de prof. univ., șef Catedră Chimie Anorganică a USM, academicianul Gulea Aurelian.

Remediile – PSS, BioR-Ge au fost oferite de prof. univ., d.h. în b., academicianul Rudic Valeriu, director al Institutului de Microbiologie și Biotehnologie al Academiei de Științe a Republicii Moldova.

Osteopatia (OP) toxică a fost studiată pe 3 modele experimentale induse prin intoxicarea cu CCl_4 [8], etilenglicol și ciclofosfan în trei serii de experiențe.

În prima serie de experiențe OP a fost indusă prin intoxicarea cu CCl_4 . Cercetările au fost efectuate pe 2 subloturi de animale. Primul sublot a fost constituit din 40 șobolani albi masculi fără pedigree cu masa 180–220 g, divizați în 7 grupuri experimentale

a câte 5-6 animale în fiecare: 1) martor (6 animale intacte, cărora li s-a administrat ulei de măsline 1,0 ml/kilocorp, bisăptămânal, timp de 8 săptămâni); 2) animale cu OP, indusă prin administrarea a 0,1 ml soluție 50% de CCl_4 în ulei de măsline la 100 g masă corporală, bisăptămânal, timp de 8 săptămâni; 3) animale cu OP+CMD-4 0,1 mg/kilocorp; 4) animale cu OP+CMD-8 0,1mg/kilocorp; 5) animalele cu OP+CMJ-23 (câte 0,1 mg/kilocorp); 6) animale cu OP+CMJ-26; 7) animale cu OP+CMJ-33 (câte 0,1mg/kilocorp). În această serie de experiențe, toate substanțele au fost diluate în sol. fiziologică ce conține 1% gelatină și apoi administrate i/m timp de 14 zile, doza zilnică constituind 0,1 mg/kilocorp pentru CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-26 și CMJ-33. Animalelor din grupul martor și grupul cu OP în decursul a 14 zile li se injecta i/m soluție fiziologică ce conține 1% gelatină.

În al doilea sublot de experiențe activitatea biologică a compușilor autohtoni a fost evaluată pe un grup de 36 șobolani albi masculi linia Wistar cu masa 160–180 g, divizați în 6 grupuri a câte 6 animale în fiecare: 1) martor, 6 animale, cărora li s-a administrat ulei de măsline 1,0 ml/kilocorp, bisăptămânal, timp de 8 săptămâni); 2) animale cu OP, indusă prin administrarea a câte 1 ml/kilocorp soluție 50% de CCl_4 în ulei de măsline, bisăptămânal, timp de 8 săptămâni; 3) animale cu OP+PSS, 50 mg/kilocorp; 4) animale cu OP+ PSS, 125 mg/kilocorp; 5) animalele cu OP+ PSS, 50 mg/kilocorp; 6) animale cu OP+ PSS, 125 mg/. În aceste experiențe, PSS a fost diluat în bulion de vită până la concentrația finală de 5% și administrat *per os* în doza de 50 și 125 mg/kg timp de 14 zile. Animalelor din lotul martor și lotul cu OP în decursul a 14 zile li se administra *per os* bulion de vită.

În a doua serie de experiențe activitatea biologică a CBA autohtoni a fost evaluată pe un lot de 45 șobolani albi masculi linia Wistar cu masa 160 – 180 g, divizați în 7 loturi a câte 5-7 animale: 1) martorul - 6 animale intacte; 2) animale cu OP, indusă prin administrarea etilenglicolului în doza 1 g/kilocorp *per os* zilnic pe parcursul a 30 de zile; 3) animale cu OP+CMD-4; 4) animale cu OP+CMD-8; 5) animalele cu OP+CMJ-23; 6) animale cu OP+CMJ-26; 7) animale cu OP+CMJ-33; 8) animale cu OP+polizaharide sulfatate din spirulină (PSS). Toate substanțele, cu excepția remediei PSS, au fost diluate în sol. fiziologică ce conține 1% gelatină și apoi administrate i/m timp de 14 zile, doza zilnică constituind 0,1 mg/kilocorp pentru CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-26 și CMJ-33. Remediu cianobacterian PSS a fost diluat în bulion de vită până la concentrația finală de 5% și administrat *per os* în doza de 50 mg/kg, timp de 14

zile. Animalelor din lotul martor și lotul cu OP în decursul a 14 zile li se injecta i/m soluție fiziologică ce conține 1% gelatină.

În a treia serie de experiențe activitatea biologică a compușilor menționați a fost evaluată în experiențe pe un lot de 33 șobolani albi masculi linia Wistar cu masa 160 – 180 g divizați în 5 loturi a câte 6-7 animale în fiecare: 1) martorul - 6 animale intacte; 2) animale, intoxicate cu ciclofosfan (CF) în doză 50 mg/kg, i/m de 2 ori pe săptămână pe parcursul a 14 zile; 3) animale intoxicate cu CF, supuse tratamentului cu PSS în doză 50 mg/kg; 4) animale intoxicate cu CF, supuse tratamentului cu PSS în doză 125 mg/kg; 5) animale intoxicate cu CF, supuse tratamentului cu remediul cianobacterian BioR-Ge timp de 14 zile, i/m doza zilnică constituind 0,1 mg/kilocorp.

Remediul cianobacterian PSS a fost diluat în bulion de vită până la concentrația finală de 5% și administrat *per os* în doză de 50 și 125 mg/kg timp de 14 zile.

Cercetarea a fost aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz din 20 iunie 2011).

Cercetarea metabolismului mineral în țesutul osos a fost apreciată prin dozarea nivelului de calciu, fosfați, magneziu, cupru și zinc.

Cercetarea țesuturilor mineralizate prezintă anumite dificultăți, de aceea tehnologia de pregătire a omogenatelor osoase a fost perfecționată în felul următor: oasele femurale au fost extrase, eliberate de țesuturile adiacente și înlăturată măduva osoasă prin spălări repetate cu soluție glaciară de 0,9% de NaCl. În continuare, oasele femurale au fost supuse triturării

în azot lichid până la starea de pulbere în piuliță de porțelan cu pisălog și cântărite pe balanța de torsion. În calitate de mediu de dispersare a fost folosită soluția de 15% acid tricloracetic, astfel ca concentrația finală a omogenatului să constituie 10%.

Determinarea compușilor minerali s-a efectuat în supernatantul obținut la centrifugarea omogenatului osos la 5000 tur/min timp de 10 min. Ulterior supernatantul obținut a fost transferat în eprubete Eppendorf și până la examinare păstrate în stare congelată la temperatura de -40°C.

Cantitatea de substanțe minerale - cupru, fosfați, zinc și cupru, a fost determinată conform procedeelelor descrise anterior [6, 11].

Toate procedeele de determinare a activității enzimelor și a conținutului de substanțe au fost executate după tehnici, adaptate pentru aplicarea la riderul hibrid multi-modal cu microplăci Synergy H1 (Hydrid Reader) (BioTek Instruments, SUA).

Rezultatele obținute au fost evaluate statistic conform criteriului t-Student, precum și cel nonparametric „U” Mann-Witney cu ajutorul programului Stats Direct Statistical Softwear (StatsDirect Ltd, Marea Britanie).

Rezultate și discuții. Rezultatele de evaluare a influenței CBA autohtoni asupra metabolismului mineral în OP experimentală indusă de tetraclorura de carbon sunt reflectate în statistica tabelului 1.

Astfel, la animalele cu OP experimentală indusă de CCl₄ conținutul de calciu nu suferă modificări statistic veridice, nivelul de fosfați crește concludent (p<0,05), iar nivelul de cupru și zinc manifestă o tendință de scădere cu 8% - 13%. La utilizarea CBA

Tabelul 1

Influența CBA autohtoni asupra metabolismului mineral în țesutul osos (mM/g țesut) în OP experimentală indusă de tetraclorura de carbon

Grupurile de studiu	Calciu	Fosfați	Zinc	Cupru
Martor	4,60±0,14 (100%)	1,44±0,11 (100%)	2,26±0,08 (100%)	3,60±0,12 (100%)
CCl ₄	4,68±0,14 (102%)	1,45±0,011* (102%)	1,97±0,33 (87%)	3,47±0,29 (92%)
CCl ₄ +CMD-4	4,54±0,11 (99%)	1,45±0,13 (102%)	2,34±0,09 (104%)	3,62±0,25 (101%)
CCl ₄ +CMD-8	4,48±0,13 # (97%)	1,46±0,14 (105%)	2,03±0,18 (90%)	3,50±0,26 (94%)
CCl ₄ +CMJ-23	4,48±0,13 # (97%)	1,43±0,11# (98%)	2,48±0,08 (110%)	3,57±0,28 (98%)
CCl ₄ +CMJ-33	4,54±0,15 (99%)	1,43±0,15 (98%)	2,27±0,15 (101%)	3,86±0,35 (116%)
CCl ₄ +CMJ-26	4,62±0,12 (100%)	1,45±0,16 (102%)	2,36±0,15 (104%)	3,52±0,35 (95%)

Notă: * - diferență statistic semnificativă cu lotul-martor, p<0,05;

- diferență statistic semnificativă cu lotul- CCl₄, p<0,05, ## - p<0,01.

autohtoni CMD-8 și CMJ-23 se constată o reducere veridică statistică a nivelului de calciu cu 4% ($p < 0,05$), iar conținutul de fosfați este diminuat cu 2% ($p < 0,05$) de către CMJ-23 comparativ cu animalele cu OP CCl_4 -indusă.

Administrarea medicației cu CBA cercetați nu a provocat schimbări statistice a conținutului de zinc și cupru în raport cu animalele cu OP.

Rezultatele de evaluare a influenței bioremediului PSS 50 în doza mg/kg și de 125 mg/kg asupra metabolismului mineral în OP experimentală indusă de tetraclorura de carbon sunt reflectate în statistica tabelului 2.

Astfel, la animalele intoxicate cu CCl_4 conținutul de calciu manifestă o tendință discretă de scădere cu 6%, pe când nivelul de fosfați, zinc și cupru se micșorează cu 14%, 39% și 42%, respectiv, dar fără relevanță statistică. Reducerea conținutului de minerale în lotul cu OP, denotă o demineralizare a țesutului osos în intoxicațiile cu CCl_4 . Sub influența bioremediului PSS 50 mg/kg, atât la animalele sănătoase, cât și la cele intoxicate cu CCl_4 , conținutul de calciu practic nu se modifică. Din datele expuse reiese, că la animalele cu OP experimentală conținutul de fosfați și cupru se menține la nivelul valorilor animalelor sănătoase. Totodată nivelul de calciu manifestă o tendință de creștere cu 10%, iar conținutul de zinc o tendință de scădere cu 15% față de valorile specificate în lotul martor. Medicația cu bioremediul PSS 125 mg/kg, atât la animalele sănătoase, cât și cele cu OP menține conținutul de minerale cercetate practic la nivelul animalelor cu OP.

În același timp medicația cu PSS conduce la menținerea conținutului de fosfați și zinc la parametrii de

referință la animalele sănătoase și redresarea până la același nivel a conținutului de fosfați și cupru la cele cu OP indusă de CCl_4 . Tratamentul cu bioremediul PSS 50 mg/kg s-a dovedit a fi eficient, deoarece acesta contribuie la restabilirea conținutului de minerale în țesutul osos afectat de OP.

Influența CBA autohtoni asupra metabolismului mineral în OP experimentală indusă de etilenglicol sunt reflectate în datele statistice din tabelul 3.

La animalele intoxicate cu etilenglicol se constată o reducere evidentă a conținutului de zinc și cupru cu 47% și 55%, respectiv, dar fără relevanță statistică. În același timp conținutul de calciu și fosfați se menține la nivelul indicilor atestați în lotul martor, atât la animalele intoxicate cu etilenglicol, cât și la cele supuse medicației cu CBA autohtoni. La administrarea tratamentului se remarcă o tendință de restabilire a nivelului de zinc sub influența bioremediului BioR-Ge și a compusului CMJ-23 și a conținutului de cupru la CMD-8 și CMJ-23. Tratamentul cu compușii BioR și CMD-4 reduc și mai pronunțat conținutul de zinc și cupru diminuat de OP EG-indusă, concentrația acestora constituind 32%-36% din nivelul relevat în lotul martor. Astfel, rezultatele investigațiilor efectuate ne permit să constatăm că tratamentul cu compușii BioR și CMD-4 nu reușește să normalizeze sau să amelioreze conținutul de zinc și cuprul în țesutul osos în OP, fapt ce poate fi apreciat drept dovadă a eficienței reduse a compușilor nominalizați privind restabilirea compoziției chimice a țesutului osos.

Rezultatele cercetării influenței bioremediilor de origine cianobacteriană PSS și BioR-Ge asupra compoziției minerale a țesutului osos la șobolanii cu OP

Tabelul 2

Influența CBA autohtoni asupra metabolismului mineral în țesutul osos (mM/g. țesut) în OP experimentală indusă de tetraclorura de carbon

Grupurile de studiu	Calciu, mM/g. țesut	Fosfați, mM/g. țesut	Zinc, μM/g. țesut	Cupru, μM/g. țesut
Martor	4,10±0,13 (100%)	1,45±0,12 (100%)	2,88±0,29 (100%)	3,81±0,20 (100%)
CCl_4	4,50±0,24 (110%)	1,45±0,13 (100%)	2,44±0,28 (85%)	3,71±0,22 (97%)
PSS, 50 mg/kg	2,48±0,29 (97%)	1,42±0,12 (98%)	2,94±0,35 (104%)	3,93±1,92 (103%)
PSS 125 mg/kg	4,60±0,29 (112%)	1,44±0,13 (99%)	2,33±0,16 (81%)	3,89±0,23 (102%)
CCl_4 +PSS, 50 mg/kg	4,30±0,34 (94%)	1,44±0,14 (99%)	2,16±0,25 (76%)	3,09±0,79 (97%)
CCl_4 +PSS 125 mg/kg	4,45±0,38 (108%)	1,43±0,12 (99%)	2,5±0,16 (87%)	3,77±0,10 (99%)

Notă: * - diferență statistic semnificativă cu lotul-martor, $p < 0,05$;

- diferență statistic semnificativă cu lotul- CCl_4 , $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$.

Tabelul 3

**Influența CBA autohtoni asupra metabolismului mineral în țesutul osos (mM/g. țesut)
în OP experimentală indusă cu etilenglicol**

Grupurile de studiu	Calciu	Fosfați	Zinc	Cupru
Martor	4,84±0,15 (100%)	1,43±0,12 (100%)	2,50±0,49 (100%)	4,90±0,36 (100%)
EG	4,70±0,16 (97%)	1,43±0,12 (100%)	1,32±0,28 (53%)	2,21±0,63 (45%)
EG+BioR	4,50±0,16 # (94%)	1,31±0,13 (92%)	0,80±0,16 (32%)	1,64±0,05 (34%)
EG+BioR-Ge	4,64±0,12 (96%)	1,40±0,11 (98%)	2,20±0,34 (88%)	2,66±0,65 (54%)
EG+CMD-4	4,52±0,15 (93%)	1,34±0,14 (94%)	0,89±0,23 (36%)	1,70±0,28 (35%)
EG+CMD-8	4,62±0,03 (96%)	1,43±0,092 (100%)	1,37±0,51 (55%)	4,28±0,98 (87%)
EG+CMJ-23	4,51±0,05 (94%)	0,135±0,12 (95%)	1,91±0,38 (76%)	5,52±0,79 (113%)

Notă: # - diferență statistic semnificativă cu lotul-EG, p<0,05.

- diferență statistic semnificativă cu lotul- CCl₄, p<0,05, ## - p<0,01.

experimentală indusă de ciclofosfan sunt reflectate în tabelul 4.

Ca și în cazul animalelor intoxicate cu etilenglicol, la cele intoxicate cu ciclofosfan, conținutul de calciu și fosfați practic rămâne la nivelul indicilor înregistrați în lotul martor. Medicația cu bioremediile testate crește veridic conținutul de calciu, ce a devansat cu 14% - 17% nivelul atestat în lotul martor.

Totodată la animalele cu OP indusă de ciclofosfan conținutul de zinc scade cu 20%, iar nivelul de cupru sporește cu 22% în raport cu parametrii de referință. Utilizarea biopreparatului PSS 50 mg/kg a condus la restabilirea conținutului de zinc până la indicii animalelor sănătoase, iar bioremediile BioR-Ge și PSS 125 mg/kg reușesc să devanseze valorile lotului martor cu 18% (p<0,05) și 27% (p<0,05) respectiv.

Apatita din toate țesuturile mineralizate ale diferitor organisme vii denotă similitudini semnificative

ale compoziției, structurii și proprietăților. Una din proprietățile principale este rezistența importantă a compusului, care conferă duritate acestor țesuturi. Modificările patologice ale compoziției apatitei are repercusiuni severe asupra funcțiilor țesuturilor mineralizate [11].

Cercetările efectuate demonstrează, că în OP experimentală are loc o conservare relativă a conținutului elementelor minerale ce predomină cantitativ în apatită – a calciului și fosfaților, care se manifestă prin lipsa modificărilor semnificative ale concentrației acestor elemente în țesutul osos. Fenomenul nominalizat relevă, că în OE indusă prin administrarea de durată a CCl₄, apatita se caracterizează printr-o capacitate semnificativă de adaptare la acțiunea noxei orientată spre menținerea durității, rezistenței și a activității țesutului osos.

Modificările conținutului zincului și cuprului în

Tabelul 4

**Influența CBA autohtoni asupra metabolismului mineral în țesutul osos (mM/g. țesut)
în OP experimentală indusă de ciclofosfan**

Grupurile de studiu	Calciu	Fosfați	Zinc	Cupru
Martor	4,84±0,15 (100%)	1,43±0,12 (100%)	2,50±0,49 (100%)	4,90±0,36 (100%)
CF	4,90±0,13 (101%)	1,43±0,11 (100%)	1,99±0,53 (80%)	5,99±0,25 (122%)
CF+PSS, 50 mg/kg	5,60±0,16** ## (116%)	1,45±0,13 (105%)	2,59±0,67 (104%)	3,29±0,62 (67%)
CF+ PSS, 125 mg/kg	5,50±0,14* # (114%)	1,44±0,02 (102%)	3,17±0,65* (127%)	5,64±1,10 (115%)
CG+BioR-Ge	5,66±0,16** ## (117%)	1,42±0,14 (98%)	2,96±0,78* (118%)	6,48±0,81 (132%)

Notă: * - diferență statistic semnificativă cu lotul-martor, p<0,05; ** - p<0,01;

- diferență statistic semnificativă cu lotul-CF, p<0,05; ## - p<0,01.

formele de OP experimentală toxică studiate au fost mai puțin pronunțate. Ambele elemente minerale intervin în realizarea activității de către unele enzime importante ale țesutului osos (fosfataza alcalină, liziloxidaza etc.). În așa mod compuşii facilitează echilibrarea proceselor de resorbție și formare osoasă din cadrul remodelării osoase, implicându-se în metabolismul matricei extracelulare și crearea condițiilor favorabile pentru mineralizarea ei [11]. Posibil, mai profund este afectată faza de formare osoasă, atât la etapa biosintezei matricei organice a țesutului, cât și la cea a mineralizării osteoidului.

Compoziția minerală a țesutului osos al animalelor cu OP experimentală se modifică la administrarea CBA studiați, în funcție de factorul ce induce OP (CCl_4 , etilenglicol sau ciclofosfan), iar în cazul PSS și de doza administrată. Normalizarea nivelului substanțelor minerale în țesutul osos sub influența CBA relevă susținerea de către remediile studiate a reacțiilor adaptive orientate spre menținerea integrității țesutului.

Astfel, este cert că studiile CBA autohtoni necesită lărgire și aprofundare, pentru identificarea mecanismelor intime de implicare în remodelarea osoasă în condiții fiziologice și patologice, cu scopul aplicării lor în prevenția și tratamentul maladiilor osoase sau cu atingere osoasă.

Concluzii

1. În OP experimentală CCl_4 - indusă conținutul de fosfați crește veridic, iar nivelul de cupru și zinc manifestă o tendință de scădere cu 8% - 13%. Medicația cu CMD-8 și CMJ-23 reduce statistic veridic nivelul de calciu cu 4% ($p < 0,05$), iar CMJ-23 scade concentrația de fosfați cu 2% ($p < 0,05$) comparativ cu valorile stabilite la animalele cu OP, ceea ce relevă eficiența redusă a compușilor nominalizați în tratamentul OP. În același timp tratamentul cu bioremediul PSS 50 mg/kg s-a dovedit a fi mai eficient, deoarece acesta a determinat restabilirea conținutului de minerale în țesutul osos afectat de OP.

2. În OP indusă cu etilenglicol se constată o reducere a conținutului de zinc și cupru cu 47% și respectiv, cu 55%. Sub influența bioremediului BioR-Ge și a compusului CMJ-23 se remarcă o tendință de restabilire a nivelului de zinc, iar utilizarea CMD-8 și CMJ-23 conduce la normalizarea conținutului de cupru. Tratamentul cu compușii BioR și CMD-4 reduce și mai pronunțat conținutul de zinc și cupru, concentrația acestora constituind 32%-36% din nivelul relevant în lotul martor. Tratamentul cu BioR și CMD-4 nu reușește să normalizeze sau să amelioreze indicii metabolismului zincului și cuprului în țesutul osos, fapt ce poate fi apreciat drept dovadă a eficienței reduse a compușilor nominalizați privind restabilirea compoziției chimice a apatitei osoase.

3. În OP indusă de ciclofosfan conținutul de calciu și fosfați practic nu se modifică, conținutul de zinc scade cu 20%, iar nivelul de cupru crește cu 22% în raport cu parametrii de referință. Medicația cu PSS și BioR-Ge a induce o majorare a conținutului de calciu, ce a devansat cu 14% - 17% nivelul atestat în lotul martor. Utilizarea biopreparatului PSS 50 mg/kg a condus la normalizarea conținutului de zinc, iar bioremediile BioR-Ge și PSS 125 mg/kg reușesc să majoreze valorile acestui microelement cu 18% ($p < 0,05$) și, respectiv, 27% ($p < 0,05$).

Bibliografie

1. Addison W.N., Azari F., Sorensen E.S. et al. *Pyrophosphate inhibits mineralization of osteoblast cultures by binding to mineral, up-regulating osteopontin, and inhibiting alkaline phosphatase activity*. J. Biol. Chem. 2007. Vol. 282, nr. 21. P. 15872-15883.
2. Campos L.M.A., Liphau B.L., Silva C.A.A. et al. *Osteoporosis in childhood and adolescence*. J de Pediatría. 2003. Vol.79, nr.6. P.481-488.
3. Compston J.E. *Treatments for Osteoporosis – Looking beyond the horizon*. N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. P. 1878-1880.
4. Dollwet, H. H., Sorenson, J. R. *Roles of copper in bone maintenance and healing*. Biological Trace Element Research. 1988. Vol. 18. P. 39-48.
5. Gudumac V., Tagadiuc O., Andronache L. *Rolul și importanța științelor fundamentale în determinarea vârstei biologice și elaborarea programelor de prelungire a duratei vieții umane*. Bioetica, filosofia și medicina în strategia de asigurare a securității umane. Materialele conferinței a XIV Științifice Internaționale. 2009, pp. 99-102.
6. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V., Sardari V. et al. *Investigații biochimice. Elaborare metodică. Micro-metode. Vol.II*. Ch.: Elena V. I. SRL, 2010, 104 p.
7. Gulea A., V.I. Tsapkov, D. Poirier, C. Arucsandei, E. Pahonțu; *Sulfanylcontaining copper (II) internal complexes with 2-[(2-hydroxifenilamino)-METHYL]-FENOL AND 1-[(2-hydroxifenilamino)-METHYL]-NAFTALENE-2-OL*; Russian Journal of General Chemistry, vol. 40, 3 (2010) 212.
8. Nussler A.K., Wildemann B., Freude T., et al. *Chronic CCl4 intoxication causes liver and bone damage similar to the human pathology of hepatic osteodystrophy: a mouse model to analyse the liver-bone axis*. Arch.Toxicol. 2014.apr;88(4):997-1006.
9. Raisz L.G. *Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects*. J. Clin. Invest. – 2005. Vol. 115. P. 3318-3325.
10. Rudic V. *BioR – studii biomedicale și clinice*. Chișinău, 2007. 376 p.
11. Tagadiuc O. *Biochimia țesutului osos – aspecte metabolice în normă și patologii*. Chișinău, Elena VI SRL, 2011, 160 p.
12. Tsapkov VI, Prisacar VI, Buracheva SA, Lazakovich DV, Gulya AP, *Synthesis and antimicrobial activity of sulfazine-containing copper(II) coordination compounds*

with substituted salicylaldehydebenzoylhydrazones. Pharm. Chem. J., 2008,42, 523-526.

13. Tennant I., Crawford-Sykes A., Ward L., Thesiger C – *Ethylene glycol poisoning following ingestion of brake fluid*, West Indian Med. J. 2006;55(4):286-7.

14. Прохончуков А.А., Жижин Н.А., Тигранян Р.А. *Гомеостаз костной ткани в норме и при экстремальном воздействии*. В «Проблемы космической биологии», под ред. Уголева А.М. Москва. Наука. 1984. Том 49. С. 14-63.

MODIFICĂRILE ACTIVITĂȚII ENZIMELOR LIZOZOMALE ÎN ȚESUTUL OSOS ÎN OSTEOPATIA EXPERIMENTALĂ ȘI INFLUENȚA UNOR COMPUȘI BIOLOGIC ACTIVI AUTOHTONI

Olga Tagadiuc – conf. univ., dr. hab. șt. med.,

Olga Știrba – cercet. șt.,

Valeriana Pantea – cercet. șt.,

Valentin Gudumac – prof. univ., dr. șt. hab.,

Laboratorul de biochimie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 022 205136, valentin.gudumac@usmf.md

Rezumat

Mecanismele prin care dereglările lizozomale afectează funcțiile țesuturilor mineralizate sunt insuficient elucidate, iar eficacitatea măsurilor terapeutice actuale sunt limitate. Scopul studiului - cercetarea mecanismelor de acțiune a unor compuși biologic activi (CBA) autohtoni asupra activității hidrolazelor lizozomale osoase (HLO) în osteopatia (OP) indusă prin intoxicația cu CCl_4 , etilenglicol (EG) și ciclofosfan (CF). În studiu au fost utilizați CBA autohtoni (baze Schiff noi, combinațiile lor cu metale 3d – CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-26 și CMJ-33) și remedii, obținute din *Spirulina platensis* - BioR, BioR-Ge, polizaharide sulfatate din spirulină (PSS). Rezultatele obținute relevă că în OP indusă cu CCl_4 compușii – CMD-4, CMD-8 și CMJ-23, CMJ-33 și CMJ-26 restabilesc suprimarea activității NAG și b-Gal. Compușii testați manifestă o acțiune redresantă asupra catepsinei D, dar și de amplificarea notabilă a enzimozactivității, cei mai activi fiind compușii CMD-4 și CMJ-26. În OP indusă cu EG remediile BioR și BioR-Ge, compușii CMD-4 și CMJ-23 mențin la valori sporite activitatea b-Gal, iar CMD-4 și CMJ-26 determină amplificarea concludentă a nivelului catepsinei D. În OP indusă cu CF, PSS și BioR-Ge determină menținerea la valori reduse și chiar accentuarea inhibiției NAG și reducerea marcată a nivelului β -glucosidazei. PSS și BioR-Ge inhibă catepsina D cu 50-60%, iar PSS scade activitatea arilsulfatazelor, fapt ce indică sensibilitatea lor înaltă la acțiunea acestor remedii. Datele obținute deschid posibilități noi privind elaborarea unor strategii terapeutice individualizate.

Cuvinte-cheie: osteopatia experimentală, compuși biologic activi, enzime lizozomale

Summary. Changes of the bone lysosomal enzymes activity in experimental osteopathy and influence of some local bioactive compounds

The mechanisms by which lysosomal dysfunction affects mineralized tissues are poorly understood and the effectiveness of current therapeutic measures are limited. The purpose of the study was to study the mechanisms of action of bioactive compounds (BAC) on the bone lysosomal hydrolases in osteopathy (OP) caused by exposure to CCl_4 , ethylene glycol (EG) and cyclophosphane (CP). Schiff bases, their combinations with 3d-metals (CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-33 and CMJ-26) and remedies from *Spirulina platensis* - BioR, BioR-Ge and sulphated polysaccharides (PSS) were studied. Results: CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-33 and CMJ-26 restored the inhibited activity of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and b-galactosidase in CCl_4 -induced OP. Tested compounds exhibit an activating effect on cathepsin D, the most active compounds were CMD-4 and CMJ-26. In EG-induced OP, BioR and BioR-Ge, CMD-4 and CMJ-23 maintained at high levels the pathology-induced activation of b-Gal, while CMD-4 and CMJ-26 enhanced the expression of cathepsin D. In CP-induced OP, PSS and BioR-Ge maintained the marked decrease or even inhibit the activity of β -glycosidase. PSS and BioR-Ge inhibited the activity of cathepsin D by 50-60%, while PSS reduced the arylsulfatase activity, indicating their high sensitivity to these agents. The data obtained provide new opportunities for the development of individualized therapeutic strategies.

Key words: experimental osteopathy, bioactive compounds, lysosomal enzymes

Резюме. Изменения активности лизосомальных ферментов костной ткани при экспериментальной остеопатии и влияние некоторых отечественных биоактивных соединений

Механизмы влияния нарушений лизосом на функции минерализованных тканей недостаточно изучены, а эффективность существующих лечебных средств ограничены. Цель исследования - изучение механизмов

влияния биоактивных соединений (БАС) на активность костных лизосомальных гидролаз (КЛГ) при остеопатиях (ОП) вызванных воздействием CCl_4 , этиленгликолем (ЭГ) и циклофосфаном (ЦФ). В работе использовались БАС (Шиффовые основания и их комбинации с 3d-металлами - CMD-4, CMD-86 CMJ-23, CMJ-33 и CMJ-26), а также препараты, полученные из *Spirulina platensis* - BioR, BioR-Ge и сульфатированные полисахариды (PSS). Результаты: при CCl_4 -индуцированной ОП, соединения CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-26 и CMJ-33 восстанавливают ингибированную интоксикацией активность N-ацетил- β -глюкозаминидазы и б-галактозидазы (б-Гал). Тестируемые соединения проявляют активирующее действие на катепсин D, при этом наиболее активными соединениями оказались CMD-4 и CMJ-26. При ЭГ-индуцированной ОП, BioR и BioR-Ge, CMD-4 и CMJ-23 поддерживают на высоком уровне вызванную патологией активацию б-Гал, а CMD-4 и CMJ-26 усиливают экспрессию катепсина D. При ЦФ-индуцированной ОП, PSS и BioR-Ge сохраняют заметное снижение и даже ингибируют активность β -глюкозидазы. PSS и BioR-Ge подавляет активность катепсина D на 50-60%, а PSS снижает активность арилсульфатаз, что указывает на их высокую чувствительность к действию этих средств. Полученные данные открывают новые возможности по развитию индивидуализированных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: экспериментальная остеопатия, биоактивные соединения, лизосомальные ферменты

Introducere. În prezent afecțiunile sistemului osos se impun în atenția specialiștilor ca o problemă de mare actualitate, datorită morbidității în creștere progresivă, evoluției grave și complicațiilor lor atât la persoane de vârstă medie și înaintată, cât și prin imperfecțiunea mijloacelor terapeutice, oferite de medicina modernă [2, 3, 17, 21]. Progresele din ultimul deceniu ale științelor fundamentale, au permis o mai bună cunoaștere a patogeniei afecțiunilor sistemului osos. Un rol important în patogenia maladiilor osteo-articular se atribuie aparatul lizozomal al celulei [5].

Lizozomii sunt considerați „centre importante de reciclare” a fiecărei celule, care scindează componentele macromoleculare celulare uzate în produse simple, pentru a fi utilizate la construirea unor noi materiale [8]. Această funcție este realizată prin acțiunea enzimelor implicate în degradarea progresivă a diferitor substraturi. În procesele de resorbție osoasă, participă un șir de hidrolaze lizozomale, care realizează degradarea glicozaminoglicanilor – β -galactozidaza, β -glucozidaza, β -glucuronidaza, arilsulfatazele A și B, dar și a componentelor proteice – catepsinele D, S, K și elastaza [1, 4]. Studiile recente relevă că 10% din toate genele asociate afecțiunilor țesuturilor mineralizate codifică proteinele lizozomale. Pe de altă parte, paradigma conform căreia enzimele lizozomale participă doar la degradarea nespecifică a macromoleculor uzate s-a schimbat. În ultimele decenii se consideră a fi centre de semnalizare cheie, care reglează și, la rândul lor, sunt supuse unor reglări stricte din partea moleculelor de semnalizare. Aceste date vorbesc despre importanța lizozomilor în reglarea proceselor fundamentale de dezvoltare a țesuturilor [9, 10, 11, 19]. În ciuda acestui fapt, mecanismele prin care de-reglările lizozomale afectează dezvoltarea și funcțiile țesuturilor mineralizate sunt insuficient elucidate, iar eficacitatea măsurilor terapeutice actuale în disfuncțiile sistemului osos sunt limitate.

O direcție relativ nouă și actuală în cercetările biomedicale este cea legată de evaluarea și perspectiva utilizării compușilor chimici - a combinațiilor complexe, precum și a unor remedii de origine cianobacteriană în diverse domenii ale medicinei. Cercetările preliminare efectuate au relevat eficiența lor terapeutică și perspectivele de valorificare a acestor compuși [7, 13, 14, 15, 16, 18].

Pornind de la aceste raționamente, scopul studiului a fost cercetarea mecanismelor de acțiune a unor compuși biologic activi autohtoni (baze Schiff noi, combinației lor cu metale 3d, a unor remedii de origine cianobacteriană) asupra stării funcționale a aparatului lizozomal în țesutul osos la modelarea unor osteopatii și argumentarea utilității folosirii lor în profilaxia și tratamentul acestor patologii.

Material și metode. În studiu au fost utilizați compușii biologic activi (CBA) autohtoni (baze Schiff noi, combinațiile lor cu metale 3d) și remedii, obținute din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis*. Compușii CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-26 și CMJ-33 au fost oferți de prof. univ., șef Catedră Chimie Anorganică a USM, academician Aurelian Gulea. Remediile cianobacteriene – polizaharide sulfatate din spirulină (PSS), BioR și BioR-Ge au fost oferite de prof. univ, directorul Institutului de Microbiologie și Biotehnologie al Academiei de Științe a Moldovei, academician Valeriu Rudic.

Osteopatia (OP) toxică secundară a fost studiată pe 3 modele experimentale induse prin intoxicarea cu CCl_4 [12], etilenglicol [20] și ciclofosfan în trei serii de experiențe.

În prima serie de experiențe cercetarea a fost efectuată pe un eșantion de 40 șobolani albi masculi linia Wistar cu masa 180–220 g, divizați în 7 loturi a câte 5-6 animale în fiecare. Animalele au fost divizate în următoarele loturi experimentale: 1) martor (6 animale intacte, cărora li s-a administrat ulei de măsline 1,0 ml/kilocorp, bisăptămânal, timp de 8 săptămâni);

2) animale cu OP, indusă prin administrarea soluției 50% de CCl_4 în ulei de măsline în doza 1,0 ml/kilocorp, bisăptămânal, timp de 8 săptămâni; 3) animale cu OP+CMD-4; 4) animale cu OP+CMD-8; 5) animalele cu OP+CMJ-23; 6) animale cu OP+CMJ-26; 7) animale cu OP+CMJ-33. În această serie de experiențe, toate substanțele au fost diluate în sol. fiziologică ce conținea 1% gelatină și apoi administrate i/m timp de 14 zile, doza zilnică constituind 0,1 mg/kilocorp pentru CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-26 și CMJ-33. Animalelor din lotul martor și lotul cu OP în decursul a 14 zile li s-a injectat i/m soluție fiziologică ce conținea 1% gelatină.

În a doua serie de experiențe activitatea biologică a CBA autohtoni a fost evaluată pe un lot de 45 șobolani albi masculi linia Wistar cu masa 160 – 180 g, divizați în 7 loturi a câte 5-7 animale: 1) martorul - 6 animale intacte; 2) animale cu OP, indusă prin administrarea etilenglicolului în doza 1 g/kilocorp *per os* zilnic pe parcursul a 30 de zile; 3) animale cu OP+CMD-4; 4) animale cu OP+CMD-8; 5) animalele cu OP+CMJ-23; 6) animale cu OP+CMJ-26; 7) animale cu OP+CMJ-33; 8) animale cu OP+polizaharide sulfatate din spirulină (PSS). Toate substanțele, cu excepția remediei PSS, au fost diluate în sol. fiziologică ce conține 1% gelatină și apoi administrate i/m timp de 14 zile, doza zilnică constituind 0,1 mg/kilocorp pentru CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-26 și CMJ-33. Remediu cianobacterian PSS a fost diluat în bulion de vită până la concentrația finală de 5% și administrat *per os* în doza de 50 mg/kg, timp de 14 zile. Animalelor din lotul martor și lotul cu OP în decursul a 14 zile li s-a injectat i/m soluție fiziologică ce conține 1% gelatină.

În a treia serie de experiențe activitatea biologică a compușilor menționați a fost evaluată în experiențe pe un lot de 33 șobolani albi masculi linia Wistar cu masa 160 – 180 g divizați în 5 loturi a câte 6-7 animale în fiecare: 1) martorul - 6 animale intacte; 2) animale, intoxicate cu ciclofosfan (CF) în doză 50 mg/kg, i/m de 2 ori pe săptămână pe parcursul a 14 zile; 4) animale intoxicate cu CF, supuse tratamentului cu PSS în doza 50 mg/kg; 4) animale intoxicate cu CF, supuse tratamentului cu PSS în doza 125 mg/kg; 5) animale intoxicate cu CF, supuse tratamentului cu remediu cianobacterian BioR-Ge timp de 14 zile, i/m doza zilnică constituind 0,1 mg/kilocorp.

Remediu cianobacterian PSS a fost diluat în bulion de vită până la concentrația finală de 5% și administrat *per os* în doza de 50 și 125 mg/kg timp de 14 zile.

Cercetarea a fost aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării a IP USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz din 20 iunie 2011).

Cercetarea țesuturilor mineralizate prezintă anumite dificultăți, astfel tehnologia de pregătire a omogenatelor osoase a fost perfecționată în felul următor: oasele femurale au fost extrase, eliberate de țesuturile adiacente și înlăturată măduva osoasă prin spălări repetate cu soluție glaciară de 0,9% de NaCl. În continuare, oasele femurale au fost supuse triturării în azot lichid până la starea de pulbere în piuliță de porțelan cu pisălog și cântărite pe balanța de torsion. În calitate de mediu de dispersare a fost folosită soluția de 0,16 mM EDTA, pH 7,4, astfel ca concentrația finală a omogenatului să constituie 10%. Pentru distrugerea completă a membranelor celulare omogenatele osoase, după prelucrarea cu triton X-100 în concentrația finală 0,1%, au fost supuse ciclurilor (repetate de 3 ori) de congelare/dezghetare.

Determinarea activității enzimice s-a efectuat în supernatantul obținut la centrifugarea omogenatului osos la 5000 tur/min timp de 10 min. Ulterior supernatantul obținut a fost transferat în eprubete Eppendorf și până la examinare păstrate în stare congelată la temperatura de -40°C .

Activitatea hidrolazelor lizozomale - N-acetil- β -D-glucozaminidazei, b-glucozidazei, β -galactozidazei, arilsulfatazei A, B și arilsulfatazei C, precum, și a catepsinei D a fost determinată conform procedeele descrise anterior [6, 10].

Toate procedeele de determinare a activității enzimelor și a conținutului de substanțe au fost executate după tehnici, adaptate pentru aplicarea la riderul hibrid multi-modal cu microplăci Synergy H1 (Hydrid Reader) (BioTek Instruments, SUA).

Rezultatele obținute au fost evaluate statistic conform criteriului t-Student, precum și cel nonparametric „U” Mann-Witney cu ajutorul programului StatSDirect Statistical Softwear (StatsDirect Ltd, Marea Britanie).

Rezultate și discuții. Din datele tabelului 1 rezultă că activitatea hidrolazelor lizozomale în țesutul osos în OP CCl_4 -indusă scade cu 20-30%, dar statistic concludente sau dovedit a fi doar suprimarea N-acetil-b-D glucozaminidazei (NAG), β -galactozidazei și a catepsinei D. Totodată sub influența CCl_4 activitatea arilsulfatazei C crește esențial cu 83% ($p < 0,05$).

Efectul compușilor luați în studiu asupra nivelului funcțional al enzimelor lizozomale în OP experimentală indusă de tetraclorura de carbon se manifestă în mod diferit.

Analiza rezultatelor obținute demonstrează, că toți compuși administrați reușesc să restabilească activitatea suprimată a NAG, b-galactozidazei și β -glucozidazei în țesutul osos la animalele cu OP indusă cu CCl_4 atât în raport cu OP netratată, cât și față de nivelul lotului martor. Mai mult decât atât, compușii

Tabelul 1

Influența CBA autohtoni asupra activității enzimelor lizozomale în țesutul osos (nkat/g. prot) în OP indusă de tetraclorura de carbon

Grupurile de studiu	NAG	β-glucuronidaza	β-galactozidaza	β-glucozidaza	Arilsulfataza A și B	Arilsulfataza C
Martor	14,2±0,7 100%	25,2±1,8 100%	5,7±0,3 100%	3,2±0,3 100%	3,1±0,4 100%	0,7±0,1 100%
OP	10,7±1,3* 76%	19,6±2,9 78%	4,0±0,5* 70%	2,8±0,3 87%	2,3±0,3 73%	1,3±0,1* 183%
OP+CMD-4	13,2±0,7 93%	25,1±2,4 100%	4,9±0,3 85%	3,6±0,2 113%	3,0±0,2 97%	0,9±0,2 121%
OP+CMD-8	13,7±1,3 96%	26,7±1,5 106%	5,5±0,3# 95%	4,6±0,3*# 144%	3,3±0,3 107%	1,0±0,1*# 146%
OP+CMJ-23	13,1±0,9 92%	24,5±2,6 97%	5,5±0,4# 96%	3,4±0,4 105%	3,1±0,3 100%	1,1±0,1 # 162%
OP+CMJ-33	13,5±0,2* 95%	28,9±1,9# 114%	5,3±0,2 93%	3,5±0,3 109%	2,9±0,2 95%	1,2±0,2* 170%
OP+CMJ-26	13,5±0,2# 95%	26,2±1,2# 104%	5,0±0,1# 87%	3,5±0,1# 110%	2,6±0,1 85%	0,9±0,1 134%

Notă: * - diferență statistic semnificativă față de lotul-martor, p<0,05;
- diferență statistic semnificativă față de lotul-OP, p<0,05.

CMJ-26 și CMJ-33 reușesc să restabilească depresia nivelului funcțional al NAG și β-glucuronidazei la animalele cu OP indusă de CCl₄.

La medicația animalelor cu CMD-8 are loc nu numai restabilirea forței catalitice a β-glucozidazei în țesutul osos, dar și depășirea notabilă a nivelului acesteia (cu +44%) la animalele intacte.

Compușii testați manifestă nu numai o acțiune redresantă asupra catepsinei D, dar și de amplificare notabilă a enzimozității. În acest aspect, cei mai activi compuși s-au dovedit a fi CMD-4 și CMJ-26 care favorizează evident activizarea catepsinei D în țesutul osos al animalelor cu OP. Datele recente sugerează ideea că catepsina D este o enzimă multifuncțională, implicată în multiple procese biologice. Catepsina D este responsabilă pentru clivajul selectiv și limitat a anumitor substraturi vitale pentru funcțiile celulare. Aceste evenimente proteolitice sunt critice în controlul proceselor biologice, inclusiv progresia ciclului celular, diferențierea și migrarea, morfogeneza și remodelarea tisulară, procese imunologice, angiogeneza, și apoptoza [8, 9, 10, 11].

Astfel, remediile studiate posedă capacitatea de a modula starea funcțională a aparatului lizozomal în țesutul osos la intoxicația cu CCl₄ prin supresia unor hidrolaze și menținerea funcționalității în limite fiziologice sau chiar supraexpesarea altor enzime.

Tabelele 2 și 3 reflectă influența intoxicației cu etilenglicol și ciclofosfan asupra activității hidrolazelor lizozomale în țesutul osos, precum și efectele administrării CBA luați în studiu.

Analiza rezultatelor obținute demonstrează, că intoxicația cu etilenglicol conduce la majorarea concludentă a activității β-galactozidazei în țesutul osos, în timp ce activitatea celorlalte hidrolaze crește neesențial. Utilizarea bioremediului BioR-Ge și compusului CMD-4 produce o amplificare notabilă a forței catalitice a β-glucozidazei în țesutul osos cu depășirea substanțială a nivelului acesteia față de animalele intacte.

Cercetările noastre au demonstrat că administrarea CBA autohtoni nu se manifestă, în ansamblu, cu efecte sesizabile asupra activității NAG induse de etilenglicol, aceasta menținându-se la aceleași cote ce au fost înregistrate la animalele netratate.

CBA luați în studiu exercită efecte minore asupra funcționalității β- glucuronidazei, activitatea căreia manifestă, în general, o tendință slabă de reducere față de nivelul lotului cu OP indusă de EG fără medicație.

La animalele cu OP indusă de etilenglicol remediul BioR și compușii CMD-8 și CMJ-23 determină menținerea funcționalității β-galactozidazei la cote majore, similare celor identificate în intoxicația cu etilenglicol.

Medicația cu CBA studiați n-a influențat esențial

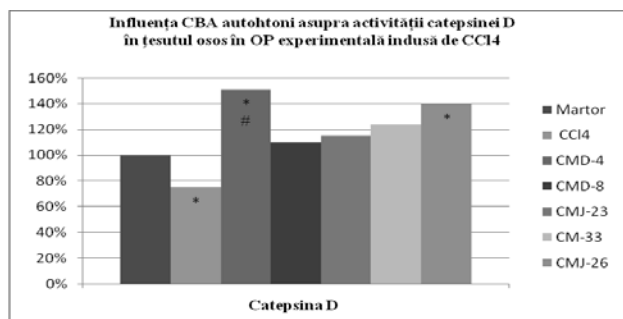


Figura 1

Tabelul 2

**Influența CBA autohtoni asupra activității enzimelor lizozomale în țesutul osos (nkat/g.prot)
în OP indusă de intoxicația cu etilenglicol**

Grupuri de studiu	NAG	β -glucuronidaza	β -galactozidaza	β -glucozidaza	Arilsulfataza A și B	Arilsulfataza C
Martor	8,8±1,3 100%	15,4±2,2 100%	2,6±0,4 100%	3,0±0,4 100%	1,8±0,2 100%	0,5±0,1 100%
EG	10,0±0,8 113%	14,2±1,9 92%	4,72±0,3* 185%	3,7±0,6 121%	2,0±0,1 111%	0,6±0,2 123%
EG+BioR	7,4±0,4 84%	11,3±0,8 73%	4,45±0,7 174%	3,1±0,3 103%	1,9±0,1 105%	0,7±0,1 135%
EG+BioR-Ge	10,7±0,6 121%	13,2±1,0 85%	5,44±0,6* 213%	5,1±0,5* 169%	2,5±0,2 137%	0,6±0,1 119%
EG+CMD-4	9,7±1,4 111%	9,9±1,4 64%	5,2±0,5** 202%	4,1±0,6 135%	2,2±0,3 122%	0,7±0,1 141%
EG+CMD-8	8,7±0,6 99%	13,5±2,0 87%	3,40±0,30 133%	2,7±0,2 91%	1,8±0,2 100%	0,5±0,1 100%
EG+CMJ-23	9,3±1,3 105%	14,6±1,8 95%	4,5±0,3* 177%	3,1±0,4 103%	2,2±0,1 121%	0,5±0,1 103%

Notă: * - diferență statistic semnificativă cu lotul-martor, p<0,05; ** - p<0,01;

- diferență statistic semnificativă cu lotul- EG, p<0,05; #-# - p<0,01.

asupra funcționalității arilsulfatazei A,B și arilsulfatazei C, modificările acestora fiind fără relevanță statistică.

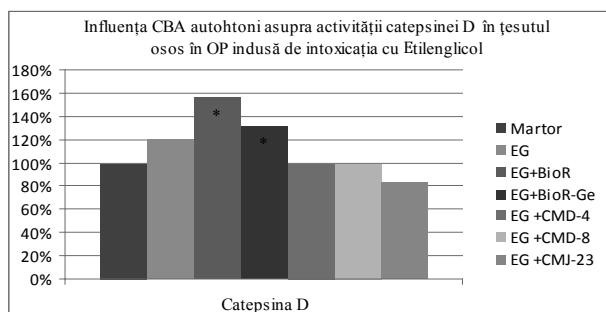


Figura 2

Intoxicația cu etilenglicol determină creșterea neconcludentă a activității catepsinei D în țesutul osos,

iar administrarea remediilor BioR și BioR-Ge asigură sporirea notabilă a acestei enzime cu 56% și, respectiv, 32% față de valorile specifice martorului. În același timp compușii CMD-4, CMD-8 și CMJ-23 înlesnesc atenuarea activității enzimei, contribuind chiar la normalizarea ei.

Modificările activității hidrolazelor acide lizozomale din țesutul osos pe fondal de intoxicație cu ciclofosfan (CF) sunt reprezentate în tabelul 3, din care deducem că activitatea NAG și a catepsinei D scade evident, nivelul funcțional al β -galactozidazei crește neveridic cu 24%, iar activitatea celorlalte hidrolaze nu se modifică.

Dinamica diversă a activității hidrolazelor lizozomale reflectă, probabil, sensibilitatea lor diferită la acțiunea ciclofosfanului. Administrarea PSS în

Tabelul 3

**Influența CBA autohtoni asupra activității enzimelor lizozomale în țesutul osos (nkat/g.prot)
în OP indusă de intoxicația cu ciclofosfan**

Grupuri de studiu	NAG	β -glucuronidaza	β -galactozidaza	β -glucozidaza	Arilsulfataza A și B	Arilsulfataza C
Martor	8,8±1,3 100%	15,4±2,2 100%	2,6±0,4 100%	3,0±0,4 100%	1,8±0,2 100%	0,5±0,1 100%
CF	4,5±0,4* 52%	15,3±0,4 99%	3,2±0,2 124%	2,4±0,3 80%	1,8±0,2 100%	0,5±0,1 100%
CF+PSS, 50 mg/kg	3,3±0,5*# 37%	6,8±0,8*** 44%	2,1±0,2 83%	2,0±0,2 64%	1,1±0,1 60%	0,2±0,1 46%
CF+PSS, 125 mg/kg	2,8±0,5*# 32%	4,8±0,8*# 31%	2,3±0,2 90%	2,7±0,3 89%	1,1±0,1 60%	0,2±0,1 46%
CF+BioR-Ge	4,2±0,3*# 48%	4,6±0,6*# 30%	1,9±0,2 75%	2,2±0,2 72%	1,0±0,1 55%	0,4±0,03 87%

Notă: * - diferență statistic semnificativă cu lotul-martor, p<0,05; ** - p<0,01.

- diferență statistic semnificativă cu lotul- EG, p<0,05; #-# - p<0,01.

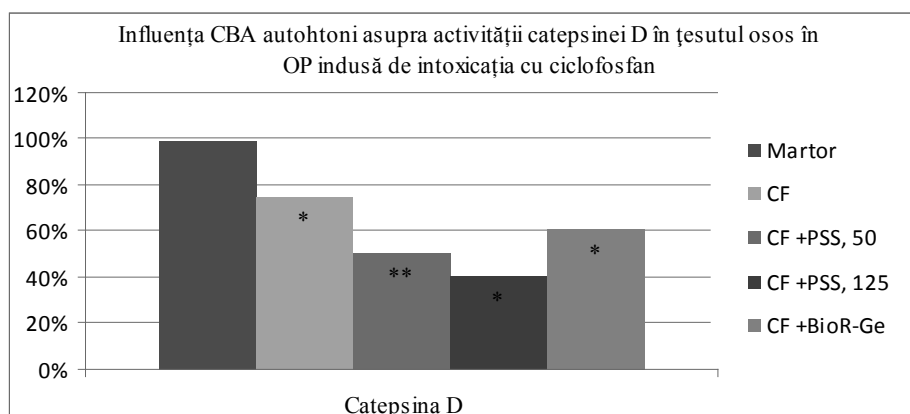


Figura 3

2 doze diferite și a remedului BioR-Ge determină menținerea la valori reduse și chiar accentuarea inhibiției NAG și reducerea marcată a nivelului β -glucuronidazei. Activitatea β -galactozidazei, β -glucozidazei manifestă o tendință statistic nesemnificativă de reducere față de nivelul martorului. PSS în ambele doze scade activitatea arilsulfatazelor, în special, a arilsulfatazei C.

Atât PSS, cât și remedul BioR-Ge inhibă esențial funcționalitatea catepsinei D cu 50-60%, fapt ce ar putea fi explicat prin sensibilitatea înaltă a enzimei la acțiunea acestor remedii. Catepsina D este o endopeptidază aspartilică lizozomală considerată inițial o „enzimă de păstrare a mediului intern celular”, ce contribuie la clearance-ul proteinelor modificate. Cu toate acestea, un șir de studii au relevat implicarea catepsinei D în apoptoză, aceasta fiind un mecanism important în dezvoltarea și întreținerea corespunzătoare a organelor și țesuturilor. În ultimul deceniu, însă, un număr tot mai mare de studii demonstrează că funcția enzimatică a catepsinei D nu se limitează doar la inducerea unui mediu acid în lizozomi cu consecințe importante în reglarea apoptozei. Pe lângă activitatea enzimatică, catepsina D interacționează cu diverse molecule de semnalizare care influențează variate funcții celulare [9-11].

Astfel, remediile studiate posedă capacitatea de a influența starea funcțională a aparatului lizozomal în țesutul osos în OP. Datele obținute privind sensibilitatea diferită a hidrolazelor lizozomale la acțiunea CBA luați în studiu ar putea contribui la dezvoltarea unor remedii noi adaptate pentru fiecare formă de patologie osoasă.

Concluzii:

1. Osteopatiile experimentale (OP) provoacă modificări pronunțate ale funcționalității majorității enzimelor lizozomale care sunt în funcție de modelul experimental aplicat: în OP indusă cu CCl_4 are loc suprimarea activității N-acetil-b-D-glucozaminidazei

(NAG), b-galactozidazei (b-Gal), catepsinei D (Cat D) și crește esențial activitatea arilsulfatazei C; în OP etilenglicol (EG)-indusă crește activitatea b-Gal, iar în OP ciclofosfan (CF)-indusă de are loc suprimarea activității NAG.

2. Compușii testați demonstrează un lizozomotropism pronunțat, influențând în mod diferit activitatea hidrolazelor lizozomale osoase în OP experimentală.

3. În OP indusă cu CCl_4 compușii complecși – CMD-4, CMD-8 și CMJ-23, CMJ-33 și CMJ-26 restabilesc activitatea suprimată a NAG și b-Gal. Compușii testați manifestă nu numai o acțiune redresantă asupra catepsinei D, dar și de amplificarea notabilă a enzimoactivității, cei mai activi în acest aspect fiind CMD-4 și CMJ-26.

4. În OP indusă de EG remediile BioR și BioR-Ge, compușii CMD-4 și CMJ-23 mențin la valori sporite expresia b-Gal, remedul BioR-Ge induce o amplificarea notabilă a activității b-glucozidazei, iar compușii CMD-4 și CMJ-26 determină amplificarea concludentă a Cat D față de valorile de referință.

5. În OP indusă cu CF administrarea PSS și a remedului BioR –Ge determină menținerea la valori reduse și chiar accentuarea inhibiției NAG și reducerea marcată a nivelului β – Glu. Atât PSS, cât și remedul BioR – Ge inhibă esențial funcționalitatea catepsinei D cu 50-60%, iar PSS scade activitatea arilsulfatazelor, în special, al arilsulfatazei C, fapt ce ar putea fi explicat prin sensibilitatea înaltă a acestei enzime la acțiunea acestor remedii.

6. Datele obținute privind sensibilitatea diferită a hidrolazelor lizozomale la acțiunea CBA luați în studiu deschid posibilități noi privind elaborarea unor remedii adaptate pentru fiecare formă de patologie osoasă.

Bibliografie

1. Benes P., Vetvicka V., Fusek M. *Cathepsin D - many functions of one aspartic protease*. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;68(1): p. 12-28.

2. Campos L.M.A., Liphaut B.L., Silva C.A.A. et al. *Osteoporosis in childhood and adolescence*. J de Pediatria. 2003; 79(6): p. 481-488.
3. Compston J.E. *Treatments for Osteoporosis – Looking beyond the horizon*. N. Engl. J. Med. 2007; 356: p. 1878-1880.
4. Conus S., Simon H. U. *Cathepsins: key modulators of cell death and inflammatory responses*. Biochem Pharmacol. 2008;76(11): p.1374-82.
5. Ferron M., Settembre C., Shimazu J., Lacombe J., et al. *A RANKL–PKCb–TFEB signaling cascade is necessary for lysosomal biogenesis in osteoclasts*. GENES & DEVELOPMENT 2013; 27: p. 955–969.
6. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V., Sardari V. et al. *Investigații biochimice. Elaborare metodică*. Micrometode. Vol.II. Ch.: Elena V. I. SRL, 2010, 104 p.
7. Gulea A., V.I. Tsapkov, D. Poirier, C. Arucsandei, E. Pahonțu; *Sulfanylcontaining copper (II) internal complexes with 2-[(2-hydroxifenilamino)-METHYL]-FENOL AND 1-[(2-hydroxifenilamino)-METHYL]-NAFTALENE-2-OL*; Russian Journal of General Chemistry, 2010; 40 (3); p. 212.
8. Ivanova S., Repnik U., Bojic L., et al. *Lysosomes in apoptosis*. Methods Enzymol. 2008; 442: p.183-99.
9. Khalkhali-Ellis Z., Hendrix M.J. *Two Faces of Cathepsin D: Physiological Guardian Angel and Pathological Demon*. Biol Med (Aligarh). 2014;6(2); pii: 1000206.
10. Liaudet-Coopman E., Beaujouin M., Derocq D., et al. *Cathepsin D: newly discovered functions of a long-standing aspartic protease in cancer and apoptosis*. Cancer Lett, 2006; 237: p. 167–179.
11. Margaryan N.V., Kirschmann D.A., Lipavsky A., Bailey C.M., Hendrix M.J., Khalkhali-Ellis Z. *New insights into cathepsin D in mammary tissue development and remodeling*. Cancer Biol Ther. 2010;10(5): p. 457-466.
12. Nussler A.K., Wildemann B., Freude T., et al. *Chronic CCl4 intoxication causes liver and bone damage similar to the human pathology of hepatic osteodystrophy: a mouse model to analyse the liver-bone axis*. Arch.Toxicol. 2014;88(4): p. 997-1006.
13. Prisaakar V.I., Tsapkov V.I., Buracheeva S.A., Byrke M.S., Gulya A.P., *Synthesis and antimicrobial activity of coordination compounds of copper with substituted salicylaldehyde thiosemicarbazones*. Pharm. Chem. J., 2005; 39: p. 30-32.
14. Rudic V. *BioR – Studii biomedicale și clinice*. Chișinău, 2007. 376 p.
15. Rudic V. *Ficobiotehnologie – cercetări fundamentale și realizări practice*. Editura Elena-VI, Chișinău, 2007, 364 p.
16. Rudic V., Bulimaga V., Chiriac T. et al. *Procedee noi de obținere a biomasei algale cu conținut maxim prognozat de principii bioactive*. Analele științifice USM, Seria „Științe chimico-biologice”. Chișinău. 2005. p. 257-265.
17. Tagadiuc O. *Biochimia țesutului osos – aspecte metabolice în normă și patologii*. Chișinău, Elena VI SRL, 2011, 160 p.
18. Tsapkov V.I., Prisaakar V.I., Buracheeva S.A., Lazakovich DV, Gulya AP. *Synthesis and antimicrobial activity of sulfazine-containing copper(II) coordination compounds with substituted salicylaldehydebenzoylhydrazones*. Pharm. Chem. J., 2008;42: p. 523-526.
19. Vashishta A., Ohri S.S., Vetvicka V. *Pleiotropic effects of cathepsin D*. *Endocr.Metab.Immune Disord. Drug Targets*. 2009;9(4): p. 385-91.
20. Yue Hairong, Zhao Yujun, Xinbin Ma, Jinlong Gong. *Ethylene glycol: properties, synthesis, and applications*. Chem. Soc. Rev., 2012; 41: p. 4218-4244.
21. Прохончуков А.А., Жижин Н.А., Тигранян Р.А. *Гомеостаз костной ткани в норме и при экстремальном воздействии*. В «Проблемы космической биологии», под ред. Уголева А.М. Москва. Наука. 1984; 49: p. 14-63.

MODIFICĂRILE INDICILOR REMODELĂRII OSOASE ÎN ȚESUTUL OSOS ÎN OSTEOPATIILE EXPERIMENTALE ȘI LA REMEDIEREA LOR CU COMPUȘI BIOACTIVI AUTOHTONI

**Olga Tagadiuc – conf. univ., dr. hab. șt. med.,
Veronica Sardari – cercet. șt. superior, dr. șt. med.,
Valeriana Pantea – cercet. șt.,**

**Laboratorul de biochimie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel. 022 205136, veronica.sardari@usmf.md**

Rezumat

Estimarea proceselor de remodelare osoasă s-a efectuat prin evaluarea markerilor biochimici – fosfataza alcalină termolabilă (FATL), fosfataza acidă tartratrezistentă (FATR), pirofosfataza (PF) anorganică osoasă și 5'-nucleotidaza (5'-NT). În studiu au fost utilizați CBA autohtoni - CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-26, CMJ-33 și remedii, obținute din *Spirulina platensis* - BioR, BioR-Ge, polizaharide sulfatate (PSS). În OP CCl₄-indusă are loc reducerea concludentă a activității FATL și a FATR cu 32% și, respectiv, 40%. Compusul CMJ-23 reduce activitatea FATR cu 54% în raport cu in-

dicii lotului martor și cu 22% față de animalele cu patologia provocată. Enzimoactivitatea 5'-NT crește relevant cu 195% în OP indusă cu etilenglicol (EG), cu 89% în OP CCl₄-indusă și cu 125% în OP ciclofosfan-indusă, iar activitatea PF anorganice sporește cu 53% în OP EG-indusă. În OP CCl₄-indusă CMJ-23 și CMJ-33 amplifică sesizabil forța catalitică a 5'-NT peste valorile lotului martor (depășire de 2,1-2,4 ori), fapt ce indică la acțiunea lor osteoregeneratoare. Majoritatea CBA testați mențin la valori sporite activitatea 5ϕ-NT și pe cea a PF anorganice în OP EG-indusă, ce denotă o sporire considerabilă a turnoverului osos. CBA autohtoni – BioR, BioR-Ge și CMD-4 în OP EG-indusă și PSS 125 mg/kg în OP indusă cu CCl₄ demonstrează capacitate osteoregeneratoare prin faptul că stimulează eficient activitatea PF anorganice. Bioremediul PSS în doză 125mg/kg manifestă o acțiune elocventă de stimulare a 5'-NT atât la animalele sănătoase, cât și la cele cu OP indusă de CCl₄.

Cuvinte-cheie: osteopatia experimentală, compuși bioactivi, markeri ai remodelării osoase

Summary. Changes in bone remodeling indices in experimental osteopathies and influence of local bioactive compounds

Estimation of bone remodeling processes was performed by evaluating bone biochemical markers - thermolabile alkaline phosphatase (TALP), tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) inorganic bone pyrophosphatase (PP) and 5'-nucleotidase (5'-NT). The local BAC - CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-26, CMJ-33, and remedies, obtained from *Spirulina platensis* - BioR, BioR-Ge and sulfated polysaccharides (PSS) were used in the study. In CCl₄-induced OP, the activity of TALP and TRAP were conclusive reduced by 32% and 40%. CMJ-23 reduced the activity TRAP by 54% compared with control group values and by 22% compared to animals with OP. 5'-NT activity increased significantly by 195% in ethylene glycol (EG)-induced OP, by 89% in CCl₄-induced OP and by 125% in ciclofosfan-induced OP, while the activity of inorganic PP increased by 53% in EG-induced OP. In CCl₄-induced OP CMJ-23 and CMJ-33 considerable increased the catalytic activity of the 5'-NT in comparison with the control group levels (over the 2.1-2.4 times), indicating their osteoregenerative action. Most of the tested BAC maintained the increased activity values of 5ϕ-NT and inorganic PP in EG-induced OP, that is a prove of the considerable increase in bone turnover. Local BAC - BioR, BioR-Ge and CMD-4 and PSS (125 mg/kg) demonstrate the capacity of bone regeneration in, respectively, EG-induced OP and CCl₄-induced OP, due to the efficient stimulation of the activity of inorganic PP. The bioremedy PSS (125 mg/kg) exhibits a significant stimulatory action upon 5'-NT activity both in healthy animals, as well as in CCl₄-induced OP.

Key words: experimental osteopathies, bioactive compounds, bone remodeling markers

Резюме. Изменение маркеров ремоделирования костной ткани при экспериментальных остеопатиях и влияние биоактивных соединений

Оценка процессов ремоделирования костной ткани было проведено путем оценки биохимических маркеров - термолabileй щелочной фосфатазы (FATL), тартратрезис-тентной кислотной фосфатазы (FATR), неорганической костной пирофосфатазы (ПФ) и 5'-нуклеотидазы (5'-NT). Были исследованы местные БАС - CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-26, CMJ-33, и препараты, полученные из *Spirulina platensis* - BIOR, BioR-Ge и сульфатированные полисахариды (PSS). При CCl₄-индуцированном ОП было выявлено выраженное снижение активности FATL и FATR на 32% и 40%, соответственно. Соединение CMJ-23 снижает активность FATR на 54% по сравнению с показателями контрольной группы и на 22% по сравнению с животными с CCl₄-индуцированном ОП. Активность 5'-NT возросло на 195% при ОП индуцированном этиленгликолем, на 89% при CCl₄-индуцированном ОП и на 125% в циклофосфан-индуцированном ОП, а активность неорганической ПФ увеличивается на 53% в EG-индуцированном ОП. При CCl₄-индуцированном ОП CMJ-23 и CMJ-33 значительно усиливают каталитическую активность 5'-NT в сравнении с контрольной группы (в 2,1-2,4 раза), что свидетельствует об их остеорегенеративном действии. Большинство тестируемых БАС поддерживают повышенную активность 5ϕ-NT и неорганической 5'-NT при ЭГ-индуцированном ОП, что указывает на значительное увеличение костного ремоделирования. Местные БАС - BioR, BioR-Ge и CMD-4 в ЭГ-индуцированном ОП и PSS (125 мг/кг) в CCl₄-индуцированном ОП проявляют способность к остеорегенерации вследствие стимуляции активности неорганической ПФ. Биопрепарат PSS (125 мг/кг) проявляет выраженное стимулирующее действие на 5'-NT как у здоровых животных, а также при CCl₄-индуцированном ОП.

Ключевые слова: экспериментальные остеопатии, биоактивные соединения, маркеры костного ремоделирования

Introducere. Afecțiunile sistemului osos reprezintă o problemă deosebit de actuală a medicinei practice și științelor medico-biologice în epoca modernă [15].

Cercetările recente a etiologiei, fiziopatogenezei bolilor țesutului osos au stabilit rolul modificărilor homeostatice în patogenia acestora, s-au elaborat noi

clasificări, programe diagnostice și teste pentru evaluarea pronosticului, au fost propuse noi metode de tratament [11, 14, 15]. Totuși, sunt departe de a fi soluționate problemele de diagnostic complex al modificărilor metabolice, ale elaborării metodelor eficiente de tratament și de corecție a dereglărilor homeostaziei în aceste patologii.

O direcție relativ nouă și actuală în cercetările biomedicale este cea legată de evaluarea și perspectiva utilizării compușilor chimici - combinațiilor complexe în diverse domenii ale medicinei [5, 6]. Bazele Schiff și complexe lor, sunt cunoscute pentru activitatea biologică, antimicrobiană, antifungică și antivirală. Mai mult decât atât, sunt utilizate ca agenți antitumorali și citostatici anume datorită reactivității ionilor metalici ai combinațiilor complexe, care ajung în contact cu membrana celulară prin intermediul componentei organice a complexului, ligandul de tip bază Schiff [2, 6, 17].

Actualmente microalgele și cianobacteriile se implică cu rol important în soluționarea multor probleme de ordin global [12]. Randamentul sporit, componența biochimică valoroasă și posibilitatea de a realiza sinteza dirijată a substanțelor și compușilor naturali biologic activi [13] sunt doar câteva din avantajele recunoscute ale oceanoceelor. Astfel, din cianobacterii se separă un șir întreg de substanțe cu activitate antitoxică, antipiretică, antihipoxică, antistresică, anticanceroasă, imunostimulatoare și cu alte efecte terapeutice.

Elucidarea aspectelor noi ale activității compușilor menționați și ale mecanismelor lor de acțiune asupra organismului este actuală și de perspectivă pentru diversificarea arsenalului de remedii de înaltă eficiență, necesari corecției dereglărilor metabolice în diferite afecțiuni.

Cercetările de folosire a CBA autohtoni în tratamentul complex al maladiilor osoase reprezintă un deosebit interes în legătură cu faptul, că multiplele acțiuni ale acestora ar putea manifesta o influență patogenică asupra proceselor patologice care apar în aceste maladii.

Scopul studiului a fost de a cerceta mecanismele de acțiune a unor compuși bioactivi autohtoni (baze Schiff noi, combinației lor cu metale 3-d, a unor substanțe de origine cianobacteriană) asupra proceselor de remodelare osoasă în țesutul osos în normă și la modelarea osteopatiilor experimentale, argumentarea utilității folosirii lor în profilaxia și tratamentul patologiei osoase.

Material și metode. Investigațiile în patologiile experimentale contribuie la cunoașterea mecanismelor care participă în dezvoltarea ei, cât și la dezvoltarea direcțiilor noi în diagnosticul și în tratamentul acestor maladii.

În studiu au fost utilizați compușii bioactivi (CBA) autohtoni (baze Schiff noi, combinațiile lor cu metale 3d) și remedii, obținute din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis*. Compușii CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-26 și CMJ-33 au fost oferți de prof. univ., șef Catedră Chimie Anorganică a USM, aca-

demician Aurelian Gulea. Remediile – polizaharide sulfatate din spirulină (PSS), BioR și BioR-Ge, au fost oferite de prof. univ, directorul Institutului de Microbiologie și Biotehnologie al Academiei de Științe a Moldovei, academician Valeriu Rudic.

Osteopatia (OP) toxică a fost indusă prin intoxicarea cu CCl_4 [9], etilenglicol și ciclofosfan în trei serii de experiențe.

În *prima serie* de experiențe cercetarea a fost efectuată pe un eșantion de 45 șobolani albi masculi linia Wistar cu masa 180–220 g, divizați în 7 loturi a câte 5-6 animale în fiecare. Animalele au fost divizate în următoarele loturi experimentale: 1) martor (6 animale intacte, cărora li s-a administrat ulei de măsline 1,0 ml/kilocorp, bisăptămânal, timp de 8 săptămâni); 2) animale cu OP, indusă prin administrarea soluției 50% de CCl_4 în ulei de măsline în doza 1,0 ml/kilocorp, bisăptămânal, timp de 8 săptămâni; 3) animale cu OP+CMD-4; 4) animale cu OP+CMD-8; 5) animalele cu OP+CMJ-23; 6) animale cu OP+CMJ-26; 7) animale cu OP+CMJ-33. În această serie de experiențe, toate substanțele au fost diluate în sol. fiziologică ce conținea 1% gelatină și apoi administrate i/m timp de 14 zile, doza zilnică constituind 0,1 mg/kilocorp pentru CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-26 și CMJ-33. Animalelor din lotul martor și lotul cu OP în decursul a 14 zile li se injecta i/m soluție fiziologică ce conținea 1% gelatină.

În a *doua serie* de experiențe activitatea biologică a CBA autohtoni a fost evaluată pe un lot de 45 șobolani albi masculi linia Wistar cu masa 160 – 180 g, divizați în 7 loturi a câte 5-7 animale: 1) martorul - 6 animale intacte; 2) animale cu OP, indusă prin administrarea etilenglicolului în doza 1 g/kilocorp *per os* zilnic pe parcursul a 30 de zile; 3) animale cu OP+BioR; 4) animale cu OP+BioR-Ge; 5) animalele cu OP+CMD-4; 6) animale cu OP+CMD-8; 7) animale cu OP+CMJ-23; Toate substanțele au fost diluate în sol. fiziologică ce conținea 1% gelatină și apoi administrate i/m timp de 14 zile, doza zilnică constituind 0,1 mg/kilocorp. Animalelor din lotul martor și lotul cu OP în decursul a 14 zile li se injecta i/m soluție fiziologică ce conținea 1% gelatină.

În a *treia serie* de experiențe activitatea biologică a compușilor menționați a fost evaluată în experiențe pe un lot de 33 șobolani albi masculi linia Wistar cu masa 160 – 180 g divizați în 5 loturi a câte 6-7 animale în fiecare: 1) martorul - 6 animale intacte, întreținute la un regim obișnuit alimentar de vivariu și cărora li se administra zilnic soluție fiziologică timp de 14 zile; 2) animale, intoxicate cu ciclofosfan (CF) în doză 50 mg/kg, i/m de 2 ori pe săptămână pe parcursul a 14 zile; 4) animale intoxicate cu CF, supuse tratamentului cu PSS în doza 50 mg/kg; 4) animale

intoxicate cu CF, supuse tratamentului cu PSS în doza 125 mg/kg; 5) animale intoxicate cu CF, supuse tratamentului cu remediul cianobacterian BioR-Ge timp de 14 zile, i/m, doza zilnică constituind 0,1 mg/kilogram corp.

Remediul cianobacterian PSS a fost diluat în buclion de vită până la concentrația finală de 5% și administrat *per os* în doza de 50 și 125 mg/kg timp de 14 zile.

Cercetarea țesuturilor mineralizate prezintă anumite dificultăți, de aceea pregătirea omogenatelor osoase a fost efectuată în felul următor: oasele femurale au fost extrase, eliberate de țesuturile adiacente și înlăturată măduva osoasă prin spălări repetate cu soluție glaciară de 0,9% de NaCl. În continuare, oasele femurale au fost supuse triturării în azot lichid până la starea de pulbere în piuliță de porțelan cu pișalog și cântărite pe balanța de torsiune. În calitate de mediu de dispersare a fost folosită soluția de 0,16 mM EDTA, pH 7,4, astfel ca concentrația finală a omogenatului să constituie 10%. Pentru distrugerea completă a membranelor celulare omogenatele osoase, după prelucrarea cu triton X-100 în concentrația finală 0,1% au fost supuse ciclurilor de congelare/dezghețare (repetate de 3 ori).

Determinarea activității enzimatice s-a efectuat în supernatantul obținut la centrifugarea omogenatului osos la 5000 tur/min timp de 10 min. Ulterior supernatantul obținut a fost transferat în eprubete Eppendorf și păstrat în stare congelată la temperatura de -40°C.

Cercetarea a fost aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz din 20 iunie 2011).

Estimarea proceselor de remodelare osoasă s-a efectuat prin evaluarea markerilor biochimici – fosfataza alcalină termolabilă (FATL, EC 3.1.3.1.), fosfataza acidă tartratrezistentă (FATR, EC 3.1.3.2), pirofosfataza anorganică osoasă (EC 3.6.1.1) și 5'-nucle-

otidaza (EC 3.1.3.6) prin metode descrise anterior [4, 16].

Toate procedeele de determinare a activității enzimelor și a conținutului de substanțe au fost executate după tehnici, adaptate la riderul hibrid multi-modal cu microplăci Synergy H1 (Hydrid Reader) (BioTek Instruments, SUA).

Rezultatele obținute au fost evaluate statistic conform criteriului t-Student, precum și celui non-parametric „U” Mann-Witney cu ajutorul programului StatsDirect Statistical Softwear (StatsDirect Ltd, Marea Britanie).

Rezultate și discuții. Modificările indicilor remodelării osoase în OP indusă prin intoxicarea cu CCl₄ și efectele administrării CBA cercetați sunt expuse în tabelul 1.

Rezultatele studiului atestă că la animalele cu OP experimentală indusă prin intoxicația cu CCl₄ are loc reducerea proceselor de remodelare în țesutul osos afectat, relevată de micșorarea concludentă a markerilor remodelării osoase - activității fosfatazei alcaline termolabile (FATL) și a fosfatazei acide tartratrezistente (FATR) cu 32% (p<0,05) și respectiv 40% (p<0,05) comparativ cu valorile lotului martor.

Fosfataza alcalină termolabilă (FATL) joacă un rol important în fiziologia și în patologia țesutului osos, participând în formarea nucleelor de cristalizare a osului și transpunând grupele PO₄³⁻ de la ester la acceptorul matricei organice. Ea este considerată un marker important al formării osoase și este la momentul actual unica enzimă de importanță practică pentru patologia sistemului osos. FATL este o ectoenzimă localizată pe membrana osteoblastelor, iar nivelul ei în țesutul osos depinde de activitatea osteoblastelor [3, 7, 14, 15].

Enzimoactivitatea fosfatazei alcaline totale și a fosfatazei acide totale de asemenea scade față de valorile martorului, însă fără relevanță statistică. Medicatia cu compușii CMD-4, CMD-8 și CMJ-23 nu

Tabelul 1

Influența CBA autohtoni asupra indicilor remodelării osoase în țesutul osos în OP experimentală indusă de tetraclorura de carbon

Grupuri de studiu	Fosfataza alcalină totală, μkat/g.prot	FATL, μkat/g.prot	Fosfataza acidă totală, nkat/g.prot	FATR, nkat/g.prot
Martor	10,64±0,64 (100%)	4,65±0,42 (100%)	58,33±6,77 (100%)	30,56±2,93 (100%)
CCl ₄	8,65±0,34 (81%)	3,17±0,58* (68%)	39,19±3,70 (67%)	18,20±2,22* (60%)
CCl ₄ +CMD-4	9,86±0,2 [#] (93%)	2,50±0,31 (54%)	48,76±5,26 (84%)	17,34±2,74* (57%)
CCl ₄ +CMD-8	9,75±0,90 (92%)	2,36±0,32 (51%)	49,35±4,00 (85%)	17,56±2,40* (57%)
CCl ₄ +CMJ-23	9,02±0,76 (85%)	2,45±0,47 (53%)	43,49±4,20 (75%)	14,20±1,18* (46%)
CCl ₄ +CMJ-33	12,02±1,05 (113%)	3,81±0,40 (82%)	46,86±4,40 (80%)	21,04±2,69 (69%)
CCl ₄ +CMJ-26	11,48±0,49 [#] (108%)	3,71±0,67 (80%)	43,93±3,64 (75%)	17,24±1,53* (56%)

Notă: * - diferență statistic semnificativă cu lotul-martor, p<0,05.

Tabelul 2

Influenţa CBA autohtonă asupra activităţii 5'-nucleotidazei şi pirofosfatazei în ţesutul osos în OP experimentală indusă de tetraclorura de carbon

Grupuri de studiu	Pirofosfataza, nkat/ g.prot	5'-NT, µM/g.prot
Martor	135,40±12,26 (100%)	251,94±3,92 (100%)
CCl ₄	148,58±19,87 (110%)	477,12±52,0* (189%)
CCl ₄ +CMD-4	148,38±14,80 (110%)	410,72±42,79* (163%)
CCl ₄ +CMD-8	167,32±14,77 (124%)	231,46±43,10 (92%)
CCl ₄ +CMJ-23	161,62±7,19 (119%)	530,68±32,51* (211%)
CCl ₄ +CMJ-33	187,33±17,21 (138%)	598,14±82,11* (237%)
CCl ₄ +CMJ-26	131,89±18,96(97%)	276,13±60,72 (110%)

Notă: * - diferenţă statistic semnificativă cu lotul-martor, p<0,05.

produce modificări semnificative ale activităţii FATL în ţesutul osos, aceasta menţinându-se la valori reduse similare celor înregistrate la animalele cu patologia netratată. La administrarea compuşilor CMJ-26 şi CMJ-33 animalelor cu OP s-a stabilit o amplificare neimportantă a activităţii enzimei nominalizate faţă de lotul cu OP (17%, (p>0,05) şi 20%, (p>0,05), dar care erau inferioare valorilor specifice martorului.

Tendinţa de restabilire a nivelului funcţional al FATL - markerul osteoblaştilor sub influenţa compuşilor CMJ-26 şi CMJ-33 demonstrează faptul că aceştia nu afectează capacitatea funcţională a osteoblastelor de a produce matricea osoasă. Deosebirea în acţiunea CBA testaţi asupra FATL ar putea fi explicate prin faptul că compuşii CMJ-26 şi CMJ-33 conţin microelementul cupru şi, de aceea, posedă proprietatea de a activa aminoacil-ARNt sintetazele şi de a stimula biosinteza proteinelor la nivel translaţional în celulele osoase [15, 18].

În acelaşi timp, constatăm că CBA cercetaţi manifestă proprietatea de a menţine la valori reduse nivelul funcţional al FATR, markerul osteoclastelor la animalele cu OP, similare celor specifice lotului cu OP. Fosfataza acidă (FAC) participă în resorbţia osoasă fiind concentrată în osteoclaste şi macrofagi, ea asigură hidroliza esterilor hexozofosforici cu eliberarea ionilor-fosfat în mediu acid [7, 14, 15]. Fosfataza acidă tartraterezistentă este o glicoproteină cu un conţinut înalt de manoză, are masa moleculară 30-40 kDa şi este considerată markerul resorbţiei sau distrucţiei osoase.

Compusul CMJ-23 manifestă o acţiune supresantă asupra activităţii FATR, sub influenţa căruia gradul de activitate al enzimei scade semnificativ cu 54% (p<0,05) în raport cu indicii lotului martor şi cu 22% faţă de animalele cu patologia provocată. Astfel, CBA cercetaţi, în special, CMJ-23 manifestă proprietatea de a diminua procesele de resorbţie osoasă, graţie capacităţii lor de a reduce potenţialul funcţional al FATR.

După cum reiese din tabelul 2 şi figura 1 în OP CCl₄-indusă activitatea 5'-nucleotidazei se majorează semnificativ, statistic concludent, cu 89% (p<0,05), pe când cea a pirofosfatazei se modifică neimportant, în raport cu valorile animalelor intacte.

Enzimele 5'-nucleotidaza şi pirofosfataza joacă un rol important în fiziologia şi patologia ţesutului osos. 5'-nucleotidaza, localizată pe membrana celulelor osoase, participă ca şi fosfataza alcalină la formarea nucleelor de cristalizare a osului, transferând grupele PO₄³⁻ de la esterii la acceptorul matricei organice, iar a doua enzimă - pirofosfataza, înlătură acţiunea inhibantă a pirofosfatului anorganic asupra calci-fierii ţesutului osos [1, 8, 15]. Pirofosfataza matricei extracelulare osoase este destul de sensibilă la modificarea concentraţiei ionilor de calciu şi magneziu [1, 8] De aceea, determinarea activităţii pirofosfatazei în ţesutul osos în OP poate prezenta un mare interes.

Rezultatele cercetărilor mărturisesc că, tratamentul cu CBA testaţi influenţează în mod variat activitatea 5'-NT: compuşii CMD-8 şi CMJ-26 reduc enzimoactivitatea 5'-NT practic până la valorile lotului martor, CMD-4 induce doar o tendinţă slabă de diminuare a activităţii enzimei cu 14% în comparaţie cu OP, iar compuşii CMJ-23 şi CMJ-33 amplifică sesizabil forţa catalitică a 5'-NT peste valorile lotului martor (depăşire de 2,1-2,4 ori), fapt ce indică la acţiunea osteoregeneratoare a ultimilor compuşi.

La administrarea CBA animalelor cu OP experimentală se relevă o tendinţă discretă de creştere a activităţii pirofosfatazei cu 19-24% (p>0,05), iar compusul CMJ-33 amplifică gradul de activitate a enzimei cu 38% (p<0,05) comparativ cu valorile specifice animalelor cu patologia netratată.

Influenţa bioremediului PSS asupra activităţii 5'-nucleotidazei şi pirofosfatazei în ţesutul osos în OP experimentală indusă de CCl₄ este prezentată în figura 1.

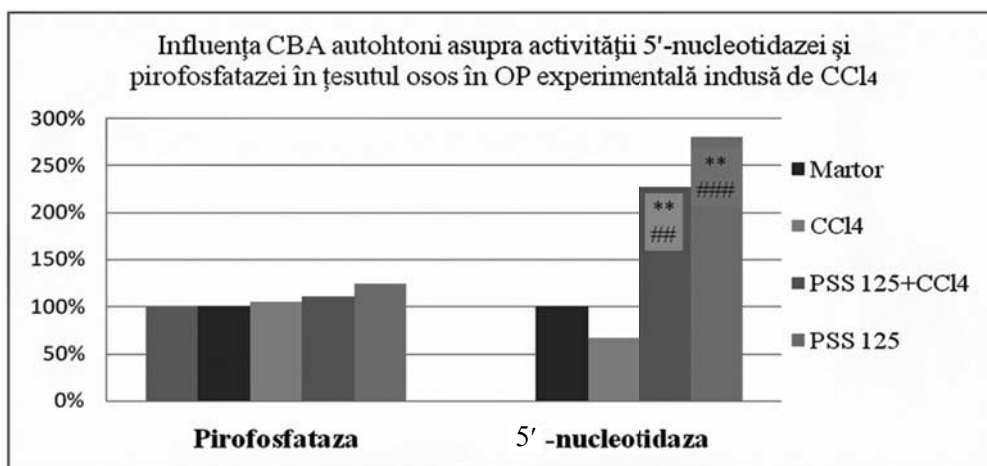


Figura 1

Activitatea pirofosfatazei în toate loturile experimentale manifestă o tendință de creștere insugestiv statistică, iar activitatea 5'-NT în OP scade. Bioremediul PSS în doză 125 mg/kg manifestă o acțiune elocventă de stimulare a 5'-NT atât la animalele sănătoase, cât și la cele cu OP indusă de CCl₄.

În baza rezultatelor obținute conchidem, că creșterea pirofosfatazei sub influența medicației prezintă o reacție de adaptare și compensare, orientată spre diminuarea nivelului de pirofosfat – inhibitor al calci fierii țesutului osos.

Din datele expuse în tabelul 3 reiese, că intoxicația cu etilenglicol nu produce modificări semnificative ale activității fosfatazelor în țesutul osos al animalelor, înregistrându-se doar o tendință statistic neconcludentă de diminuare a activității FATL, FATR, fosfatazelor alcaline și acide totale.

La administrarea remedii BioR-Ge și a compusului CMD-4, enzimoactivitatea fosfatazei alcaline totale crește relevant în raport cu valorile caracteristice animalelor cu OP cu +35% (p<0,05) și, respectiv, cu +54% (p<0,01). În acest caz, activitatea FATL atinge valori mai înalte decât cele specifice patologiei netratate cu 50% (p<0,05) sub influența bioremediului BioR-Ge.

La animalele cu OP medicația cu BioR, CMD-4 și CMJ-23 tinde să readucă nivelul funcțional al FATL către valori apropiate de cele ale martorului.

Din datele tabelului 4 relevăm că intoxicația cu etilenglicol produce modificări semnificative ale activității 5'-NT și a pirofosfatazei în țesutul osos al animalelor. Astfel gradul de enzimoactivitate al 5'-NT crește relevant cu 195% (p<0,01), iar cel al pirofosfatazei – cu 53% în raport cu parametrii de referință.

Majoritatea CBA testați - BioR, BioR-Ge, CMD-4 CMD-8 mențin la valori sporite activitatea 5'-nucleotidazei și pe cea a pirofosfatazei la animalele cu OP indusă cu etilenglicol în raport cu parametrii de referință, ce ne denotă o sporire considerabilă a turnoverului osos.

Excepție constituie doar compusul CMJ-23 care determină normalizarea funcționalității 5'-nucleotidazei și compușii - CMD-8 și CMJ-23 care reduc forța catalitică a pirofosfatazei cu 21% (p>0,05), și respectiv, cu 43% (p>0,05) față de valorile de referință. În baza rezultatelor obținute conchidem, că creșterea pirofosfatazei sub influența medicației prezintă o reacție de adaptare și compensare, orientată spre diminuarea nivelului de pirofosfat – inhibitor al calci fierii țesutului osos.

Tabelul 3

Influența CBA autohtoni asupra indicilor remodelării osoase în intoxicația cu etilenglicol

Grupurile de studiu	Fosfataza alcalină totală, μkat/g.prot	FATL, μkat/g.prot	Fosfat. acidă totală, nkat/g.prot	FATR, nkat/g.prot
Martor	9,72±0,84 (100%)	0,17±0,03 (100%)	21,39±3,25 (100%)	12,25±2,16 (100%)
EG	9,3±0,66 (96%)	0,14±0,01 (87%)	17,64±2,25 (82%)	8,73±1,98 (71%)
EG+BioR	9,36±0,54 (96%)	0,19±0,02 (115%)	18,41±1,15 (86%)	9,55±1,40 (78%)
EG+BioR-Ge	12,73±0,87 [#] (131%)	0,21±0,02 [#] (126%)	24,39±1,83 (114%)	15,21±2,85 (124%)
EG+CMD-4	14,59±1,17 ^{##} (150%)	0,15±0,01 (91%)	22,23±4,05 (104%)	11,12±0,82 (91%)
EG+CMD-8	7,21±1,61 (74%)	0,14±0,03 (87%)	17,82±1,70 (83%)	9,57±0,99(78%)
EG+CMJ-23	7,66±0,49 (79%)	0,17±0,04 (102%)	20,99±4,08 (98%)	10,10±2,44 (82%)

Notă: * - diferență statistic semnificativă cu lotul-martor, p<0,05;

- veridicitatea diferențelor față de lotul cu OP: p<0,05.

Tabelul 4

Influența CBA autohtoni asupra activității 5'-nucleotidazei și pirofosfatazei în țesutul osos în intoxicația cu etilenglicol

Grupuri de studiu	Pirofosfataza, nkat/ g.prot	5' –NT, μkat/g.prot
Martor	104,84±19,60 (100%)	221,27±22,48 (100%)
EG	160,87±15,39 (153%)	653,82±23,8** (295%)
EG+BioR	151,70±22,43 (145%)	556,1±59,82** (251%)
EG+BioR-Ge	153,82±7,76 (147%)	692,95±65** (313%)
EG+CMD-4	165,48±23,73 (158%)	532,59±17*** (241%)
EG+CMD-8	83,08±18,33 (79%)	393,59±90*** (178%)
EG+CMJ-23	59,56±17,61 (57%)	217,73±45## (98%)

Notă: * - diferență statistic semnificativă cu lotul-martor, p<0,05; ** - p<0,01;

- veridicitatea diferențelor față de lotul cu OP: p<0,05; ## – p<0,01.

Rezultatele investigațiilor efectuate confirmă, cu certitudine, că CBA autohtoni demonstrează capacitate osteoregeneratoare pronunțată prin faptul că stimulează eficient activitatea pirofosfatazei anorganice osoase.

Conform datelor expuse în tabelul 5, în intoxicația cu ciclofosfan se constată creșterea veridică a activității fosfatazei alcaline totale cu 39% (p<0,05) și a FATL cu 50%, iar modificările activității fosfatazei acide totale și ale FATR în țesutul osos al animalelor s-au dovedit a fi fără relevanță statistică.

Administrarea bioremediilor pe bază de spirulină în acest caz înlătură gradul de inducție al fosfatazelor alcaline în OP ciclofosfan-indusă contribuind la normalizarea valorilor lor.

Sub influența bioremediului BioR-Ge amplexarea

funcțională a fosfatazei acide totale și FATR scade cu 19-24% (p>0,05) față de animalele intacte și cu 26-27% în raport cu patologia indusă. PSS în ambele doze 50 și 125 mg/kg, de asemenea, incită o diminuare a activității enzimei atât față de lotul martor, cât și față de cel cu OP ciclofosfan-indusă.

În intoxicația cu ciclofosfan relevăm o tendință de scădere a funcționalității pirofosfatazei cu 16% și o creștere relevantă cu 125% (p<0,05) a activității 5'-NT comparativ cu indicii de referință

În același timp, la dublarea dozei de PSS se înregistrează o reducere statistic concludentă cu 41% (p<0,01) a activității 5'-NT în țesutul osos față de lotul martor și cu 74% (p<0,01) față de valorile specifice animalelor cu patologia incitată.

Administrarea biopreparatului BioR-Ge anima-

Tabelul 5

Influența CBA autohtoni asupra indicilor remodelării osoase în țesutul osos în intoxicația cu ciclofosfan

Grupurile de studiu	Fosfataza alcalină totală, μkat/g.prot	FATL, μkat/g.prot	Fosfat. acidă totală nkat/g.prot	FATR, nkat/g.prot
Martor	9,72±0,84 (100%)	0,17±0,03 (100%)	21,39±3,25 (100%)	12,25±2,16 (100%)
CF, 50mg/kg	13,56±0,28* (139%)	0,25±0,03 (150%)	23,77±2,19 (111%)	12,68±2,68 (104%)
CF+PSS, 50 mg/kg	11,44±0,85 (118%)	0,13±0,02# (80%)	17,52±2,51 (82%)	11,15±2,38 (91%)
CF+PSS, 125mg/kg	10,73±0,42# (110%)	0,18±0,05 (108%)	17,83±1,39 (83%)	8,21±0,59 (67%)
CF+BioR-Ge, 1mg/kg	10,45±0,26# (107%)	0,20±0,02 (120%)	17,28±2,60 (81%)	9,35±1,37 (76%)

Notă: * - diferență statistic semnificativă cu lotul-martor, p<0,05;

– veridicitatea diferențelor față de lotul cu OP: p<0,05.

Tabelul 6

Influența CBA autohtoni asupra activității 5'-nucleotidazei și pirofosfatazei în țesutul osos în intoxicația cu ciclofosfan

Grupuri de studiu	Pirofosfataza, nkat/ g.prot	5' –NT, μkat/g.prot
Martor	104,84±19,60 (100%)	221,27±22,48 (100%)
CF	88,39±7,21 (84%)	498,27±24* (225%)
CF+PSS 50 mg/kg	79,49±9,89 (76%)	215,33±44,2 (97%)
CF+PSS 125mg/kg	65,99±10,70 (63%)	131,50±5,7*** (59%)
CF+BioR-Ge	58,90±4,34*** (56%)	142,05±20,17 (64%)

Notă: * - diferență statistic semnificativă cu lotul-martor, p<0,05; ** - p<0,01;

– veridicitatea diferențelor față de lotul cu OP: p<0,05; ## – p<0,0101

lelor cu OP induce diminuarea statistic autentică a activității pirofosfatazei cu 44% ($p < 0,01$) în raport cu indicii animalelor intacte și cu 33% ($p < 0,01$) față de animalele intoxicate cu ciclofosfan. Bioremediile PSS în ambele doze manifestă o tendință de descreștere a enzimoactivității pirofosfatazei atât față de lotul martor, cât și față de cel cu OP.

Rezultatele investigațiilor efectuate confirmă, cu certitudine, că CBA autohtoni demonstrează capacitate osteoregeneratoare prin faptul că stimulează activitatea fosfatazei alcaline termolabile, fosfatazei acide tartrat rezistente și pirofosfatazei anorganice osoase.

Concluzii:

1. La animalele cu osteopatia indusă cu CCl_4 are loc reducerea concludentă a markerilor remodelării osoase - activității fosfatazei alcaline termolabile (FATL) și celei ale markerului osteodistrucției - fosfatazei acide tartrat rezistente (FATR), ce ne denotă o afectare a proceselor de remodelare osoasă în osteopatia experimentală.

2. CBA testați în OP indusă cu CCl_4 manifestă proprietatea de a menține la valori reduse nivelul funcțional al FATR - markerul osteoclastelor, cel mai eficient în acest caz fiind compusul CMJ-23 care manifestă proprietatea de a diminua procesele de resorbție osoasă, grație capacității sale de a reduce potențialul funcțional al FATR.

3. În toate formele de OP experimentală: indusă cu CCl_4 , etilenglicol și ciclofosfan se constată creșterea vădită a enzimoactivității 5'-nucleotidazei (5'-NT) și a pirofosfatazei în OP indusă cu etilenglicol, ce ne denotă sporirea considerabilă a turnoverului osos.

4. CBA autohtoni – BioR, BioR-Ge și CMD-4 în OP etilenglicol-indusă și PSS 125 mg/kg în OP indusă cu CCl_4 demonstrează capacitate osteoregeneratoare prin faptul că stimulează eficient activitatea pirofosfatazei anorganice osoase.

5. Medicația cu compușii bioactivi (CBA) autohtoni – PSS 125 mg/kg, CMD-4, CMJ-23 și CMJ-33 în OP indusă cu CCl_4 și cu compușii BioR, BioR-Ge, CMD-4 și CMD-8 în OP indusă cu etilenglicol, s-a dovedit a fi eficientă, datorită calităților lor de a menține la valori sporite activitatea 5'-NT.

6. Rezultatele investigațiilor efectuate confirmă, cu certitudine, că CBA autohtoni demonstrează capacitate osteoregeneratoare prin faptul că stimulează activitatea FATL, pirofosfatazei anorganice osoase și 5'-NT.

7. Datele obținute permit evidențierea unor mecanisme moleculare implicate în răspunsul la tratamentul cu CBA autohtoni, fapt ce deschide posibilități reale de elaborare a unor noi strategii terapeutice eficiente.

Bibliografie

1. Addison W.N., Azari F., Sorensen E.S. et al. *Pyrophosphate inhibits mineralization of osteoblast cultures by binding to mineral, up-regulating osteopontin, and inhibiting alkaline phosphatase activity*. J. Biol. Chem. 2007; 282 (21); p. 15872-15883.
2. Adsule S., Barve V., Chen D., et al. *Novel Schiff base copper complexes of quinoline-2-carboxaldehyde as proteasome inhibitors in Human prostate cancer cells*. J. Med. Chem., 2006; 49, p. 7242-7246/
3. Avbersek-Luznik I., Gmeiner Stopar T., Marc J. *Activity or mass concentration of bone-specific alkaline phosphatase as a marker of bone formation*. Clin. Chem. Lab. Med. 2007; 45(8), p. 1014-1018.
4. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V., Sardari V. et al. *Investigații biochimice*. Elaborare metodică. Micrometode. Vol.II. Ch.: Elena V. I. SRL, 2010, 104 p.
5. Gulea A., Poirier D., Pahonțu E., Țapcov V., Bejenari N., Roy J. *Inhibitori ai leucemiei mieloidă umane în baza compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu saliciliden-tiosemicarbazide*. Brevet de invenție MD3890, 2009. BOPI, 2009;4:35.
6. Gulea A., V.I. Tsapkov, D. Poirier, C. Arucsandei, E. Pahonțu. *Sulfanylcontaining copper (II) internal complexes with 2-[(2-hydroxifenilamino)-METHYL]-FENOL AND 1-[(2-hydroxifenilamino)-METHYL]-NAFTALENE-2-OL*; Russian Journal of General Chemistry, 2010; 40(3); p. 212.
7. Gundberg C. M. *Biochemical markers of bone formation*. Clin. Lab. Med. 2000; 20(3): p. 489-501.
8. Harmey D., Hessle L., Narisawa S. et al. *Concerted regulation of inorganic pyrophosphate and osteopontin by AKP2, ENPP1, and ANK: an integrated model of the pathogenesis of mineralization disorders*. Am. J. Pathol. 2004; 164 (4), p. 1199-1209.
9. Nussler A.K., Wildemann B., Freude T., et al. *Chronic CCl4 intoxication causes liver and bone damage similar to the human pathology of hepatic osteodystrophy: a mouse model to analyse the liver-bone axis*. Arch.Toxicol. 2014;88(4): p. 997-1006.
10. Prisakar VI, Tsapkov VI, Buracheeva SA, Byrke MS, Gulya AP. *Synthesis and antimicrobial activity of coordination compounds of copper with substituted salicylaldehyde thiosemicarbazones*. Pharm. Chem. J., 2005;39: p. 30-32.
11. Raisz L.G. *Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects*. J. Clin. Invest. – 2005;115: p. 3318-3325.
12. Rudic V., Bulimaga V., Chiriac T. et al. *Procedee noi de obținere a biomasei algale cu conținut maxim prognozată de principii bioactive*. Analele științifice USM, Seria „Științe chimico-biologice”. Chișinău. 2005. p. 257-265.
13. Rudic V. *Ficobiotehnologie – cercetări fundamentale și realizări practice*. Editura Elena-VI, Chișinău, 2007, 364 p.
14. Sardari V. *Influența unor biopreparate de origine algală asupra proceselor osteoregenerative în osteoporoză*. Curierul medical. Tipografia Sirius SRL, Chișinău, 2006; 291(3): p.21-24.

15. Tagadiuc O. *Biochimia țesutului osos – aspecte metabolice în normă și patologii*. Chișinău, Elena VI SRL, 2011, 160 p.

16. Tagadiuc O., Sardari V., Andronache L., Gudu-mac V. *Protocoale standardizate de cercetare ale metabolismului glucidic în țesutul osos*. (Ghid practic), Chișinău, Tipogr. "Elan Poligraf", 2014, 48 p.

17. Vanco J., O. Svajlenova, E. Racińska, J. Mulselik, and J. Valentova. "Antiradical activity of different copper(II) Schiff base complexes and their effect on alloxan-induced diabetes," *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2004;18(2): p. 155–162.

18. Касапина, Б.С., Торбенко, ВП. *Жизнь костной ткани*. М., 1979, 175 с.

STRESUL OXIDATIV LA PACIENȚII CU SINDROMUL METABOLIC ÎN DEPENDENȚĂ DE DEREGLAREA METABOLISMULUI GLUCIDIC

Silvia Stratulat – conf. univ., dr. șt. med.,

Catedra de biochimie și biochimie clinică, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 069134402, silvia.stratulat@usmf.md

Rezumat

Scopul studiului a fost determinarea indicilor peroxidării lipidelor (POL) și activitatea enzimelor sistemului antioxidant (SAO) în serul sanguin și eritrocite la pacienții cu sindromul metabolic (SM) în dependență de dereglarea metabolismului glucidic. Material și metode. Cercetarea s-a realizat pe 95 de bolnavi cu SM. Bolnavii, toți prezentând obezitate abdominală, hipertensiune arterială și dislipidemie, definatorii pentru SM, au fost împărțiți în 3 subloturi în dependență de dereglarea metabolismului glucidic. A fost efectuată cercetarea simultană a complexului eritrocitar și seric al indicilor proceselor POL și activitatea enzimelor SAO. Rezultatele: Comun pentru pacienții obezi hipertensivi cu toleranța scăzută la glucoză (lotul B) și diabet zaharat (DZ) tip 2 (lotul C) față de cei cu testul toleranței la glucoză normal (lotul A) s-a constatat un nivel mai major în eritrocite ale valorilor: hidroperoxidizilor lipidici (HPL) intermediari ($p < 0,05$; $p < 0,01$), HPL tardivi ($p < 0,01$; $p < 0,001$), DAM ($p < 0,05$; $p < 0,001$); în ser - crescut nivelul DAM ($p < 0,001$). Odată cu intensificarea lipoperoxidării la pacienții lotul B, C vs lotul A are loc diminuarea activității catalazei ($p < 0,05$); G-S-T ($p < 0,05$, $p < 0,001$) în eritrocite; micșorarea activității SOD ($p < 0,01$; $p < 0,001$) și nivelului ceruloplasminei ($p < 0,05$) în ser. Concluzii: La pacienții cu sindrom metabolic intensitatea proceselor POL și diminuarea activității enzimelor SAO sporește odată cu asocierea TTCO scăzut. Perturbările respective sunt net superioare la instalarea diabetului zaharat.

Cuvinte-cheie: stres oxidativ, sindrom metabolic, intoleranță la glucoză, diabet zaharat tip 2

Summary. Oxidative stress in patients with metabolic syndrome depending on disorders of carbohydrate metabolism

The aim of the study was to determine the indices of lipid peroxidation (LPO) and the activity of enzymes of the antioxidant systems (AOS) in blood serum and erythrocytes in patients with metabolic syndrome (MS) depending on disorders of carbohydrate metabolism. Material and methods: The research was done on 95 patients with MS. All patients with abdominal obesity, hypertension and dyslipidemia, characteristic of MS, were divided into three subgroups depending on the disorders of carbohydrate metabolism. A simultaneous study of LPO indices of LPO and the activity of the AOS enzymes in blood serum and erythrocytes was carried out. Results: Obese hypertensive patients with impaired glucose tolerance (IGT) (subgroup B) and type 2 diabetes mellitus (subgroup C) compared to those with normal glucose tolerance test (subgroup A) have shown a higher level of values: intermediate lipids hydroperoxides (HPL) ($p < 0,05$; $p < 0,01$), late HPL ($p < 0,01$; $p < 0,001$), MDA ($p < 0,05$; $p < 0,001$) in red blood cells; increased level of MDA ($p < 0,001$) in serum. The intensification of LPO in the patients of subgroup B, C vs subgroup A occurs simultaneously with the decrease of catalase activity ($p < 0,05$); G-S-T ($p < 0,05$; $p < 0,001$) in erythrocytes, SOD activity ($p < 0,01$; $p < 0,001$) and ceruloplasmin ($p < 0,05$) in serum. Conclusions: In patients with metabolic syndrome the intensity of LPO and decrease activity of enzymes AOS increases with the association of IGT. These disturbances are the most apparent at the onset of diabetes.

Key words: oxidative stress, metabolic syndrome, glucose intolerance, type 2 diabetes mellitus

Резюме: Окислительный стресс у больных с метаболическим синдромом в зависимости от нарушений углеводного обмена

Цель исследования: определение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности ферментов антиоксидантной системы (АОС) в сыворотке крови и эритроцитах больных с метаболическим синдромом (МС) в зависимости от нарушений углеводного обмена. Материал и методы: В исследовании участвовали 95 больных с МС. Больные, все с абдоминальным ожирением, повышенным артериальным давлением и дислипидемией, характерными для МС, были разделены на три подгруппы в зависимости от нарушений углеводного обмена. Было проведено одновременное исследование эритроцитарного и сывороточного комплекса

показателей процессов ПОЛ и активности ферментов АОС. Результаты: У больных с ожирением, гипертонией и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) (подгруппа В) и сахарным диабетом (СД) 2 типа (подгруппа С), в сравнении группой с нормальными показателями постнагрузочной глюкозы (подгруппа А), в эритроцитах определен более высокий уровень показателей гидроперекиси липидов (HPL): промежуточные HPL ($p < 0,05$; $p < 0,01$), поздние HPL ($p < 0,01$; $p < 0,001$), малоновый диальдегид (MDA) ($p < 0,05$; $p < 0,001$); в сыворотке крови – высокий уровень MDA ($p < 0,001$). Одновременно с усилением ПОЛ на фоне НТГ и сахарного диабета тип 2 (подгруппа В,С vs подгруппа А) в эритроцитах происходит снижение активности каталазы ($p < 0,05$); G-S-T ($p < 0,05$, $p < 0,001$); в сыворотке крови - снижение активности COD ($p < 0,01$; $p < 0,001$) и уровня церулоплазмينا ($p < 0,05$). Выводы: У больных с метаболическим синдромом интенсивность процессов ПОЛ и снижение активности ферментов АОС повышаются одновременно с присоединением НТГ. Данные нарушения являются более выраженными при развитии сахарного диабета.

Ключевые слова: окислительный стресс, метаболический синдром, непереносимость глюкозы, сахарный диабет 2 тип

Introducere. Sindromul metabolic definește asocierea a mai multor stări patologice ca: obezitate abdominală, HTA, intoleranță la glucoză sau diabet zaharat tip 2, dislipidemie aterogenă, hiperuricemie, status protrombotic și proinflamator. Elementul patogenetic central se consideră a fi insulinorezistența și hiperinsulinemia compensatorie [2].

Prin elementele sale patogenice, SM prezintă un risc cardiovascular crescut, reunind numeroase tulburări ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic; precum și schimbările: sistemelor neurovegetativ și endocrin; membranelor celulare, mediatorilor, citokinelor [3,7,18,20]. În această paradigmă se include organic și fenomenul stresului oxidativ (SO).

SO se definește ca totalitatea deteriorărilor oxidative provocate de o supraproducție a formelor reactive ale oxigenului sau o diminuare a capacității enzimelor SAO la nivelul celulei și organismului integrat. Evident, că procesul este asociat cu dereglarea balanței prooxidanți/antioxidanți, în favoarea prooxidanților și respectiv - defavoarea antioxidantilor, având potențial distructiv și patogenetic.

Cercetările în domeniu, ce au relevat deprimarea activității SAO și efectul membranotoxic al produșilor POL sunt divizate, referindu-se doar la unele entități ale SM [5, 6, 9,13]. Fiecare dintre elementele componente ale SM se corelează pozitiv și independent cu SO sistemic [8]. În literatura de specialitate se constată că la bolnavii cu SM capacitatea de apărare antioxidantă este redusă, atât prin micșorarea activității enzimatice, cât și a nivelelor de vitamine C și E. Reducerea capacității antioxidante este proporțională cu creșterea peroxidizilor și a altor markeri de SO, precum și cu numărul de factori de risc ai bolnavilor cu SM [3].

Unele studii susțin că SO și reducerea capacității antioxidante la pacienții hipertensivi nu se modifică în prezența celorlalte componente ale SM (intoleranță la glucoză, dislipidemie) [1]. SO are un efect nociv asupra β -celulelor pancreatice, deoarece activitatea

enzimelor SAO sunt exprimate la un nivel scăzut în acestea [4]. Creșterea SO este un factor declanșator al insulinorezistenței, disfuncției β -celulelor ce vor avea ca urmare toleranță scăzută la glucoză, și, în cele din urmă, diabet de tip 2 [4, 15,16]. În plus, există dovezi considerabile care relevă că creșterea radicalilor liberi pot induce inactivarea mecanismelor de semnalizare dintre receptorii insulinici și sistemul de transport al glucozei, ceea ce duce la accentuarea insulinorezistenței [11].

Așadar, în literatura accesibilă privind cercetările axate pe evaluarea intensității POL și activității enzimelor SAO la pacienții cu SM sunt separate și controversate. Deasemenea sunt relatări consacrate doar a unor indici implicați în evoluția SO la pacienții cu SM. Cuantificarea informației despre dinamismul proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor și activitatea enzimelor SAO la pacienții cu SM în dependență de dereglarea metabolismului glucidic ar elucida mult mai complex patogenia SM de pe poziția concepției molecular-celulare.

Scopul studiului: determinarea intensității indicilor peroxidării lipidelor și activitatea enzimelor sistemului antioxidant în serul sanguin și eritrocite la pacienții cu SM în dependență de dereglarea metabolismului glucidic.

Material și metode. Pentru realizarea scopului de bază al studiului actual au fost investigați 95 de bolnavi cu SM, vârsta cărora varia în limitele 50-69 ani. Din ei de sex masculin au fost 36 pacienți și 59 de sex feminin.

Criteriile de includere a pacienților în lotul de bază au fost prezența la același pacient a obezității abdominale (OA), hipertensiunii arteriale (HTA) și dislipidemiei (trigliceridele $\geq 1,7$ mmol/L și/sau HDL-colesterolul $\leq 1,3$ mmol/L), definitorii pentru SM. În dependență de dereglarea metabolismului glucidic pacienții au fost divizați în 3 subloturi (A, B, C).

Sublotul A – 26 de cazuri – a cuprins bolnavii

cu SM ce asociau obezitate abdominală, hipertensiune arterială, dislipidemie, dar cu glicemia bazală și TTGO normal, ce au servit în acest caz ca lot control.

Sublotul B – 23 cazuri – a fost prezentat de bolnavii cu SM ce asociau obezitate abdominală, hipertensiune arterială, dislipidemie și toleranță scăzută la glucoză (TTGO scăzut).

Sublotul C – 46 de cazuri – a cuprins pacienții cu SM ce asociau obezitate abdominală, hipertensiune arterială, dislipidemie și DZ tip 2.

Diagnosticul SM a fost stabilit conform criteriilor elaborate de IDF (International Diabetes Federation). Conform acestor criterii, SM este definit ca prezența a cel puțin 3 din următoarele: obezitate abdominală, HTA; dislipidemie: creșterea concentrației de trigliceride ($\text{TAG} \geq 1,7 \text{ mmol/L}$) și/sau micșorarea HDL – colesterolului ($\text{HDL} - \text{col} \leq 1,3 \text{ mmol/L}$), intoleranță la glucoză sau diabet zaharat.

Evaluarea antropometrică s-a efectuat prin măsurarea în ortostatism a greutatei corporale, înălțimii, circumferinței abdominale (CA) la nivelul ombilicului în condițiile unei respirații normale. Obezitatea și gradului de severitate al acesteia a fost definită prin estimarea indicelui masei corporale (IMC) egal sau mai mare ca 30 kg/m^2 . Valorile circumferinței abdominale mai mari sau egale cu 94 cm la bărbați, și mai mari sau egale cu 80 cm la femei au fost considerate definitorii pentru tipul abdominal de obezitate.

Hipertensiunea arterială (HTA) a fost diagnosticată la cifrele tensiunii arteriale diastolice (TAD) $> 85 \text{ mmHg}$ și /sau tensiunea arterială sistolică (TAS) $> 135 \text{ mmHg}$. În studiu nu au fost incluși pacienții cu hipertensiune arterială simptomatică.

Scăderea toleranței la glucoză sau diabet zaharat tip II – a fost apreciată conform recomandărilor OMS, prin dozarea glicemiei bazale și la 2 ore după testul toleranței la glucoză oral (TTGO). Investigațiilor li s-a administrat oral 75 g glucoză dizolvată în 250 ml apă cu colectarea ulterioară a sângelui pe parcursul a două ore. Testul s-a considerat normal la o glicemie *a jeun* mai mică ca $5,5 \text{ mmol/L}$, la 2 ore mai mică ca $7,8 \text{ mmol/L}$. Toleranța scăzută la glucoză a fost adeverită la nivelul glicemiei bazale mai mică ca $6,1 \text{ mmol/L}$, dar la 2 ore în intervalul $7,8\text{-}11 \text{ mmol/L}$. Când concentrația glucozei *a jeun* depășește $6,2 \text{ mmol/L}$ și /sau $11,1 \text{ mmol/L}$ după 2 ore la pacient se confirmă diagnoza de diabet zaharat.

Determinarea indicilor POL și activității enzimelor SAO au fost efectuate în Laboratorul Biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu”. Statusul prooxidant a fost evaluat prin cercetarea în serul sanguin și eritrocite a hidroperoxidilor lipidici (HPL) inițiali, HPL intermediari (conjugatelor dienice), HPL tardivi (compușilor carbonilici) prin procedeul descris

de V.A. Kostiuc și coaut. (1984) și dialdehidei malonice (DAM) [Корабейников Э. Н., 1989]. Studiul statusului antioxidant a inclus determinarea activității superoxid-dismutazei (SOD) [Матюшин Б. Н., 1991], catalazei (CAT) [Королюк Н. А., 1988, în modificarea Baciș E., Nastas I., 1996] și nivelul ceruloplasminei (CE) [Бестужева С. В., Колб В. Г., 1982]. Studiul metabolismului ciclului glutationic a cuprins determinarea în ser și eritrocite a activității glutation-reductazei (GR) [Власова С.Н., 1990], glutation-S-transferazei (G-S-T) [Habis W., Jacoby W., 1981] și glutationperoxidazei (GP) eritrocitare [Манн В. М., 1986].

Prelucrarea datelor obținute a fost efectuată cu programul statistic StatsDirect în conformitate cu regulile statisticii variative și ale teoriei probabilității. Au fost calculate media aritmetică \pm eroarea mediei ($X \pm m$). Pentru testarea diferenței semnificative între indicii studiați ai loturilor comparate s-a utilizat testul statistic nonparametric "U Mann-Whitney" și pragul de semnificație "p" ($p \leq 0,05$).

Rezultate. Analiza comparativă a parametrilor POL/SAO la pacienții cu SXM în dependență de asocierea dereglării metabolismului glucidic a constatat diverse modificări manifestate prin activizarea considerabilă a intensității proceselor POL și reducerea concludentă a intensității sistemelor enzimatice - SAO (tabelul 1, 2).

Astfel la pacienții obezi hipertensivi cu TTGO scăzut față de cei cu testul normal s-a constatat un nivel mai major în eritrocite ale valorilor: HPL intermediari ($p < 0,05$), HPL tardivi ($p < 0,01$), DAM ($p < 0,05$); în ser - crescut nivelul DAM ($p < 0,001$).

Rezultatele obținute denotă, că odată cu intensificarea lipoperoxidării pe fonul TTGO alterat (lotul B vs lotul A) are loc diminuarea în eritrocite a activității catalazei ($p < 0,05$); G-S-T ($p < 0,05$); în ser – micșorarea activității SOD ($p < 0,01$) și nivelului ceruloplasminei ($p < 0,05$).

În lotul bolnavilor diabetici cu obezitate și HTA (lotul C) față de obezii hipertensivi cu TTGO normal (lotul A) și cei cu TTGO scăzut (lotul B), s-au apreciat în eritrocite valori medii mai majorate ale HPL inițiali ($p < 0,001$; $p < 0,01$), HPL tardivi ($p < 0,001$; $p < 0,01$), DAM ($p < 0,001$). Nivelul HPL intermediari sunt semnificativ majorați la pacienții lotului C față de lotul A ($p < 0,01$), dar fără diferențe semnificative față de lotul B. În serul sanguin s-a constatat creșterea nivelului HPL intermediari ($p < 0,01$; $p < 0,05$), HPL tardivi ($p < 0,001$; $p < 0,01$) și majorarea DAM ($p < 0,001$). Odată cu activizarea proceselor POL s-au relevat micșorarea activității SOD eritrocitare ($p < 0,001$; $p < 0,01$) și serice ($p < 0,001$; $p < 0,01$),

Tabelul 1

Conținutul hidroxidului lipidic (HPL) inițiali, intermediari, tardivi și dialdehidei malonice (DAM) în eritrocite și ser la pacienții obezi hipertensivi în dependență de dereglarea metabolismului glucidic

	Eritrocite			Ser sanguin		
	SUBLOTULA A n=26	SUBLOTUL B n=23	SUBLOTUL C n=46	SUBLOTULA A n=26	SUBLOTUL B n=23	SUBLOTUL C n=46
HPL inițiali UC/gHb; UC	25,41±1,26	29,03±1,37	33,32±1,24 ***	20,31±0,65	22,03± 0,78	23,65±0,83
HPL interm. UC/gHb; UC	3,84±0,22	4,48±0,18*	4,63±0,18 **	3,75±0,28	3,94±0,35	5,07±0,23 **
HPL tard. UC/gHb; UC	3,05±0,18	3,73±0,10**	4,53±0,19 ***	3,15±0,25	3,25±0,27	4,79±0,24 ***
DAM nmol/gHb; nmol/l	0,338±0,014	0,423±0,01*	0,516±0,015 ***	8,92±0,43	11,65±0,54 ***	14,38±0,28 ***

Notă: *- p< 0,05; **.- p< 0,01; ***.- p< 0,001, p- coeficientul semnificației diferenței indicilor pacienților obezi hipertensivi cu TTGO scăzut (lotul B) și DZ tip 2 (lotul C) față de obezii hipertensivi cu toleranța la glucoză normală (lotul A).

GR eritrocitare (p<0,001; p<0,01) și catalazei serice (p<0,01). Activitatea G-S-T în serul sanguin s-a constatat crescută față de ambele loturi (p<0,05). Menționăm că la obezii hipertensivi cu diabet zaharat față de obezii hipertensivi cu TTGO normal s-au determinat și micșorarea în eritrocite a activității catalazei (p<0,05); G-S-T (p<0,001); în ser – micșorarea GR (p<0,05) și ceruloplasminei (p<0,05).

Rezultatele obținute demonstrează cert că în cazul instalării DZ tip 2 are loc creșterea considerabilă a activității proceselor POL și epuizarea rezervelor de protecție antioxidantă.

Discuții. Intervenția patogenetică proaterogenă a factorilor de risc definitorii pentru SM, este multiplă. Între acestea se include și agresiunea SO. Rezultatele investigațiilor efectuate confirmă cu certitudine creșterea considerabilă a activității proceselor POL la pacienții cu SM în dependență de dereglările metabo-

lismului glucidic. Nivelele conjugatelor dienice (HPL intermediari), compușilor carbonilici (HPL tardivi), DAM la bolnavii cu SM, evaluate în eritrocite, se regăsesc cu valori maxime, înalt semnificative statistic în subloturile pacienților cu TTGO scăzut și DZ tip 2 comparativ cu obezii hipertensivi cu glicemia normală. Produsele POL și anume produșii carbonilici au proprietatea de a reacționa cu amino grupările libere din diverse componente (fosfolipide, aminoacizi, proteine). Principalele ținte ale oxidării sunt proteinele [10]. Creșterea conținutului în carbonil al acestora, prin formarea aldehydelor și cetonelor este un indicator al SO la acești pacienți.

Majorarea DAM, atât eritrocitare, cât și serice, indică nu numai intensitatea metabolică a produselor inițiale, dar și diminuarea eliminării acestor produse toxice din organism. Aldehidele penetrează ușor membranele celulare, afectând regiuni tisulare extin-

Tabelul 2

Activitatea enzimelor SAO în eritrocite și ser la pacienții obezi hipertensivi în dependență de dereglarea metabolismului glucidic

	Eritrocite			Ser sanguin		
	SUBLOTULA A n=26	SUBLOTUL B n=23	SUBLOTUL C n=46	SUBLOTULA A n=26	SUBLOTUL B n=23	SUBLOTUL C n=46
SOD UC/gHb; UC/ ml ser	2507,53±92,1	2356,04± 104,28	1886,44± 59,24***	59,14±2,65	50,29±1,21 **	41,72±2,05 ***
Catalaza μmol/s. gHb μmol/s.l	7,26±0,51	5,75±0,51*	5,69±0,28*	7,42±0,86	6,65±0,71	4,23±0,22**
GR nmol/s. gHbnmol/s.l	60,74±2,28	56,85±2,01	45,61±2,08***	522,64±21,76	483,99± 29,92	465,54±14,55*
G-S-T nmol/s. gHbnmol/s.l	4,43±0,31	3,28±0,33*	2,89±0,08***	23,58±1,32	24,04±1,46	27,81±1,03*
GP μmol/s.gHb	2,33±0,13	2,37±0,11	2,13±0,08	-	-	-
Ceruloplasm. mg/l	-	-	-	253,83±14,41	205,96±18,04*	172,79±8,11*

Notă: *- p< 0,05; **.- p< 0,01; ***.- p< 0,001, p- coeficientul semnificației diferenței indicilor pacienților obezi hipertensivi cu TTGO scăzut (lotul B) și DZ tip 2 (lotul C) față de obezii hipertensivi cu toleranța la glucoză normală (lotul A).

se, ca și peroxizii atacă cu predilecție proteinele și enzimele ce conțin gruparea SH [12]. Menționăm că cele mai crescute valori ale HPL inițiali eritrocitari, compușilor carbonilici, DAM serice și eritrocitare s-au înregistrat la pacienții cu DZ. Hiperglicemie cronică, prezentă la acești pacienți va genera o agresiune oxidativă. Astfel prin autooxidarea glucozei se vor forma produși de glicozilare avansată. Nivelul plasmatic al proteinelor glicozilate neenzimatic este semnificativ crescut la pacienții diabetici comparativ cu persoanele nondiabetice [12]. În urma acestor agresiuni oxidative se produc radicali liberi care vor iniția mecanisme fiziopatologice ce vor genera disfuncții endoteliale, modificări importante care sunt implicate în apariția complicațiilor microvasculare ale diabetului zaharat. Cu certitudine, asocierea DZ la bolnavii cu SM, crește riscul cardiovascular total al acestora.

Intensificarea proceselor POL la pacienții cu dereglarea metabolismului glucidic este reflectată și prin diminuarea cantitativă și calitativă a enzimelor SAO. De menționat, că la pacienții cu dereglarea metabolismului glucidic (lotul B și C) comparativ cu obezii hipertensivi cu toleranța normală la glucoză (lotul A) se denotă diminuarea în eritrocite a activității catalazei și G-S-T; în ser – micșorarea activității SOD și nivelului ceruloplasminei. Reducerea esențială a cantității de ceruloplasmînă deminează capacitatea sistemului antioxidant sanguin, condiționând retrocedarea fierului.

Micșorarea activității catalazei favorizează acumularea nivelului crescut de H_2O_2 , care inhibă activitatea SOD, cert diminuată la pacienții cu asocierea diabetului zaharat. Reducerea concomitentă a activității SOD și catalazei poate exacerba leziunile membranare în cursul creșterii bruște a producției speciilor reactive de oxigen [17]. SOD este inactivată de către peroxidul de hidrogen, iar catalaza suprimă inactivarea SOD și în final, reducerea activității catalazei favorizează și inactivarea SOD. Nivelul SOD poate fi redus și din cauza modificărilor chimice - formeii sale glicozilate. S-a comunicat, că la pacienții cu diabet zaharat această formă a enzimei se mărește de 1,5 ori.

Micșorarea activității GR la pacienții diabetici, s-ar datora probabil alterării șuntului pentozofosfat și limitării rezervelor de NADPH. Activitatea GR depinde de accesibilitatea echivalenților reductivi, și anume a NADPH, furnizat de glucozo-6-fosfar dehidrogenaza [19].

Considerăm, că dezechilibrul POL/SAO rezultă din componentele SM cumulate, ceea ce scade abilitatea de menținere a homeostaziei. Amplificarea proceselor POL la pacienții SM ce asociau dereglarea metabolismului glucidic epuizează potențialul antioxidant și, în consecință determină modificări substanțiale ale membranelor celulare. Deoarece procesele

date se autointensifică reciproc, ele inițiază în celule un cerc vicios, ce poate duce la insuficiența funcțională și lezarea ei. Ineficiența sistemului antioxidant devine un factor permisiv pentru radicalii liberi ai oxigenului în inițierea leziunilor endoteliale – fapt ce vehiculează necesitatea asocierii antioxidantilor în tratamentul acestor pacienți.

Concluzii. Din cele expuse, putem conchide, că asocierea dereglării metabolismului glucidic (TTGO scăzut și DZ tip 2) la componentele majore ale sindromului metabolic influențează nivelul parametrilor POL/SAO, estimând dezechilibrul între aceste sisteme într-un grad mai pronunțat. Intensitatea peroxidării lipidelor și diminuarea SAO sporește odată cu asocierea TTGO scăzut la componentele sindromului metabolic, perturbările respective fiind net superioare la instalarea diabetului zaharat tip 2.

Bibliografie

1. Abdilla N., Tormo M.C., Fabia M.J., Chaves F.J., Saez G., Redon J. *Impact of the components of metabolic syndrome on oxidative stress and enzymatic antioxidant activity in essential hypertension*, J Hum Hypertens, 2007; 21, p. 68-75.
2. Alberti K. G. M. M., P. Zimmet, J. Shaw. *Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation*, Diabetic Medicine, 2006; vol. 23 (5), p. 469–480.
3. Demirbag R., Yilmaz R., Gur M., Celik H., Guzel S., Selek S., et al. *DNA damage in metabolic syndrome and its association with antioxidative and oxidative measurements*, Int J Clin Pract 2006; 60, p.1187-93.
4. Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M. *Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction?* Diabetes, 2003; 52, p. 1–8.
5. Ford E.S., A. H. Mokdad, W. H. Giles, D. W. Brown *The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*, Diabetes, 2003; vol. 52 (9), p. 2346–2352.
6. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., et al. *Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome*, J Clin Invest, 2004; 114. p.1752–1761.
7. Grundy S. M. *Metabolic syndrome pandemic*, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 2008; vol. 28 (4), p. 629–636.
8. Hopps E., Noto D., Caimi G., Averna M.R. *A novel component of the metabolic syndrome: The oxidative stress*, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, 2010; 20, p.72-77.
9. Keaney J.F. et al. *Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress*, Diabetes Care, 2009; Jul; 32(7): 1302–1307.
10. Kumar P.A., Rajagopal G. *Lipid peroxidation in erythrocytes of patients with Type 2 diabetes mellitus*, Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2003; 18, p. 71-74.

11. Kyong Park, Myron Gross, Duk-Hee Lee, Paul Holvoet et al. *Oxidative Stress and Insulin Resistance, The Coronary Artery Risk Development in Young Adults study Framingham study*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; 23, p.434-439.
12. Pasupathi P., Bakthvathsalam G., Saravanan G., Latha R. *Evaluation of oxidative stress and antioxidant status in patients with diabetes mellitus*, *Journal of Applied Sciences Research* 2009; 5, p. 770 – 775.
13. Perticone F., R. Ceravolo, M. Candigliota et al. *Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C*, *Diabetes*, 2001; vol. 50 (1), p. 159–165.
14. Piwowar A., Knapik-Kordecka M., Szczecińska J., Warwas M. *Plasma glycooxidation protein products in type 2 diabetic patients with nephropathy*. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008; 24, p. 549-53.
15. Shah S., Iqbal M., Karam J., Salifu M., McFarlane S.I. *Oxidative stress, glucose metabolism, and the prevention of type 2 diabetes: pathophysiological insights*, *Antioxid Redox Signal*, 2007; 9, p. 911– 929.
16. Simmons R.A. *Developmental origins of diabetes: the role of oxidative stress*, *Free Radic Biol Med*, 2006; 40, p. 917– 922.
17. Sozmen E.Y., Sozmen B., Delen Y., Onat T. *Catalase/superoxide dismutase (SOD) and catalase/paraoxonase (PON) ratios may implicate poor glycemic control*, *Archives of Medical Research*, 2001; 32, p. 283-287.
18. Suzuki T., K. Hirata, M. S. V. Elkind et al., *Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan study (NOMAS)*, *American Heart Journal*, 2008; vol. 156 (2), p. 405–410.
19. Wei X.F., Zhou Q.G., Hou F.F., Liu Bei, Liang M. *Advanced oxidation protein products mesengial cell perturbation through PKC dependent activation of NADPH oxidase*. *American J of Physiol*, 2009; 296(2), p. 427-37.
20. Wilson P. W. F., W. B. Kannel, H. Silbershatz, and R. B. D'Agostino, *Clustering of metabolic factors and coronary heart disease*, *Archives of Internal Medicine*, 1999; vol. 159 (10), p. 1104–1109.

INFLUENȚA PROFETURULUI ASUPRA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC ȘI ELECTROLITIC

Ianoș Corețchi – asistent,

Ecaterina Stratu – conf. univ., dr. șt. med.,

Victor Ghicavii – prof. univ., dr. hab. șt. med., m.c. AȘM, șef catedră,

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. +37322205413, yanosh.k@mail.ru

Rezumat

Scopul studiului constă în cercetarea influenței derivatului nou alchilizotioureic profetur, administrat unimomentan intravenos în doza de 20 mg/kg asupra indicilor echilibrului acido-bazic și electrolitic la șobolani în condiții de normotensiune arterială și hipotensiune arterială acută experimentală, provocată cu hexametoniu în doza de 20 mg/kg. Indicii echilibrului acido-bazic și electrolitic au fost determinați în sângele arterial și venos cu analizatorul de gaze și electroliți IRMA TRUpoint Blood Analysis System. În condiții de normotensiune arterială, derivatul alchilizotioureic nu a provocat dereglări ale echilibrului acido-bazic și electrolitic. Utilizat în hipotensiunea arterială experimentală, profeturul a micșorat intensitatea scăderii pH, excesului de baze, cantității anionului bicarbonat, pCO₂ și conținutului total de CO₂.

Cuvinte-cheie: profetur, echilibru acido-bazic, echilibru electrolitic

Summary. The action of Profetur on acid-base and electrolytic balances

The study aimed to research the influence of the new alkylisothioureas' derivative profetur in the dose of 20 mg/kg on indices of acid-base and electrolyte balances in normotensive rats and on the background of acute experimental hypotension caused by hexamethonium in dose of 20 mg/kg. Indices of acid-base and electrolyte balances were determined in arterial and venous blood with the gas and electrolyte analyzer IRMA TRUpoint Blood Analysis System. In normotensive rats, alkylisothioureas' derivative caused no disturbances of acid-base and electrolyte balances. Used in experimental hypotension, profetur decreased the intensity of pH, base excess, bicarbonate anion quantity, the total content of CO₂ and pCO₂ decrease.

Key words: profetur, acid-base balance, electrolyte balance

Резюме. Влияние Профетура на кислотно-щелочной и электролитный балансы

Целью исследования было изучить влияние нового производного изотиомочевины профетура в дозе 20 мг/кг на показатели кислотно-щелочного и электролитного баланса у крыс в условиях артериальной нормотензии и на фоне острой экспериментальной гипотензии, вызванной гексаметонием в дозе 20 мг/кг. Показатели кислотно-

щелочного и электролитного баланса были определены в артериальной и венозной крови с применением анализатора газов и электролитов IRMA TRUpoint Blood Analysis System. В обычных условиях производное изотомочевинны не вызвало никаких нарушений кислотно-щелочного и электролитного баланса. При применении на фоне острой артериальной экспериментальной гипотензии, профетур снизил интенсивность уменьшения pH, избытка оснований, количества анионов бикарбоната, общего содержания CO_2 и pCO_2 .

Ключевые слова: профетур, кислотно-щелочной баланс, электролитный баланс

Introducere

Multe remedii medicamentoase vasopresoare, utilizate în tratamentul hipotensiunilor arteriale acute, măresc consumul oxigenului de către organism și cauzează dereglări ale echilibrului acido-bazic [9,13]. Utilizarea acestor remedii poate duce la intensificarea proceselor metabolice ale organismului, cu epuizarea rapidă a rezervelor energetice, producerea exagerată și acumularea metaboliților toxici, care au consecințe nefaste asupra evoluției proceselor și stărilor patologice respective.

Consumul oxigenului de către organism este determinat de rata transportării oxigenului la țesuturi, de capacitatea sângelui de a transporta oxigenul și de cantitatea oxigenului extras de către țesuturi [7]. Regimul de oxigenare al organismului se află în interdependență cu echilibrul acido-bazic. Homeostazia acido-bazică este una din funcțiile vitale ale organismului viu. Devierea pH sistemic în ambele direcții duce la apariția unor fenomene nefaste, iar când aceasta este severă, poate pune în pericol nemijlocit viața [1].

Starea echilibrelor acido-bazic și electrolitic ale organismului poate fi interpretată în baza analizei probelor sanguine atât venoase, cât și arteriale. Analiza gazelor și electroliților din sângele arterial, prin colectarea probelor sanguine arteriale, este un mijloc important de apreciere a stării pacienților în secțiile de terapie intensivă, pulmonologie, endocrinologie și nefrologie [12]. La unii pacienți, valorile arteriale ale pH, bicarbonatului și pCO_2 pot fi calculate destul de precis în baza indicilor probelor sângelui venos, colectate în condiții anaerobe [8,12]. Compromiterea hemodinamicii sistemice, întâlnită în bolile și stările patologice însoțite de hipotensiune arterială acută, determină dereglarea corelației normale dintre indicii echilibrului acido-bazic în sângele arterial și venos [7]. În aceste condiții, analiza probelor sângelui venos, în special al celui venos periferic, nu reflectă veridic starea metabolică și respiratorie a organismului [2].

Astfel, elaborarea și implementarea unor noi remedii medicamentoase, care, pe lângă efectul de bază antihipotensiv, ar contribui la prezervarea rezervelor energetice ale organismului fără să deregleze echilibrul acido-bazic, continuă să fie o problemă actuală. Aceste avantaje le prezintă derivații izotioureici și

alchilizotioureici [10]. Profeturul sau izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu este un derivat nou alchilizotiureic, care a demonstrat acțiuni hipertensivă și antihipertensivă pronunțate și de durată la administrarea unimomentană, cu inofensivitate sporită [3,6]. În acest context, cercetarea dată vine să suplimenteze acțiunea hipertensivă și antihipertensivă a profeturului prin investigarea influenței sale asupra indicilor echilibrelor acido-bazic și electrolitic.

Material și metode

Influența profeturului și asocierii lui cu hexametoniu asupra parametrilor echilibrelor acido-bazic și electrolitic sanguini a fost cercetată pe 14 șobolani anesteziți prin administrarea intraperitoneală a sol. 2,5% de tiopental de sodiu în doza de 30-50 mg/kg [5], cu greutatea corporală cuprinsă între 200 și 450 grame și cu vârsta de 4-10 luni, repartizați în 2 loturi (câte 7 animale în lot). La primul lot a fost cercetată influența profeturului în condiții obișnuite (de normotensiune arterială), iar la al doilea – influența profeturului utilizat pe fundal de hipotensiune arterială experimentală, provocată cu hexametoniu, asupra parametrilor respectivi. Substanțele cercetate au fost administrate intravenos în doza de 20 mg/kg.

Cu ajutorul analizatorului de gaze și electroliți sanguini IRMA TRUpoint Blood Analysis System și cu utilizarea cartușelor tip CC sau BG au fost înregistrați următorii indici: pH, Na^+ , K^+ , iCa , pCO_2 – presiunea parțială a bioxidului de carbon, HCO_3^- (concentrația anionului bicarbonat), TCO_2 (cantitatea totală a CO_2), BEb (excesul de baze sanguin), BEecf (excesul de baze a lichidului extracelular).

Probele de sânge venos și arterial, în volum de 0,2 ml, au fost colectate prin catetere plasate în aortă și vena cavă posterioară. Parametrii cercetați au fost înregistrați până la administrarea substanțelor cercetate și la diferite perioade de timp după administrare.

Rezultate și discuții

În experimentele de cercetare a influenței profeturului asupra indicilor echilibrelor acido-bazic și electrolitic în condiții de normotensiune arterială, valoarea inițială a pH în sângele arterial a constituit $7,457 \pm 0,031$. La a 15-a minută după administrarea derivatului alchilizotiureic valoarea pH în sângele arterial a demonstrat o creștere până la $7,472 \pm 0,024$, iar la a 30-a minută – $7,473 \pm 0,016$ (figura 1). Pe de altă parte, la a 15-a minută după administrarea sub-

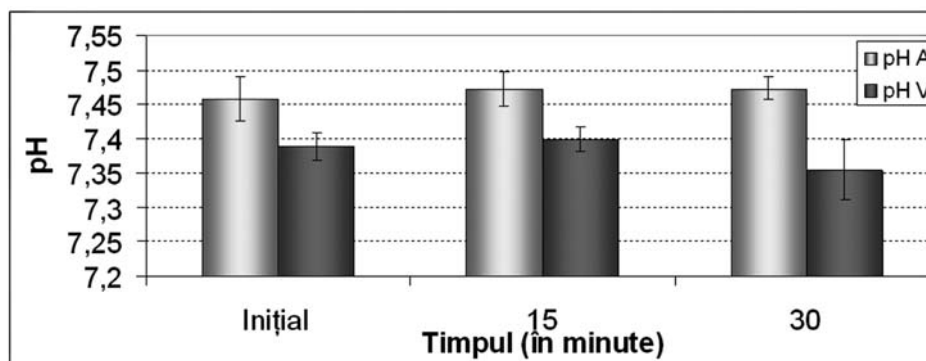


Fig. 1. Acțiunea profeturului în doză de 20 mg/kg asupra valorii pH în sângele arterial (pH A) și în sângele venos (pH V) (n=7)

stanței cercetate, pH în sângele venos a crescut până la 7,399±0,018, iar la a 30-a minută a scăzut până la 7,354±0,044 față de valoarea inițială 7,388± 0,019 (figura 1).

Nivelul HCO₃⁻ în sângele arterial s-a micșorat de la 29,09 mmol/l până la 25,7 mmol/l la a 15-a minută și până la 24,03 mmol/l la a 30-a minută, iar în sângele venos – de la 31,66 mmol/l până la 30,57 mmol/l și, respectiv, 27,83 mmol/l.

Modificarea concentrației bicarbonatului a corelat cu scăderea concentrației CO₂ total și a presiunii parțiale a bioxidului de carbon (tab. 1).

Excesul de baze sanguin și a lichidului extracelular, atât în sângele venos, cât și în cel arterial, a demonstrat o tendință de micșorare în perioada derulării experimentelor (tab. 1). Astfel, BEb a sângelui arterial a scăzut cu 49% la a 15-a minută și cu 76% la a 30-a minută, iar a celui venos – cu 12% și, respectiv, 73%, față de valorile inițiale.

Concomitent, BEecf în sângele arterial a înregistrat o scădere de 60% la a 15-a minută și cu 92% la a 30-a minută după administrarea profeturului, comparativ cu 15% și 66% respectiv în sângele venos (tab. 1).

În tabelul 1 este prezentată influența profeturului asupra concentrației unor ioni în sânge. Derivatul izotiouric a determinat diminuarea ne semnificativă a concentrației Na⁺ atât în sângele arterial, cât și în cel venos, aceasta menținându-se în limitele valorilor normale. Concentrația ionilor de potasiu s-a majorat ne semnificativ în ambele fracții sanguine, în medie cu 7,3% la a 15-a minută și cu 20,9% la a 30-a minută în sângele venos față de 9,3% și, respectiv, 23,8% în cel arterial, comparativ cu valorile inițiale.

Concentrația calciului ionizat în sângele arterial s-a micșorat la a 15-a minută cu 1% și la a 30-a minută – cu 0,56% față de valorile inițiale.

În sângele venos, concentrația calciului ionizat

Tabelul 1

Acțiunea profeturului în doza de 20 mg/kg asupra parametrilor echilibrului acido-bazic și electrolitic în sângele arterial și în cel venos (n=7)

Parametrii cercetați	Fracția sângelui	Valorile inițiale	După administrarea profeturului (în minute)	
			15	30
pCO ₂ (mmol/l)	arterial	42,3±3,6	35,9±2,7	32,85±2,9
	venos	53,43±3,87	50,37±2,85	50,73±3,67
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	arterial	29,09±1,29	25,7±1,67	24,03±2,5
	venos	31,66±1,69	30,57±0,79	27,83±1,58
TCO ₂ (mmol/l)	arterial	30,4±1,36	26,8±1,74	25,06667±2,6
	venos	33,29±1,79	32,1±0,86	29,39±1,575
BEb (mmol/l)	arterial	4,71±1,22	2,37±1,39	1,1±2,25
	venos	5,14±1,39	4,54±0,59	1,36±2,06
BEecf (mmol/l)	arterial	5,23±1,35	2,07±1,68	0,42±2,69
	venos	6,64±1,71	5,74±0,72	2,25±2,09
Na ⁺ (mmol/l)	arterial	151,1±1,43	148,9±2,16	148,1±2,23
	venos	150,93±1,5	148,83±2,65	147±1,5
K ⁺ (mmol/l)	arterial	4,32±0,196	4,72±0,225	5,35±0,485
	venos	4,49±0,129	4,82±0,32	5,43±0,73
iCa (mmol/l)	arterial	1,26±0,076	1,247±0,064	1,253±0,0563
	venos	1,363±0,0228	1,25±0,064	1,224±0,0728

Notă: importanță statistică ne semnificativă.

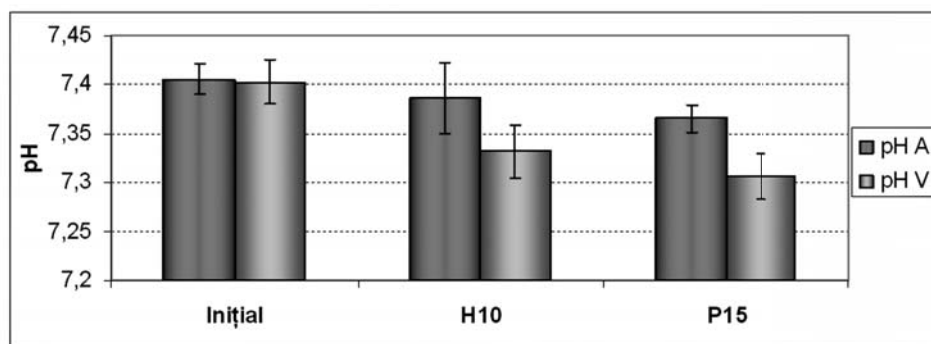


Fig. 2. Influența asocierii profeteturului cu hexametoniu în doze de 20 mg/kg asupra valorii pH în sângele arterial (pH A) și venos (pH V); H10 – la a 10-a minută după administrarea hexametonului, P15 – la a 15-a minută după administrarea profeteturului (n=7)

la a 15-a minută era cu 8,3% mai mică decât nivelul inițial, iar la a 30-a minută – cu 10,2%. La utilizarea profeteturului în condiții obișnuite, micșorarea concentrației calciului ionizat poate fi determinată de micșorarea gradientului membranar electrochimic [4] și de mecanismul acțiunii derivaților izotioureici. Aceștia stimulează influxul calciului în mușchii netezi prin mecanisme independente de receptorii membranari [10].

Deoarece echilibrul acido-bazic are un rol important în evoluția hipotensiunilor arteriale acute, un interes deosebit prezintă cercetarea influenței profeteturului asupra acestuia pe fundalul hipotensiunii arteriale acute, provocate în acest model experimental cu hexametoniu.

Administrarea hexametonului a determinat scăderea pH atât în sângele arterial (de la 7,41 la 7,39), cât și în cel venos (de la 7,4 la 7,33), fapt ce indică creșterea concentrației ionilor de hidrogen (figura 2).

La utilizarea izopropilfosfit-S-izopropilzotiuronului pe fundalul hipotensiunii arteriale hexametonice s-a determinat o scădere mai puțin exprimată a

pH comparativ cu valorile anterioare. Astfel, la a 15-a minută după administrarea profeteturului, pH în sângele arterial continuă să rămână la valori normale, iar în sângele venos, deși continua să scadă, intensitatea acestui proces s-a redus considerabil, valoarea sa fiind de 7,31 comparativ cu valoarea anterioară de 7,33 (figura 2).

Excesul de baze a lichidului extracelular la administrarea hexametonului s-a micșorat și în fracția sângelui arterial, și a celui venos, atingând -1,23 și, respectiv, 1,33, comparativ cu valorile inițiale de 1,31 și 4,77. Această tendință de micșorare, deși redusă în intensitate, s-a înregistrat și la a 15-a minută după utilizarea derivatului izotioureic (tab. 2).

După administrarea hexametonului, excesul de baze a sângelui arterial s-a micșorat de aproximativ 2 ori, atingând valoarea de -1,11. Pe fundalul acțiunii asocierii ganglioblocantului cu profetetur acesta a continuat să se micșoreze, deși cu o intensitate mai mică, la a 15-a minută după administrarea derivatului izotioureic fiind de -2,86 (tab. 2).

În același timp, ganglioplegicul a determinat o

Tabelul 2

Acțiunea profeteturului în doză de 20 mg/kg asupra parametrilor echilibrelor acido-bazic și electrolitic în sângele arterial și în cel venos la utilizarea pe fundal de hipotensiune arterială acută experimentală, provocată cu hexametoniu (20 mg/kg) (n=7)

Parametrii cercetați	Fracția sângelui	Valorile inițiale	La a 10-a minută după administrarea hexametonului	La a 15-a minută după administrarea profeteturului
pCO ₂ (mmol/l)	arterial	42,23±2,51	40,91±1,97	38,77±2,85
	venos	48,31±2,9	51,99±2,48	54,13±2,46
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	arterial	26,01±0,9	23,79±1,46	22,2±2,05
	venos	29,54±0,85	27,23±1,33	26,71±1,25
TCO ₂ (mmol/l)	arterial	27,31±0,97	25,04±1,48	23,39±2,14
	venos	31,01±0,9	28,83±1,36	28,39±1,28
BEb (mmol/l)	arterial	0,96±0,66	-1,11±1,84	-2,86±1,89
	venos	3,8±0,86	0,34±1,54	-0,63±1,36
BEecf (mmol/l)	arterial	1,31±0,82	-1,23±1,93	-3,17±2,23
	venos	4,77±0,94	1,33±1,66	0,41±1,49

Notă: importanță statistică nesemnificativă.

diminuare importantă – de la 3,8 (valoarea inițială) până la 0,35 – a BEb sângelui venos. Deși, acest indice a continuat să se micșoreze și pe fundalul acțiunii profeturului, fenomenul avea o intensitate mai mică și la a 15-a minută valoarea BEb a constituit doar -0,63. Remarcăm faptul că excesele de baze sanguin și a lichidului extracelular scad mai intens pe fundalul acțiunii hexametonului, iar utilizarea izopropilfosfit-S-izopropilzotiuroniului anihilează această acțiune a hexametonului.

Același fenomen s-a determinat și pentru conținutul CO_2 total și anionul bicarbonat. Pe fundal de hipotensiune arterială acută experimentală acești parametri s-au micșorat evident, deși nesemnificativ. La utilizarea profeturului în acest caz a avut loc scăderea intensității micșorării cantității indicilor cercetați (tab. 2).

Modificările parametrilor acido-bazic și electrolic sanguini, cauzate de administrarea izopropilfosfit-S-izopropilzotiuroniului și a asocierii lui cu hexametonul, reflectă atât acțiunea sa asupra indicilor hemodinamicii, cât și asupra metabolismului tisular. Creșterea tensiunii arteriale, însoțită de creșterea rezistenței vasculare periferice, determină modificări hemodinamice și consecutiv metabolice tisulare. Aceste fenomene cauzează micșorarea gradientului membranar electrochimic, care ulterior diminuează transportul electrogen al HCO_3^- din celule. Astfel, în tubii renali proximali are loc diminuarea cotransportului $\text{Na}^+(\text{HCO}_3^-)_3$ și a efluxului anionului bicarbonat, cu scăderea secreției H^+ și a producerii HCO_3^- în celule [7]. Aceste procese ar putea explica scăderea concentrației HCO_3^- în sânge, fapt ce determină evoluția observată a conținutului CO_2 total și a excesului de baze [4].

În pofida micșorării concentrației ionului bicarbonat, pH în sânge nu scade, ci rămâne în limitele normei. Acest fenomen se explică prin scăderea pCO_2 și prin creșterea cantității totale de hemoglobină în sângele arterial, care, la rândul lor, contribuie la mărirea capacității sistemului tampon al hemoglobinei [4,11]. Probabil, la aceasta ar putea contribui și capacitatea substanței cercetate de a accepta o anumită cantitate a ionilor de hidrogen ca urmare a prezenței în structura sa a grupării fosfit.

Tendința de scădere a concentrației calciului ionizat în sânge poate fi cauzată atât de micșorarea gradientului membranar electrochimic [4], cât și de mecanismul acțiunii derivaților izotioureici, care contribuie la stimularea influxului ionilor de calciu în

celulele mușchilor netezi ai vaselor prin mecanisme independente de starea receptorilor membranari [10].

Concluzii:

1. Profeturul, utilizat în condiții de normotensiune arterială, nu provoacă dereglări a echilibrului acido-bazic și electrolic.

2. Utilizarea derivatului alchilzotioureic profetur în hipotensiunea arterială experimentală, micșorează intensitatea scăderii pH, a excesului de baze, a cantității anionului bicarbonat, a pCO_2 și a conținutului total de CO_2 .

Bibliografie

1. Adrogue H.J. et al. *Assessing acid–base disorders*. In: *Kidney International*, 2009, nr. 76(12), p. 1239–1247.
2. Brandi L.S. et al. *Venous-arterial PCO_2 and pH gradients in acutely ill postsurgical patients*. In: *Minerva Anestesiol*, 1995, nr. 61, p. 345–350.
3. Corețchi I. *Inofensivitatea izopropilfosfit-S-izopropilzotiuroniului*. În: *Curierul medical*. Chișinău, 2012, nr. 6(330), p. 16-19.
4. Corwin E.J. et al. *Handbook of Pathophysiology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 784 p.
5. Fish R.E. et al. *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*. Elsevier Inc, 2008, 657 p.
6. Ghicavii V., Corețchi I. *Acțiunea profeturului asupra parametrilor principali ai hemodinamicii sistemice*. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2014, nr. 1(52), p.45.
7. Grossman S.P. *Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States*. Lippincott Williams & Wilkins, 2013, 1648 p.
8. Malatesha G. et al. *Comparison of arterial and venous pH, bicarbonate, PCO_2 and PO_2 in initial emergency department assessment*. *Emerg Med J* 2007;24:569–71.
9. Mercier F.J. et al. *[Spinal anaesthesia for caesarean section: fluid loading, vasopressors and hypotension]*. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2007 Jul-Aug;26(7-8):688-93.
10. Stratu E., Ghicavii V., Todiraș M. *Noi argumente referitoare la mecanismul de acțiune a derivaților izotioureici*. În: *Probleme medico-biologice și fundamentale*, vol.1., Conferința anuală a universității 2000.
11. Tintinalli J.E. et al. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 7e, New York, NY, McGraw-Hill Medical, 2010.
12. Toftgaard M., Rees S.E., Andreassen S. *Evaluation of a method for converting venous values of acid-base and oxygenation status to arterial values*. *Emerg Med J*. 2009 Apr;26(4):268-72.
13. Veeseer M. et al. *Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis*. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 Aug; 56(7):810-6.

PONDEREA UNOR PROFILURI ALE METILĂRII PROMOTORULUI GENEI P15 (LOCUS: CDKN2B) LA PACIENŢII CU CARDIOPATIE ISCHEMICĂ DE ORIGINE ATEROSCLEROTICĂ

Victor Popescu¹ – cercet. şt. superior, dr. şt. biol.,
Diana Manea² – conf. univ., dr. şt. med.,
Cristina Butovscaia¹ – cercet. şt.,
Anastasia Buza¹ – cercet. şt.,

¹Laboratorul de genetică, USMF „Nicolae Testemiţanu”,
²Spitalul Internaţional Medpark
tel. 022 205374, e-mail: victor.popescu@usmf.md

Rezumat

Studiul a avut ca scop stabilirea ponderii unor profiluri ale metilării promotorului genei p15 (*locus CDKN2B*) în celulele sanguine ale pacienţilor cu cardiopatie ischemică de origine aterosclerotică prin amplificarea porţiunilor genice cu ajutorul perechilor de praimer nonmetil-specifici şi metil-specifici (tehnica MSP). Obiectul studiului l-au constituit 35 de pacienţi şi 35 persoane sănătoase. Concluziile: 1) A fost stabilită corespunderea fenotipului cardiopatie ischemică cu metilarea ADN, la nivelul promotorului genei p15 (profilul MM); 2) Celulele analizate UM, au reprezentat un amestec, în care, cele mai multe au conţinut ambele molecule de ADN metilate (MM), iar un număr mai mic de celule au inclus fie ambele molecule de ADN nemetilate (UU), fie o moleculă ADN metilată, iar cealaltă – nemetilată (UM).

Cuvinte-cheie: cardiopatie ischemică, metilarea ADN, gene-candidat, markeri moleculari

Summary. Frequency of some methylation profiles of p15 gene promoter (*locus CDKN2B*) in the blood cells of patients with ischemic cardiomyopathy of atherosclerotic origin

The study has the purpose to assess the frequency of some methylation profiles of p15 gene promoter (*locus CDKN2B*) in blood cells of patients with ischemic cardiomyopathy of atherosclerotic origin by amplification of gene sectors with nonmethyl-specific and methyl-specific primer pairs (MSP technique). Study object: 35 patients and 35 healthy people. Conclusions: 1) It was established the correspondence of the phenotype of ischemic cardiomyopathy with DNA methylation in the p15 gene promoter (MM profile); 2) Investigated UM cells proved to be a mixture with the majority of cells contained both methylated DNA molecules (MM) and a smaller amount of cells included both unmethylated DNA molecules (UU) or one of the two DNA molecules was methylated and the second one was unmethylated (UM).

Key words: ischemic cardiomyopathy, DNA methylation, candidate genes, molecular markers

Резюме. Частоты некоторых профилей метилирования промотора гена p15 (*locus CDKN2B*) в клетках крови у пациентов с ишемической болезнью сердца атеросклеротического происхождения

Целью данного исследования было установление частоты некоторых профилей метилирования промотора гена p15 (*locus CDKN2B*) в клетках крови у пациентов с ишемической болезнью сердца атеросклеротического происхождения посредством амплификации генных участков с помощью нонметил-специфических и метил-специфических пар праймеров (MSP технология). Предметом исследования были 35 пациентов и 35 здоровых людей. Выводы: 1) Была установлена корреляция между фенотипом ишемии сердца и метилированием ДНК промотора гена p15 (профиль MM); 2) Исследованные UM клетки представляли собой смесь в которой большинство клеток содержали оба метилированных ДНК молекул (MM), а меньшее количество клеток – одну метилированную молекулу ДНК и вторую неметилированную (UM).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метилирование ДНК, гены кандидаты, молекулярные маркеры

Introducere. Deşi, în domeniul descifrării mecanismelor patogenetice ale cardiopatiei ischemice şi în tratamentul ei au fost obţinute succese incontestabile, totuşi incidenţa acestei maladii în ţările cu un nivel înalt de dezvoltare continuă să deţină primul loc printre cauzele mortalităţii [1].

Printre factorii care condiţionează instalarea şi progresia cardiopatiei ischemice există, inclusiv, factori de risc nemodificabili (nu depind de schimbările

modului de viaţă a subiectului), de exemplu, constituţia genetică [2]. Totodată, cercetările din ultimii ani în domeniul biologiei moleculare au adus argumente majore în favoarea implicării unor factori epigenetici, de exemplu a metilării ADN în patogeneza cardiopatiei ischemice [3].

In vivo, profilul metilic al ADN-ului, în unele situaţii, este modificabil pe parcursul vieţii, iar în altele – nemodificabil. În afară de aceasta, în dependenţă de

țesut, unul și același situs în ADN poate fi metilat sau nemetilat, la un moment dat [4].

Situsul cromozomial 9p21 este considerat un "hot spot" al diverselor maladii umane, fiind asociat cu riscul înalt al insuficienței cardiace, infarct miocardic, anevrisme ale aortei abdominale, ictusul cerebral, diabetul zaharat de tip 2, dar și alte patologii de etiologie distantă: glaucom, melanom, leucemie, periodontită, boala Alzheimer, endometrioză ș.a. [1, 3].

Genele *p16* și *p15* localizate în situsul cromozomial 9p21, codifică proteine-inhibitoare ale kinazelor ciclin-dependente care, la rândul lor, servesc drept reglatori ai fosforilării proteinei *pRb* [5, 6].

Rezultatele cercetărilor confirmă faptul că în stare nemetilată, la nivelul promotorului, gena *p15* este activă, determinând sinteza intracelulară a CDKN2B. Prin intermediul acestei molecule, gena dată poate contribui la susținerea proliferării celulelor musculare netede ale peretelui vascular și, prin urmare, a formării plăcilor ateromatoase [3]. Unele din aceste celule musculare ale peretelui mediu vascular, în timpul proceselor aterogenetice, pot migra în stratul *intima* al peretelui vascular [7], iar de aici, pot pătrunde în fluxul sanguin [8] și, astfel, pot fi recuperate în timpul recoltării sângelui venos.

În vederea stabilirii markerilor metil-ADN candidați ai evenimentelor acute ale cardiopatiei ischemice, în cercetarea prezentă, am analizat statutul metilic al genei *p15*, în sânge venos, la 35 pacienți cu cardiopatie ischemică. Se poate presupune că variațiile în rata formării sau nivelul proteinelor-inhibitoare ale kinazelor ciclin-dependente, drept rezultat al modificărilor metilării secvenței ADN, corespunzătoare genei *p15*, vor duce la modificări ale funcției de proliferare a elementelor peretelui vascular. Astfel, am putea include sau exclude gena *p15* în/din lista de gene-candidat ale inițierii sau progresiei cardiopatiei ischemice.

Scopul lucrării a fost stabilirea ponderii unor profiluri ale metilării promotorului genei *p15* (locus CDKN2B) în celulele sanguine ale pacienților cu cardiopatie ischemică de origine aterosclerotică.

Material și metode. Obiectul studiului l-au constituit 35 de pacienți (lot de studiu), vârsta medie 57 ani, cu diagnosticul clinic de cardiopatie ischemică, confirmată prin testele specifice instrumentale (ECG, EcoCG și coronarografie), care s-au aflat sub observație în următoarele instituții medicale: Clinica Cardiologică Republicană, Spitalul Clinic Republican, Clinica Spitalului Militar.

Lotul de control, la fel, a fost constituit din 35 de persoane cu vârsta medie 57 ani, fără maladii cardiovasculare, fapt care s-a verificat prin culegerea anamnezei, examinarea clinică și efectuarea ECG.

Metoda de laborator, utilizată în cercetarea dată, a fost evidențierea metilării ADN la nivelul promotorului genei *p15* prin tratarea ADN cu bisulfite de sodiu (conversia citozinei nemetilate în uracil) și amplificarea porțiunilor genice cu ajutorul perechilor de praimer nonmetil-specifici și metil-specifici prin tehnica MSP (*Methylation Specific Polymerase Chain Reaction*).

Componentele mixturii pentru reacția de amplificare în lanț a ADN-ului, conținând uracil:

- apă deionizată sterilă - volum variabil;
- tampon PCR 1× (*Fermentas*) – 5 μl soluție 10×;
- dNTPs câte 0.2 mM/L din fiecare tip – 5 μl soluție 2mM;
- praimer: *p15 U(s)*, *p15 U(as)* - 300 ng fiecare / praimer: *p15 M(s)*, *p15 M(as)*;
- Taq ADN-polimeraza – 1,25 U/50 μl, volum variabil;
- MgCl₂ - 3 mM/L – 6 μl soluție 25 mM;
- Volumul amestecului de mai sus: 40 μl
- ADN modificat prin conversie ≈50 ng, 10 μl ADN soluție 5 ng/μl

Volumul total al amestecului: 50 μl.

Alte metode și accesorii au fost specifice fiecărei etape de lucru, după cum urmează: recoltarea sângelui venos în eprubete cu anticoagulant K3EDTA; extracția ADN genomic uman din sânge cu protocol *Qiagen Blood Mini* [9]; modificarea ADN-ului prin conversia citozinei în uracil cu protocol *Qiagen EpiTect Bisulfite Kit* [10]; amplificarea prin tehnica MSP a ADN-ului conținând uracil, a fost îndeplinită cu *termocycler Crocodile III Appligene*, protocol PCR *Fermentas* și praimer descriși anterior de Herman J. și echipa sa [11] (Tabelul 1).

Tabelul 1

Secvențele praimerilor corespunzători promotorului genei *p15*

Praimer	Secvență
p15U(s)	5'- TGTGATGTGTTTGTATTTGTGGTT- 3'
p15U(as)	5'- CCATACAATAACCAACAACCAA- 3'
p15M(s)	5'- GCGTTCGTATTTGCGGTT -3'
p15M(as)	5'- CGTACAATAACCGAACGACCGA -3'

Analiza produșilor de amplificare a fost efectuată în gel de agaroză *Amresco*, tip I (2,0%) în soluție TBE (1×), marker ADN pentru greutatea moleculară 98 pb și 95 pb; vizualizarea produșilor de amplificare - prin transiluminare (312 nm) și documentarea - prin fotografiere.

Rezultate și discuții. Analiza electroforetică a porțiunilor ADN amplificate, după conversia EpiTect a ADN-ului genomic, din sânge venos, a permis evidențierea epigenotipurilor UU, UM, MM corespunzătoare promotorului genei *p15* (statutul U/M).

Astfel, în lotul martor a lipsit profilul MM-p15 (tabelul 1, figura 1), sugerând faptul că, nefiind inactivată prin metilare, gena p15 a blocat proliferarea celulelor analizate, la toate persoanele sănătoase investigate.

În lotul pacienților cu cardiopatie ischemică, profilul MM dat s-a înregistrat în 14,3% din cazuri (tabelul 1, figura 2), gena p15 susținând proliferarea celulelor peretelui vascular. La cei 5 pacienți (14,3%), toate moleculele de ADN (din specimenul de sânge analizat) s-au dovedit a fi metilate la nivelul promotorului genei p15.

Teoretic, profilul p15-UU, cuprinde cazurile în care gena p15 este activă în toate celulele analizate, blocând proliferarea acestora. În cadrul studiului dat, am regăsit o corespundere fenotipică în loturile analizate. Spre deosebire de rezultatele obținute la persoanele sănătoase, la care profilul p15-UU a fost înregistrat în 17 (48,6%) cazuri, în rândul pacienților cu cardiopatie ischemică, profilul p15-UU a fost identificat în 11 (31,4%) cazuri, adică mai puțin cu 17,2%.

Dacă considerăm faptul că nu doar profilul p15-UU, dar și p15-UM cuprinde subiecții la care gena p15 este activă (cel puțin în unele molecule de ADN din speciemenele analizate, în cazul profilului UM), atunci și această abordare susține ipoteza că gena p15 blochează sau diminuează proliferarea elementelor pereților vaselor sangvine, preponderent la persoanele sănătoase (35/65 versus 30/65, tabelul 2).

Tabelul 2

Distribuția statutului metil-ADN în lotul martor și în lotul de studiu

Profil metil-ADN	Lotul martor (n=35)	Lotul de studiu (n=35)
UU	17 (48,6%)	11 (31,4%)
UM	18 (51,4%)	19 (54,3%)
UU+UM	35	30
	65	
MM	0	5 (14,3%)

Doar în cazul profilului p15-UM, examinat separat de alte profiluri, nu se regăsește corespunderea directă a principiului: gena activă reprezintă preponderent status-ul fenotipic sănătos. Ponderea profilului p15-UM în lotul martor a constituit 51,4%, iar la pacienții cu cardiopatie ischemică – 54,3%. Aici, o explicație ar fi aceea că profilul electroforetic UM obținut de noi, nu reprezintă statutul unei celule în care o moleculă ADN ar fi metilată, iar cealaltă – nu, ci, mai probabil, celulele analizate, au reprezentat un amestec, în care, cele mai multe au conținut ambele molecule de ADN metilate (profilul MM, exercitând

același efect de supresie a activității genei p15), iar un număr mai mic de celule au inclus fie ambele molecule de ADN nemetilate (UU), fie o moleculă ADN metilată, iar cealaltă – nemetilată (UM). Acest număr, relativ mic, de celule (UU și UM), deși cu activitate a genei p15, nu au realizat efectul fenotipic final de a menține proprietățile permissive pentru fluxul sanguin ale arterelor coronariene, la același nivel ca și la persoanele cu statut UU în majoritatea celulelor pereților vaselor sanguine.

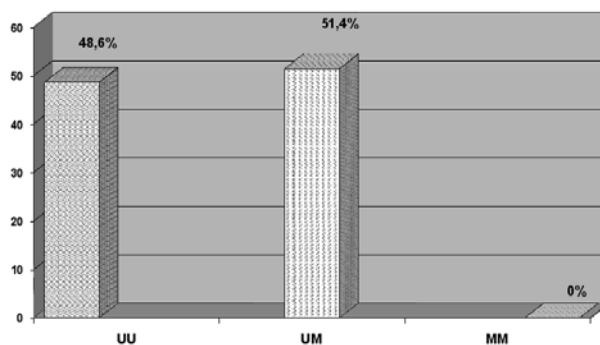


Figura 1. Distribuția profilurilor metil-ADN în lotul martor

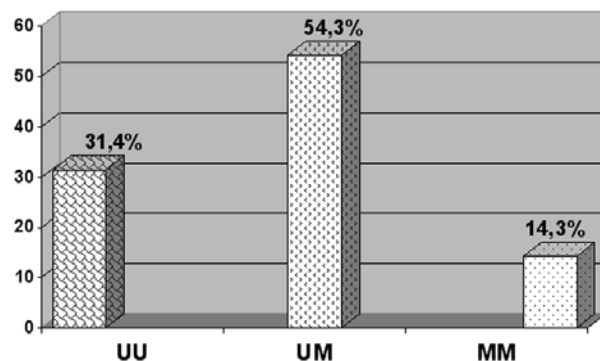


Figura 2. Distribuția profilurilor metil-ADN în lotul pacienților cu cardiopatie ischemică

Pentru a elucida cu exactitate care elemente ale pereților vaselor sangvine, dar și care este numărul celulelor în fiecare subtip UU, UM, MM din pereții arterelor coronariene, atât la persoanele fără cardiopatie ischemică, cât și la pacienții cu această maladie, este necesar de a aplica metode performante de laborator, inclusiv: coronarangiografia, analiza citogenetică, microdisecția țesuturilor și analiza profilului metilic al ADN-ului unei celule, pentru a stabili statutul metilic al fiecărei molecule de ADN ale celulei date, dar și metode alternative de evidențiere a metilării ADN, pe lângă tehnica MSP.

Concluzii:

1. A fost stabilită corespunderea fenotipului cardiopatie ischemică cu metilarea ADN, la nivelul promotorului genei p15 (profilul MM).

2. Celulele analizate UM, au reprezentat un amestec, în care, cele mai multe au conținut ambele

moleculă de ADN metilate (MM), iar un număr mai mic de celule au inclus fie ambele molecule de ADN nemetilate (UU), fie o moleculă ADN metilată, iar cealaltă – nemetilată (UM).

Bibliografie

1. Caproș N. Coronary artery disease. Environmental and genetic factors. – Ch.: SC Profesional Service SRL, 2012. – 244p.

2. Istrati V., Manea D. et al. Corelația unor markeri polimorfi ai genelor enzimei de conversie a angiotensinei I și a receptorilor tip 1 ai angiotensinei 2 cu extinderea procesului aterosclerotic în arterele coronariene. *Bulet. Acad. Șt. a Moldovei. Șt. Med.* 2006, 1:64-69.

3. Congrains A., Kamide K. et al. Genetic variants at the 9p21 locus contribute to atherosclerosis through modulation of ANRIL and CDKN2A/B. *Atherosclerosis*. 2012; 220(2): 449-55.

4. Rakyan V.K., Down T.A. et al. An integrated resource for genome-wide identification and analysis of human tissue-specific differentially methylated regions (tDMRs). *Genome Research* 2008; 18:1518-1529.

5. Hangaishi A., Ogawa S. et al. Inactivation of multiple tumor-suppressor genes involved in negative regulation of the cell cycle, MTS1/p16INK4A/CDKN2, MTS2/p15INK4B, p53, and Rb genes in primary lymphoid malignancies. *Blood* 87: 4949-4958, 1996.

6. Marx S. O., Totary-Jain H. et al. Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation in Restenosis *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:104-111.

7. Lacolley P., Regnault V. et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovascular Research*. 2012, 95, 194–204.

8. Hillebrands J-L., Klatter F.A. et al. Blood-Borne Origin of Neointimal Smooth Muscle Cells in Transplant Arteriosclerosis. *Graft* 2002; 5; 161-163.

9. DNA Blood Mini Kit – Protocol *QIAGEN* (02/2003).

10. EpiTect Bisulfite Kit – Protocol *QIAGEN* (04/2006).

11. Herman J.G., Graff J.R. et al. Methylation-specific PCR: A novel PCR assay for methylation status of CpG islands. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996, 93(18): 9821-9826.

PARTICULARITĂȚILE PARAMETRILOR STRESULUI OXIDATIV ȘI EFECTELE SIMVASTATINEI ÎN FUNCȚIE DE STENTUL UTILIZAT

Carolina Dumanschi – cercetător științific,

Institutul de Cardiologie

tel. 060900009, carolina_dumanschi@yahoo.com

Rezumat

Dezechilibrul dintre stresul oxidativ și mecanismele de apărare antioxidante pot juca un rol central în evoluția aterosclerozei și a complicațiilor sale. Un interes substanțial s-a concentrat asupra beneficiilor proprietăților antioxidante ale statinelor în prevenția cardiovasculară primară și secundară. Am studiat efectele antioxidante ale simvastatinei administrată sistemic cât și local (stent acoperit cu simvastatină). În studiu au fost incluși 120 de pacienți cu angină pectorală stabilă. Pacienții au fost repartizați în trei grupe: I grup - 26,7% (32) au fost cei cu implantarea stentului simplu metalic (BMS), II grup 60,0% (72) cu implantarea stentului farmacologic (DES) și grupul III - 13,3% (16) stent cu eliberare de simvastatină (IRIST). În concluzie tratamentul cu simvastatină administrată sistemic a determinat efectele pleiotrope prin diminuarea nivelului circulant al markerilor prooxidanți și elevarea celor antioxidanți în grupul I și II, iar prin prezența simvastatinei și la nivel local (stent cu eliberare de simvastatină) a amplificat aceste efecte benefice în grupul III.

Cuvinte-cheie: simvastatina, stres oxidativ, angioplastia coronariană

Summary. Oxidative stress parameters and effects of statins depending on the stent used

The imbalance between oxidative stress and antioxidant defense mechanisms may play a central role in the development of atherosclerosis and its complications. A substantial interest has focused on the benefits of statins in antioxidant properties in primary and secondary cardiovascular prevention. We studied the antioxidant effects of simvastatin administered systemically and locally (stent coated with simvastatin). The study included 120 patients with stable angina pectoris. Patients were divided into three groups: I group - 26,7% (32) were those with simple metal stent implantation (BMS), II group 60,0% (72) with pharmacological stent implantation (DES) and group III - 13,3% (16) stent release of simvastatin (IRIST). Prooxidant markers were evaluated: ischemic modified albumin (AIM) and malondialdehyde (DAM); and the antioxidant marker - catalase. In conclusion simvastatin administered systemically determined pleiotropic effects by reducing circulating levels of markers of prooxidant and antioxidant elevation in group I and II, and the presence of simvastatin locally (stent releasing simvastatin) amplified these effects in group III.

Key words: simvastatin, oxidative stress, coronary angioplasty

Резюме. Особенности параметров окислительного стресса и воздействия симвастатина в зависимости от используемого стента

Дисбаланс между окислительным стрессом и механизмов антиоксидантной защиты может играть центральную роль в развитии атеросклероза и его осложнений. Значительный интерес сосредоточился на преимуществах статинов в первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваниях. Мы изучали антиоксидантные эффекты симвастатина системно и локально (стент с покрытием симвастатина). В исследование были включены 120 пациентов со стабильной стенокардией. Пациенты были разделены на три группы: I группа - 26,7% (32) с имплантации металлического стента (BMS), группа II - 60,0% (72) с фармакологическим стентом (DES) и III группа - 13,3% (16) стент с высвобождением симвастатина (IRIST). Прооксидантные маркеры были оценены: модифицированный альбумин (AIM) и малоновый диальдегид (МДА); и антиоксидантный маркер - каталаза. В заключение плеiotропные эффекты симвастатина системно определелись за счет снижения циркулирующих уровней прооксидантных маркеров и увеличение антиоксидантных маркеров в I и II группе, а также наличие симвастатина локально амплифицировала эти эффекты в III группе.

Ключевые слова: симвастатин, окислительный стресс, коронарная ангиопластика

Introducere. Stresul oxidativ este definit printr-o perturbare în echilibrul dintre producția de specii reactive de oxigen (SRO), de asemenea, cunoscut sub numele de radicali liberi și mecanisme de apărare antioxidante [1]. În condiții fiziologice, antioxidantul de apărare este în măsură să protejeze împotriva efectelor nocive ale SRO, dar în condițiile în care fie o creștere a oxidanților, sau o scădere de protecție antioxidantă rezultă la acumularea de radicali liberi, ceea ce duce la deteriorarea celulară și tisulară [2]. SRO sunt orice specie moleculară capabilă să existe independent care conțin una sau mai mulți electroni nepereche într-un orbital atomic [3]. Excesul generării de SRO poate avea consecințe patologice inclusiv deteriorarea acizilor grași polinesaturați din lipidele membranare, proteine, ADN și în cele din urmă moartea celulelor [4,5]. SRO au fost implicate în multe boli, inclusiv neurodegenerative: boala Alzheimer, Parkinson, ateroscleroză, boli inflamatorii, anumite tipuri de cancer, diabet zaharat, cataractă, boli pulmonare, renale, și în procesele de îmbătrânire [8-12]. Dislipidemia este folosită pentru a descrie un grup de condiții în care există niveluri anormale de lipide și lipoproteine din sânge [13].

Efectele pleiotrope ale statinelor implică îmbunătățirea funcției endoteliale, sporind stabilitatea plăcilor aterosclerotice, diminuarea stresului oxidativ, scăderea inflamației, îmbunătățirea rezistenței la insulină, inhibarea răspunsului trombogenic în peretele vascular și împiedică celulele tumorale [6,7]. Mai mult statinele au alte efecte benefice extrahepatice pe sistemul imunitar, sistemul nervos central. Simvastatina posedă efecte antioxidante, proprietăți prin reducerea peroxidării lipidelor și producția SRO. Simvastatina reduce susceptibilitatea la oxidarea lipoproteinelor atât in vitro cât și in vivo adică scade oxidarea LDL [14]. Pentru această clasă aparțin medicamentele: mevastatină și lovastatină, care au fost primele dezvoltate și testate pe oameni; pravastatina

și simvastatina, care pot fi considerate ca derivați ai lovastatinei parentale; și atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina și pitavastatina, care sunt compuși sintetici [15].

Datorită mecanismului principal de acțiune, și anume inhibarea hidroximetil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reductazei, statinele sunt larg utilizate pentru tratamentul dislipidemiilor. Prin inhibarea HMG-CoA reductazei, statinele blochează conversia HMG-CoA în mevalonat, primul pas în biosinteza colesterolului. Ca urmare a administrării statinei, sinteza lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) – colesterolului scade în hepatocite, iar acest lucru reflectă o reducere a nivelului de colesterol din sânge. În plus față de acest sens, statinele s-au dovedit a reduce trigliceridele și crește HDL – C în concentrațiile plasmatice. Luate împreună, efectele compuse ale statinelor pentru reducerea trigliceridelor și LDL-colesterolului, asociat cu creșterea HDL-colesterol, a pus aceste medicamente în arsenalul de agenți cardiovasculari, datorită capacității lor de a contracara hiperlipidemiile, cauza majoră a aterosclerozei, care, la rândul său, este un mecanism patogenetic comun pentru boala coronariană, bolile cerebrovasculare ischemice și vasculare periferice [15,16].

Deși toate statinele împărtășesc același mecanism principal de acțiune, profilul farmacocinetic este desigur de diferit. Toate statinele sunt bine absorbite în intestin atunci când sunt administrate pe cale orală, chiar dacă acestea sunt supuse trecerii primului pas prin ficat cu reducerea biodisponibilității sistemice (5-30%) [15]. Cu excepția simvastatinei și lovastatinei, care sunt pro-medicamente și necesită activare hepatică, alte statine sunt administrate ca b-hidroxiacizi. După administrare, statinele ating concentrația plasmatică maximă, în termen de 0,5-4 ore. În plasmă, statinele sunt cuplate de albumină (43-99%). Atorvastatina și rosuvastatina sunt statinele cu cea mai lungă perioadă de înjumătățire (15-30 și 20,8 ore, respectiv), iar flu-

vastatina, lovastatina, pravastatina și simvastatina au perioada de înjumătățire în jurul 0,5-3 ore [12].

Statinele sunt în general metabolizate de ficat prin izoenzimele 3A4 (atorvastatina, lovastatina și simvastatina) și 2C9 (fluvastatina și rosuvastatina) a sistemului citocrom P-450. Principala cale de eliminare este cu masele fecale, și doar o fracțiune minoră de statine este eliminată prin urină. Principalele efecte adverse ale statinelor sunt hepatotoxicitatea și miopatia. Mialgia este adesea asociată cu utilizarea statinei și este însoțită de creștere semnificativă a creatininazei în plasmă [15]. Rabdomioliza este destul de rară, iar riscul de a dezvolta acest efect secundar al statinelor este corelat cu doza și concentrația plasmatică. Aproximativ 30 de cazuri de insuficiență hepatică gravă și 42 de cazuri de deces din cauza rabdomiolizei asociate cu administrarea statinei au fost raportate la FDA în ultimii 15 ani. Pentru a reduce incidența de hepatotoxicitate și miopatie, statinele nu ar trebui să fie luate cu inhibitori ai CYP3A4, cum ar fi preparatele antifungice, eritromicina, ritonavir și suculele de grapefruit. De asemenea, statinele și fibratiile în asociere trebuie evitate, în special gemfibrozil [16,17].

Scopul: evaluarea efectelor antioxidante ale simvastatinei administrată sistemic cât și local (stent acoperit cu simvastatină).

Material și metode. În studiu au fost incluși 120 de pacienți cu angină pectorală stabilă cu vârsta medie $59 \pm 0,63$ ani (80% bărbați), care au urmat tratament de revascularizare a miocardului prin angioplastie coronariană cu implant de stent și care au primit preparatul hipolipemiant, simvastatina. Pe lângă tratamentul antiischemic individual s-a administrat și aspirină cu clopidogrel (ca și tratament antiplachetar standard). Din numărul total de pacienți incluși în studiu 80% (96) au constituit bărbați și 20% (24) – femei (tabelul 1). 20% (24) de pacienți au constituit cei cu diabet zaharat, 10,0% (12) din pacienți erau cu alterarea toleranței la glucoză și 13,4% (14) erau cu glicemia „a jeun” modificată. Fumători curenți au fost 4,2%(5) pacienți. Nivelul mediu al CT la etapa inițială a fost $4,95 \pm 0,12$ mmol/l; TG $-2,02 \pm 0,14$ mmol/l; HDL-C - $1,89 \pm 0,02$ mmol/l și LDL-C - $3,09 \pm 0,04$ mmol/l (tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristica lotului general de studiu

Indice	Valoare
Vârsta medie, ani (M±m)	$59 \pm 0,63$
Bărbați,% (nr.)	80 (96)
Femei,% (nr.)	20 (24)
DZ ,% (nr.)	20 (24)
Alterarea toleranței la glucoză% (nr.)	10,0 (12)
Glicemia „a jeun” modificată% (nr.)	13,4 (14)
Fumători curenți,% (nr.)	4,2 (5)

IMC, kg/m ² (M±m)	$26,7 \pm 0,23$
CT, mmol/l (M±m)	$4,95 \pm 0,12$
TG, mmol/l (M±m)	$2,02 \pm 0,14$
HDL-C, mmol/l (M±m)	$1,89 \pm 0,02$
LDL-C, mmol/l (M±m)	$2,84 \pm 0,09$

Pacienții au fost repartizați în trei grupe: I grup - 26,7% (32) au fost cei cu implantarea stentului simplu metalic (BMS), II grup 60,0% (72) cu implantarea stentului farmacologic (DES) și grupul III - 13,3% (16) stent cu eliberare de simvastatină (IRIST). S-au evaluat markerii prooxidanți: albumina ischemic modificată (AIM) și dialdehida malonică (DAM); precum și markerul antioxidant – catalaza.

Rezultate. La etapa inițială AIM se prezintă cu un nivel mai ridicat în grupul I și II vs grupul de referință ($427,42 \pm 18,69 \mu\text{M/L}$, $447,28 \pm 12,19 \mu\text{M/L}$ vs $342,0 \pm 4,0 \mu\text{M/L}$) ($p < 0,001$). Grupul III se prezintă cu un nivel al AIM mai jos chiar față de grupul de referință ($329,34 \pm 20,66 \mu\text{M/L}$ vs $342,0 \pm 4,0 \mu\text{M/L}$) ($p > 0,05$). AIM a crescut la etapa post PCI în grupul I fiind $455,41 \pm 23,74 \mu\text{M/L}$, în grupul II - $455,46 \pm 9,6 \mu\text{M/L}$, în grupul III - $393,78 \pm 23,9 \mu\text{M/L}$. O scădere în dinamică până la 6 luni a fost față de inițial în toate grupele ($356,67 \pm 36,14 \mu\text{M/L}$, $354,49 \pm 22,39 \mu\text{M/L}$ îndeosebi în lotul cu implantarea stentului acoperit cu simvastatină la $282,0 \pm 2,16 \mu\text{M/L}$ ($p = 0,06$) (tabelul 2).

DAM (tabelul 3) fiind la fel un marker prooxidant s-a înregistrat cu un nivel mai mic în lotul III față de grupul I și II ($7,67 \pm 2,67 \mu\text{M/L}$ vs $14,81 \pm 2,67 \mu\text{M/L}$, $12,9 \pm 1,47 \mu\text{M/L}$) ($p < 0,05$). Impactul traumatic adus de angioplastie a fost înregistrat prin creșterea DAM în primele 24 ore post PCI în toate trei grupe, cu o creștere mai redusă în grupul III, fiind protejat de simvastatina locală din stent ($11,71 \pm 1,57 \mu\text{M/L}$ vs $20,22 \pm 6,45 \mu\text{M/L}$ și $18,66 \pm 3,07 \mu\text{M/L}$) ($p > 0,05$). Ulterior urmează până la etapa de 6 luni o descreștere față de inițial pentru toate grupe: lotul I la $11,79 \pm 3,1 \mu\text{M/L}$, lotul II la $10,0 \pm 3,9 \mu\text{M/L}$, lotul III la $7,3 \pm 0,9 \mu\text{M/L}$ ($p > 0,05$).

Catalaza, la etapa inițială se prezintă cu un nivel mai ridicat în grupul III statistic semnificativ față de grupul I și II ($25,43 \pm 3,27$ vs $14,6 \pm 1,34 \mu\text{M/L}$, $15,73 \pm 0,92 \mu\text{M/L}$) ($p < 0,05$), dar mai aproape de grupul de referință ($26,06 \pm 0,9 \mu\text{M/L}$). Astfel, în grupul III deja de la etapa post PCI a crescut catalaza statistic semnificativ față de grupul I și II ($27,23 \pm 3,57 \mu\text{M/L}$ vs $17,24 \pm 1,43 \mu\text{M/L}$ și $16,32 \pm 1,04 \mu\text{M/L}$) ($p < 0,05$). Un nivel ridicat al catalazei la 6 luni menținându-se în toate grupele, cel mai elevat fiind în grupul III: în grupul I - $21,92 \pm 1,69 \mu\text{M/L}$, în grupul II - $18,94 \pm 2,29 \mu\text{M/L}$, în grupul III - $29,74 \pm 3,02 \mu\text{M/L}$) ($p < 0,05$) (tabelul 4).

Tabelul 2

*Nivelul albuminei ischemic modificate și evoluția sa la diferite etape.**Lotul de control N= 24 M=342,0 µM/L m= 4,0*

Etape PCI	Lotul I BMS			Lotul II DES			Lot III IRIST			P _{I,II}	P _{I,III}	P _{II,III}
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	19	427,42***	18,69	54	447,28***	12,19	11	329,34	20,66	>0,05	<0,01	<0,001
Post	23	455,41***	23,74	61	455,46***	9,6	13	393,78	23,9	>0,05	>0,05	<0,05
1 lună	27	482,76***	15,91	50	433,83***	11,03	12	348,87	20,97	<0,05	<0,001	<0,01
3 luni	3	373,97	54,66	12	423,0**	26,16	7	344,24	29,38	>0,05	>0,05	=0,06
6 luni	6	356,67	36,14	13	354,49	22,39	6	282,0***	2,16	>0,05	>0,05	<0,01
P _{dpost}	>0,05			>0,05			<0,05					
P _{d11}	=0,05			>0,05			>0,05					
P _{d31}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d61}	>0,05			>0,05			=0,06					

Tabelul 3

*Nivelul dialdehidei malonice și evoluția sa la diferite etape.**Lotul de control N=37 M= 4.26 µM/L m= 0.20*

Etape PCI	Lotul I BMS			Lotul II DES			Lot III IRIST			P _{I,II}	P _{I,III}	P _{II,III}
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	19	14,81***	2,67	54	12,9***	1,47	11	7,67**	2,67	>0,05	<0,05	<0,05
Post	23	20,22***	6,45	61	18,66***	3,07	13	11,71***	1,57	>0,05	>0,05	<0,05
1 lună	26	11,59***	1,58	50	14,55***	2,04	12	10,1**	2,19	>0,05	>0,05	>0,05
3 luni	3	6,76	1,67	12	8,13*	1,74	7	9,1***	1,05	>0,05	>0,05	>0,05
6 luni	6	11,79*	3,1	13	10,0	3,9	7	7,3**	0,9	>0,05	>0,05	>0,05
P _{dpost}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d11}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d31}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d61}	>0,05			>0,05			>0,05					

Tabelul 4

*Nivelul catalazei și evoluția sa la diferite etape.**Lotul de control N= 54 M= 26.061 µM/L m= 0.903*

Etape PCI	Lotul I BMS			Lotul II DES			Lot III IRIST			P _{I,II}	P _{I,III}	P _{II,III}
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	19	14,6***	1,34	54	15,73***	0,92	11	25,43	3,27	>0,05	<0,01	<0,05
Post	23	17,24***	1,43	61	16,32***	1,04	13	27,23	3,57	>0,05	<0,05	<0,05
1 lună	27	16,58***	1,78	50	15,43***	0,9	12	26,58	3,03	>0,05	<0,05	<0,01
3 luni	3	25,25	5,03	12	14,87***	1,92	7	23,10	2,02	>0,05	>0,05	<0,01
6 luni	6	21,92**	1,69	13	18,94**	2,29	7	29,74	3,02	>0,05	<0,05	<0,05
P _{dpost}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d11}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d31}	>0,05			>0,05			>0,05					
P _{d61}	>0,05			>0,05			>0,05					

Concluzie. De remarcat că pacienții cu ateroscleroză coronariană, se prezintă deja la etapa inițială cu alterarea sistemului oxidant printr-un nivel AIM, DAM ridicat și scăzut al catalazei. Totodată nivelele ale acestor markeri mai aproape de nivelul grupului

de referință în grupul III statistic semnificativ, față de grupul I și II a fost posibil datorat faptului că în acest grup erau pacienți preponderent cu leziuni monovasculare (37,5% vs 3,12% și 15,28% cu p<0,05), adică cu un proces aterosclerotic mai puțin pronunțat. Tra-

tamentul cu simvastatină administrată sistemic a determinat efectele pleiotrope prin diminuarea nivelului circulant al markerilor prooxidanți și elevarea celor antioxidanți în grupul I și II, iar prin prezența simvastatinei și la nivel local (stent cu eliberare de simvastatină) a amplificat aceste efecte benefice în grupul III.

Bibliografie

1. Betteridge D.J. What is oxidative stress ? (review). *Metabolism* 2000; 49 : 3-8.
2. Halliwell B. Free radicals, antioxidants & human disease :Curiosity, cause or consequence. *Lancet* 1994; 344: 721-724.
3. Mercure F., Quagliaro L., Ceriello A. Oxidative stress evaluation in Diabetes (review). *Diabetes technology & therapeutics*. 2000; 2 : 4
4. Maytin M., Leopold J., Loscalzo J. Oxidant stress in the vasculature. *Curr Atheroscler Rep* 1999; 1 : 146-156.
5. Kannan K., Jain S.K. Oxidative stress & apoptosis. *Pathophysiology*. 2000; 7 : 153-163.
6. Shah S., Iqbal M., Karam J., Salifu M., Mcfarlane S.I. Oxidative stress, glucose metabolism & the prevention of type 2 diabetes : pathophysiological insights. *Antioxidants & redox signaling*. 2007; 9 (7): 911-929.
7. Young I.S., Woodside J.V. Antioxidants in health & disease. *J Clin Pathol* 2001; 54 : 176- 186.
8. Florence J.A., Yeager B.F. Treatment of type 2 diabetes mellitus. *American Family Physician* 1999; 59 : 10.
9. Mehta J.L., Rasouli N., Sinha A.K., Molavi B. Oxi-

dativ stress in diabetes: A mechanistic overview of its effects on atherogenesis and myocardial dysfunction. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38 : 794–803.

10. Oberley L.W. Free radicals and diabetes. *Free Rad Bio Med* 1988;5:113–124.

11. Eisei N., Hirokazu T. Parameters for measurement of oxidative stress in diabetes mellitus : applicability of ELISA for clinical evaluation. *J Investig Med* 2005; 53 : 167-175.

12. Johansen L.S., Harris A.K., Rychly D., Ergul A. Oxidative stress & the use of antioxidants in diabetes : linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular diabetology* 2005; 4 : 5.

13. Patel J. Dyslipidaemia in diabetes. *BMJ Clinical Evidence* 2006.

14. Vishal T., Bano G., Khajuria V., Parihar A., Gupta S. Pleiotropic effects of statins. *Indian J of Pharmacology* 2005; 37 : 77-85.

15. Shitara Y., Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther* 2006;112:71–105.

16. Bersot T.P. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. In: Laurence LB, editor. *Goodman and Gilman's, the pharmacological basis of therapeutics*. New York, NY: McGraw-Hill; 2011. p. 877–908.

17. Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52C–60C.

EFICACITATEA ANTIHIPERTENSIVĂ A BLOCANTELOR CANALELOR DE CALCIU (LERCANIDIPINĂ VS AMLODIPINĂ) LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC ȘI HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ UȘOARĂ ȘI MODERATĂ

Valeriu Revenco – prof. univ., dr. hab. șt. med., șef catedră,

Marcel Abraș – dr. șt. med., asistent,

Viorica Ochișor – conf. univ., dr. șt. med.,

Georgeta Mihalache – dr. șt. med., asistent,

Catedra de cardiologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 079424200, dr.abrash@gmail.com

Rezumat

A fost evaluată eficacitatea antihipertensivă și toleranța blocanților canalelor de calciu din grupa dihidropiridinelor, lercanidipină și amlodipină la 66 pacienți diagnosticați cu sindrom metabolic și hipertensiune arterială ușoară sau moderată într-un studiu randomizat cu grupe paralele. După o perioadă de o săptămână de spălare (wash-out) a urmat o perioadă de 2 săptămâni de introducere (run-in) în care pacienții au primit placebo și o perioadă de 6 săptămâni de tratament cu lercanidipină 10 mg și amlodipină 5 mg. Aprecierea valorilor tensiunii arteriale a fost efectuată de 8 ori pe zi cu un interval de o oră (9⁰⁰-16⁰⁰) pe fondal de placebo, test acut, a 2-a și a 6-a săptămână de tratament. Deasemenea au fost apreciate reacțiile adverse apărute pe durata monitorizării. În concluzie amlodipina, precum și lercanidipina au redus eficient tensiunea arterială și nu au influențat statistic semnificativ frecvența contracțiilor cardiace. Atât administrarea de lercanidipină, cât și de amlodipină a dus la apariția unui număr nesemnificativ de reacții adverse și a unui număr redus de întreruperi ale tratamentului din cauza reacțiilor adverse.

Cuvinte-cheie: hipertensiune arterială, sindrom metabolic, amlodipină, lercanidipină, reacții adverse

Summary. Antihypertensive efficiency of calcium channels antagonists (lercanidipine and amlodipine) in hypertensive patients with metabolic syndrome

We evaluated the antihypertensive action and assessed the tolerability of lercanidipine with that of amlodipine, a long-acting dihydropyridine calcium antagonist, in 66 patients with metabolic syndrome and hypertension of the first and second degree, in a randomized, parallel trial. After a 1 week wash out period, 2-week placebo run-in period, the patients entered a 6-week treatment period with 10 mg of lercanidipine and 5 mg of amlodipine once a day. The appreciation blood pressure and heart rate was performed 8 times per day with intervals of one hour (9⁰⁰-16⁰⁰) in placebo period, on the 2 day, at 2 and 6 weeks. Also adverse reactions were assessed during the monitoring. In conclusion, the lipophilic dihydropyridine calcium antagonists, lercanidipine and amlodipine efficiently reduced blood pressure and did not have influence the heart rate. Both the administration of lercanidipine and amlodipine were associated with a lower risk of peripheral edema and a lower risk of treatment withdrawal due to adverse events.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, amlodipine, lercanidipine, adverse events

Резюме. Антигипертензивная эффективность антагонистов каналов кальция (лерканидипина и амлодипина) у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

Была изучена эффективность антигипертензивного эффекта и переносимость блокаторов каналов кальция из группы дигидропиридинов, лерканидипина и амлодипина у 66 пациентов с диагнозом метаболический синдром и артериальная гипертензия первой и второй степени в рандомизированном исследовании с параллельными группами. После периода wash-out, длительностью в одну неделю, следовал период длительностью в две недели run-in, в течение которого пациенты получали плацебо, затем период длительностью в шесть недель, в течение которого пациент получал лечение лерканидипином 10 мг и амлодипином 5 мг. Оценка цифр артериального давления производилась восемь раз в день с интервалом в один час (9.00-16.00) на фоне приема плацебо, при остром тесте, на второй и шестой неделях лечения. Одновременно были оценены побочные эффекты, которые появлялись на протяжении наблюдения. В заключение необходимо отметить, что амлодипин и лерканидипин значительно снизили цифры артериального давления, без статистически достоверного увеличения ЧСС. Прием препаратов амлодипин и лерканидипин привело к появлению незначительного числа побочных эффектов, также отмечалось незначительное число пациентов, прервавших лечение из-за появления побочных эффектов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, амлодипин, лерканидипин, побочные реакции

Actualitatea temei. Sindromul metabolic (SM) este caracterizat printr-o constelație de factori de risc (hipertensiunea arterială (HTA), dislipidemia aterogenă, insulinorezistența, hiperglicemia și obezitatea viscerală) și predispun pacienții la dezvoltarea accelerată a aterosclerozei și a BCV [1]. Una dintre cele mai frecvente componente ale SM este HTA [2]. În țările economic dezvoltate HTA afectează 25-35% din populația adultă și 60-70% din populația de peste 70 ani [3,4]. În Republica Moldova peste 30% din populație suferă de HTA [5]. Conform ultimului Ghid privind Managementul Hipertensiunii Arteriale al Societății Europene de Hipertensiune și Societății Europene de Cardiologie, blocanții canalelor de calciu (BCC) sunt remedii de elecție utilizate în HTA pentru categoriile de pacienți: vârstnici, rasă afro-americană, cu sindrom metabolic, diabet zaharat, sarcină, ateroscleroză asimptomatică, hipertrofie ventriculară stângă, angină pectorală, boală arterială periferică [6], eficacitatea lor antihipertensivă înaltă fiind adesea compromisă prin reacțiile adverse, care afectează negativ complianța pacientului la tratamentul indicat. Toleranța, alături de eficacitate și accesibilitate, este una dintre determinantele obligatorii ale complianței la tratament. Astfel, diminuarea incidenței de efecte adverse este însoțită de creșterea ratei de complian-

ță la tratament. Cercetările farmacologice recente au fost direcționate spre elaborarea noilor BCC cu profil de tolerabilitate ameliorat [7]. BCC din grupul dihidropiridinelor au un profil hemodinamic favorabil și sunt agenți antihipertensivi cu o toleranță bună [8].

Lercanidipina este un BCC dihidropiridinic vaso-selectiv de generația a III-a cu efect vasodilatativ sistemic datorat acțiunii inhibitorii la nivelul canalelor de calciu de tip-L ("long-lasting"), situate în membranele celulelor musculare netede vasculare cu contribuție efectivă la cuplarea excitație-contrație [9]. Posedă capacități înalt lipofile care determină o instalare lentă și treptată a efectului și o durată de acțiune mai îndelungată comparativ cu alte dihidropiridine [10]. În studii clinice lercanidipina a fost bine tolerată, a demonstrat o incidență totală de efecte adverse mai redusă (studiile TOLERANCE, ELLE) [11,12], care prezintă rezultatul efectului îndelungat de blocare vasoselectivă a intrării de calciu, fără activare simpatică a tahicardiei reflexe și fără efect inotrop negativ. Eficacitatea a fost evaluată în studii noncomparative (studiile ELYPSE, LAURA etc.) [13,14] și comparative cu alte BCC (COHORT, LEAD) și diferite medicamente antihipertensive [15,16,17]. Rezultatele arată că lercanidipina este cel puțin la fel de eficace ca alte medicamente antihipertensive. Lercanidipina,

statistic între ele la etapa dată, având ca bază parametrul TAS ($p < 0,001$).

Peste 6 săptămâni valorile TAS au continuat să scadă în ambele loturi. Astfel în lotul tratat cu amlodipină a fost observată reducerea TAS de la $146,84 \pm 1,35$ mmHg la $130,9 \pm 1,12$ mmHg, constatându-se o diferență de $-15,94 \pm 1,27$ mmHg ($p < 0,001$). În lotul tratat cu lercanidipină a fost constatată o reducere a TAS de la $143,61 \pm 1,69$ mmHg la $125,3 \pm 1,6$ mmHg cu o diferență de $-18,82 \pm 1,63$ mmHg ($p < 0,001$) (tabelul 1,2,3). De remarcat că la etapa dată loturile nu s-au diferențiat semnificativ statistic între ele conform parametrului TAS ($p > 0,05$).

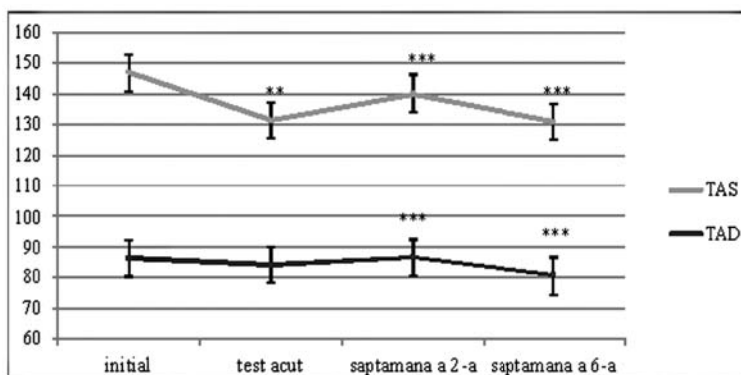
Monitorizarea valorilor medii ale TAD, ca urmare a administrării tratamentului cu amlodipină sau lercanidipină a demonstrat o reducere a TAD la toate etapele.

La etapa inițială ambele loturi nu se diferențiau statistic între ele conform parametrului TAD ($p > 0,05$). În lotul tratat cu amlodipină a fost demonstrată o reducere a TAD în test acut, de la $86,35 \pm 1,24$ mmHg la $84,24 \pm 1,72$ mmHg, diferența constatându-se de $-0,17 \pm 2,86$ ($p > 0,05$). În lotul tratat cu lercanidipină la etapa dată a fost obținută o reducere a TAS de la $86,91 \pm 1,95$ mmHg la $81,4 \pm 1,89$ mmHg, diferența

constatându-se de $-8,85 \pm 1,65$ mmHg ($p < 0,001$). La această etapă, în conformitate cu diferența stabilită în reducerea TAD loturile se diferențiau statistic semnificativ între ele ($p < 0,05$).

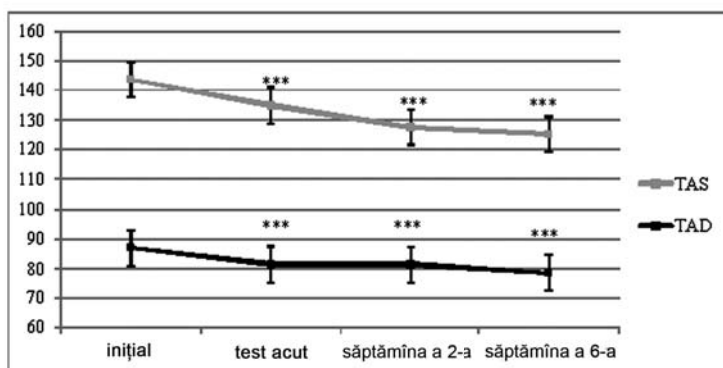
La a 2-a săptămână de tratament s-a observat o reducere a valorilor TAD comparativ cu cele inițiale de la $86,35 \pm 1,24$ mmHg la $86,74 \pm 0,8$ mmHg în lotul tratat cu amlodipină, diferența constatându-se de $-2,84 \pm 0,67$ mmHg ($p < 0,001$) și de la $86,91 \pm 1,95$ mmHg la $81,32 \pm 1,01$ mmHg în lotul tratat cu lercanidipină, diferența constatându-se de $-7,74 \pm 1,0$ mmHg ($p < 0,001$). De asemenea loturile s-au deosebit semnificativ statistic și la etapa dată, având ca bază parametrul TAD ($p < 0,001$).

Peste 6 săptămâni valorile TAD au continuat să scadă în ambele loturi. Astfel în lotul tratat cu amlodipină a fost observată reducerea TAD de la $86,35 \pm 1,24$ mmHg la $80,78 \pm 0,72$ mmHg, constatându-se o diferență de $-6,62 \pm 1,14$ mmHg ($p < 0,001$). În lotul tratat cu lercanidipină a fost constatată o reducere a TAS de la $86,91 \pm 1,95$ mmHg la $78,57 \pm 1,09$ mmHg cu o diferență de $-10,7 \pm 1,68$ mmHg ($p < 0,001$). De remarcat că la etapa dată loturile nu s-au diferențiat semnificativ statistic între ele conform parametrului TAD ($p > 0,05$).



** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ veridicitatea indicilor comparativ cu valorile inițiale

Fig. 2. Dinamica valorilor tensiunii arteriale sistolice și tensiunii arteriale diastolice în urma administrării tratamentului cu amlodipină



*** - $p < 0,001$ veridicitatea indicilor comparativ cu valorile inițiale

Fig. 3. Dinamica valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice și tensiunii arteriale diastolice în urma administrării tratamentului cu lercanidipină

Analizând dinamica valorilor FCC pe toată perioada de monitorizare, nu s-a observat o tendință de creștere a valorilor acestea. Inițial loturile nu se deosebeau semnificativ statistic între ele conform parametrului dat ($p>0,05$).

Astfel în test acut, în lotul tratat cu amlodipină FCC a scăzut de la $71,27\pm 1,32$ c/min. la $68,94\pm 2,29$ c/min., constatându-se o diferență de $0,34\pm 0,91$ c/min. ($p>0,05$). În lotul tratat cu lercanidipină FCC a scăzut de la $73,39\pm 1,83$ c/min. la $73,15\pm 1,96$ c/min., diferența fiind de $-0,24\pm 0,04$ c/min. ($p>0,05$).

La a 2-a săptămână de tratament, în lotul tratat cu amlodipină FCC a crescut de la $71,27\pm 1,32$ c/min. la $71,54\pm 1,37$ c/min., constatându-se o diferență de $0,27\pm 0,03$ c/min. ($p>0,05$). În lotul tratat cu lercanidipină la etapa dată a tratamentului s-a constatat o creștere a valorilor FCC de la $73,39\pm 1,83$ c/min. la $73,74\pm 1,4$ c/min., diferența fiind de $0,35\pm 0,07$ c/min. ($p>0,05$).

La săptămâna a 6-a de tratament a avut loc o creștere a valorilor FCC în ambele loturi. Astfel în lotul tratat cu amlodipină valorile FCC au crescut de la $71,27\pm 1,32$ c/min. la $71,7\pm 1,03$ c/min., diferența a fost de $0,38\pm 0,07$ c/min. ($p>0,01$), iar în lotul tratat cu lercanidipină FCC a scăzut de la $73,39\pm 1,83$ c/min. la $73,7\pm 1,5$ c/min., diferența fiind de $0,32\pm 0,06$ c/min. ($p>0,05$). De remarcat că pe toată durata studiului loturile nu s-au deosebit semnificativ statistic între ele în baza parametrului FCC ($p>0,05$).

Prezența reacțiilor adverse pe toată durata tratamentului cu lercanidipină a fost menționată la 3 pacienți (11,1%) comparativ cu 10 pacienți (29,4%) în lotul pacienților tratați cu amlodipină. Reacțiile adverse au apărut la pacienții ambelor loturi la 15-30 zile de tratament, excepție fiind una dintre reacțiile adverse, apărute în prima săptămână de tratament. Reacțiile adverse menționate au fost: edeme gambiene - 2 persoane (7,4%) în lotul pacienților tratați cu lercanidipină vs. 6 pacienți (17,6%) în lotul cu amlodipină ($p<0,001$), cefalee - 1 pacient (3,7%) în lotul cu lercanidipină și 3 pacienți (8,8%) în lotul cu amlodipină ($p<0,05$). Trebuie menționată apariția hiperemiei feței în prima săptămână de tratament la 1 pacient (2,9%) în lotul celor tratați cu amlodipină.

Au întrerupt administrarea tratamentului din cauza reacțiilor adverse 3 pacienți din lotul cu amlodipină (8,8%) și 1 pacient din lotul cu lercanidipină (3,7%). Totodată, au încălcat protocolul studiului, administrând alte medicamente decât cele permise, 3 pacienți (8,8%) din lotul cu amlodipină și 2 pacienți (7,4%) din lotul tratat cu lercanidipină. Nu s-au prezentat la una dintre vizite din motive personale 2 pacienți (5,8%) din lotul cu amlodipină și 2 pacienți (7,4%) din lotul cu lercanidipină. Loturile de studiu

nu s-au deosebit semnificativ statistic conform parametrilor dați ($p>0,05$).

Discuții. În studiul nostru, este demonstrat că blocantele canalelor de calciu amlodipină și lercanidipină scad valorile TAS și TAD la pacienții cu SM și HTA ușoară și moderată.

Pentru ambele loturi de pacienți, la etapa efectuării testului acut, valorile medii ale TAS s-au diminuat cu $-6,92\pm 1,46$ mmHg ($p<0,01$) în lotul tratat cu amlodipină și cu $11,43\pm 1,05$ mmHg ($p<0,001$) în lotul tratat cu lercanidipină față de cele inițiale. Peste 2 săptămâni de tratament valorile medii ale TAS au diminuat față de cele inițiale cu $-8,61\pm 0,82$ mmHg ($p<0,001$) în lotul tratat cu amlodipină și cu $-16,81\pm 1,78$ mmHg ($p<0,001$) în lotul tratat cu lercanidipină. Peste 6 săptămâni de tratament valorile medii ale TAS au scăzut față de cele inițiale cu $-15,94\pm 1,27$ mmHg ($p<0,001$) în lotul tratat cu amlodipină și cu $-18,82\pm 1,63$ mmHg ($p<0,001$) în lotul tratat cu lercanidipină. Analizând rezultatele monitorizării valorilor TAD la diferite etape de tratament, s-a constatat că pentru loturile tratate cu amlodipină și lercanidipină, la etapa efectuării testului acut, valorile medii ale TAD au diminuat comparativ cu cele inițiale cu $-0,17\pm 2,86$ mmHg ($p>0,05$) și $-8,85\pm 1,65$ mmHg ($p<0,001$) respectiv. Peste 2 săptămâni de tratament valorile medii ale TAD au diminuat față de cele inițiale în lotul tratat cu amlodipină și lercanidipină cu $-2,84\pm 0,67$ mmHg ($p<0,001$) și $-7,74\pm 1,0$ mmHg ($p<0,001$) respectiv. Peste 6 săptămâni de tratament valorile medii ale TAD au scăzut față de cele inițiale în lotul tratat cu amlodipină și lercanidipină cu $-6,62\pm 1,14$ mmHg ($p<0,001$) și $10,7\pm 1,68$ mmHg ($p<0,001$) respectiv.

În studiul nostru, analizând rezultatele monitorizării FCC la diferite etape, s-a constatat că pentru pacienții lotului cu amlodipină și lercanidipină valoarea FCC la etapa testului acut s-a modificat cu $-0,34\pm 0,91$ c/min. ($p>0,05$) și $-0,24\pm 0,04$ c/min. ($p>0,05$), respectiv, față de inițial. Peste 2 săptămâni de tratament valoarea medie a FCC a crescut cu $0,27\pm 0,03$ c/min. ($p<0,05$) în lotul tratat cu amlodipină și cu $0,35\pm 0,07$ c/min. ($p>0,05$) în lotul tratat cu lercanidipină. La a 6-a săptămână de tratament valoarea medie a FCC s-a majorat față de cea inițială cu $0,38\pm 0,07$ c/min. ($p>0,05$) în lotul tratat cu amlodipină și cu $0,32\pm 0,06$ c/min. ($p>0,05$) în lotul tratat cu lercanidipină.

În contextul administrării tratamentului antihipertensiv cu blocantele canalelor de calciu (amlodipină 5 mg/24 ore și lercanidipină 10 mg/24 ore) sunt de remarcat unele studii clinice, efectuate pe parcursul anilor.

Astfel de dovezi au fost prezentate de studiul ELYPSE, unde s-a studiat eficacitatea antihipertensivă a lercanidipinei 10 mg/24 ore timp de 3 luni, au

fost înrolați 9059 pacienți cu vârsta de 63 ± 11 ani, cu HTA gradul I sau II și o gamă de factori suplimentari de risc, cum ar fi obezitatea, hipercolesterolemia, tabagismul și diabetul zaharat. Reduceri semnificative ale TAS și TAD, indiferent de ansamblul de factori de risc, au fost atinse la 1 lună ($13,5 \pm 11,5$ și $9,4 \pm 7,7$ mmHg $p < 0,001$), cu scăderi ușoare suplimentare la 2 luni ($5,2 \pm 3,9$ and $3,1 \pm 2,1$ mmHg), menținute la 3 luni. Deasemenea a avut loc o variație a FCC de la $75,8 \pm 8,4$ c/min în prima lună la $75,2 \pm 8,2$ c/min la a 3-a lună comparativ cu valorile inițiale ($77,3 \pm 9,3$ c/min) [13].

Studiul LAURA a fost urmărită eficacitatea și tolerabilitatea lercanidipinei în funcție de nivelul de risc cardiovascular într-un eșantion larg de populație hipertensivă. 3175 de pacienți cu HTA esențială ușoară și moderată, tratată sau netratată, cu diferite profiluri de risc cardiovascular global (mic, moderat, înalt, foarte înalt), în vârstă de 63 ± 10 ani, au administrat lercanidipină (10 mg/zi într-o singură priză, titrată până la 20 mg/zi) timp de 6 luni. Astfel valorile medii ale TAS și TAD au scăzut în lotul cu un risc scăzut cu $18,5 \pm 3,3$ și $13,8 \pm 2,3$ mmHg respectiv, în lotul cu un risc mediu cu $23 \pm 3,9$ și $15,2 \pm 2,7$ mmHg respectiv, în lotul cu risc crescut cu $24,4 \pm 4,0$ și $16,1 \pm 3,1$ mmHg și în lotul cu risc foarte mare cu $27,4 \pm 4,2$ și $17,4 \pm 3,2$ mmHg respectiv [14].

Studiul ELLE a urmărit efectul antihipertensiv la persoanele în vârstă. La finele studiului după 24 săptămâni, au fost obținute reduceri ale TAS cu $26,89 \pm 13,1$ mmHg, a TAD cu $18,39 \pm 7,6$ mmHg [12].

În studiul COHORT, au fost incluși 828 pacienți hipertensivi în vârstă de ≥ 60 ani, cu TA sistolică 160-210 mmHg și/sau TA diastolică 96-115 mmHg după o perioadă de 14 zile fără remediu antihipertensiv, a fost analizată eficacitatea antihipertensivă a lercanidipinei 10-20 mg/zi și amlodipinei 5-10 mg/zi. După 6 luni de tratament TAS și TAD în repaus a fost redusă semnificativ ($p < 0,01$) de lercanidipină (reducerea valorilor comparativ cu inițial: $29,6 \pm 0,7 / 14,3 \pm 0,4$ mmHg), amlodipină ($29,7 \pm 1,1 / 14,5 \pm 0,6$ mmHg) [16].

Într-un studiu randomizat, dublu-orb pe 277 pacienți cu HTA, DZ, și microalbuminurie, lercanidipină (10–20 mg / zi în 9-12 luni) a redus tensiunea arterială și rata excreției albuminei producând un rezultat similar ca ramipril 5-10 mg / zi. A fost redusă TAS și TAD în lotul cu lercanidipină cu $-14,8 \pm 17,8$ mmHg și $-11,9 \pm 8,5$ mmHg respectiv, și în lotul cu ramipril au fost micșorate valorile TAS și TAD cu $-16,2 \pm 16,1$ mmHg și $-12,7 \pm 7,8$ mmHg respectiv [19].

Eficacitatea antihipertensivă a lercanidipinei a fost analizată în studiul LEAD, unde au fost înrolați 250 pacienți cu HTA gr. I și II. Pacienții au administrat tratament cu lercanidipină 10 mg/24 ore pe durata

a 4 săptămâni ulterior cei care nu au răspuns la tratare doza a fost dublată La a 4-a săptămână de tratament valorile medii ale TAS au scăzut de la $154,7 \pm 11,4$ la $142,4 \pm 13,6$ și a TAD de la $98,7 \pm 3,4$ la $88,0 \pm 8,0$ [17].

Atât amlodipina, cât și lercanidipina au scăzut valorile TA comparativ cu valorile inițiale și nu au fost observate careva diferențe semnificative statistic între loturi într-un studiu de 8 săptămâni. Valorile medii schimbate ale TAS a fost $-22,4 \pm 1,6$ pentru lercanidipină versus $-24,6 \pm 1,7$ pentru amlodipină; media schimbărilor pentru TAD a fost $-10,7 \pm 1,1$ pentru lercanidipină versus $-13,3 \pm 1,2$ pentru amlodipină [19]. Pedrinelli et al. ne menționează în studiul lor despre o reducere a valorilor medii ale TAS și TAD de la 146 ± 16 mmHg / 93 ± 13 mmHg la 138 ± 9 mmHg / 86 ± 9 mmHg în lotul cu lercanidipină și de la 148 ± 17 mmHg / 95 ± 11 mmHg la 137 ± 13 mmHg / 84 ± 9 mmHg în lotul cu amlodipină datele deosebinduse comparativ cu inițial semnificativ statistic ($p < 0,001$) [21].

Într-un studiu simplu-orb în Spania pe 105 pacienți care au primit tab. amlodipină (5-10 mg pe zi) timp de 8 săptămâni urmată de monitorizarea ambulatorie a TA pe durata a 24 de ore după ultima doză. Reducerea globală în timpul zilei și nopții a TAS și TAD comparativ cu valoarea inițială a fost $16,1 \pm 14,3 / 7,4 \pm 10,0$ mmHg [22]. Un alt studiu pe perioada a 3 luni a demonstrat că amlodipina 5 mg coboară TAS cu 27 mmHg adică de la $152,8 \pm 13,8$ mmHg la $125,3$ mmHg și TAD cu aproximativ 19 mmHg de la $94,5 \pm 3,1$ la $75,5 \pm 6,7$ mmHg [23]. Într-un studiu clinic, amlodipina 5 mg administrată în monoterapie pe durata a 12 luni a coborât valorile TAS și TAD cu $-26,7 \pm 15,3$ mmHg și $-14,6 \pm 10,2$ mmHg respectiv (valorile inițiale fiind de $162,5 / 95,3$ mmHg). Totodată în acest articol este menționat că valorile FCC au scăzut cu $-2,0 \pm 7,1$ c/min (inițial fiind $77,3 \pm 9,3$ c/min) [24]. Zhao et al. ne prezintă în studiul lor micșorări ale valorilor TAS pe fondalul tratamentului cu amlodipină 5 mg de la $149,32 \pm 13,21$ mmHg la $134,33 \pm 11,65$ mmHg diferența fiind de $-14,98 \pm 14,62$ mmHg ($p < 0,001$) și a TAD de la $98,61 \pm 3,54$ mmHg la $88,81 \pm 8,45$ mmHg diferența fiind de $-9,79 \pm 8,00$ mmHg ($p < 0,001$). FCC a variat de la $74,26 \pm 8,26$ c/min la $73,18 \pm 7,05$ c/min ($p > 0,05$) [25]. În studiul CAMLOT valorile TA au scăzut de la $129 / 78$ mmHg cu $4,9 / 2,4$ mmHg pe fondalul tratamentului cu amlodipină pe durata la 1 lună [26].

Aici vreau să menționez că diferența reducerilor valorilor tensionale din studiul nostru cu cele obținute în alte studii sunt cauză a valorilor medii inițiale ale TA care în alte studii au fost mai mari. Dar și în studiul nostru cât și în alte studii similare au fost atinse aceleași ținte ale valorilor TA cu tratamentul dat.

În multe studii clinice a fost minuțios studiată și analizată siguranța clinică și particularitățile efectelor adverse ale amlodipinei și lercanidipinei care a demonstrat o tolerabilitate bună, atât în monoterapie, cât și în tratament combinat. În urma tratamentului cu Lercanidipina s-a înregistrat o frecvență joasă a reacțiilor adverse, majoritatea fiind ușoare și tranzitorii. În urma tratamentului cu amlodipina s-au înregistrat un procentaj mai mare de reacții adverse comparativ cu lercanidipina. Doar un număr mic de cazuri de reacții adverse au condus la sistarea tratamentului. Astfel, datele literaturii indică sistarea tratamentului ca rezultat al reacțiilor adverse la lercanidipină în proporție de la <1% (studiul ELYPSE) la 3,8% [13,16,27] și la amlodipină în proporție de la 6,1% (studiul TOLERANCE) [11] la 9,9% [28].

Astfel, în studiul nostru rata pacienților ce au suspendat tratamentul, ca urmare a reacțiilor adverse a fost de 8,8% pacienți în lotul cu amlodipină și de 3,7% în lotul cu lercanidipină ceea ce coincide cu datele actuale ale literaturii și confirmă siguranța și tolerabilitatea înaltă a preparatului.

Rezultatele cercetării actuale au arătat la pacienții cu SM și HTA, în urma administrării tratamentului cu lercanidipină sau amlodipină, următoarele reacții adverse: edeme gambiene – 2 pacienți (7,4%) în lotul tratat cu lercanidipină vs. 6 pacienți (17,6%) în lotul tratat cu amlodipină ($p < 0,001$), cefalee – 1 pacient (3,7%) în lotul tratat cu lercanidipină și 3 pacienți (8,8%) în lotul tratat cu amlodipină ($p < 0,05$). De menționat apariția hiperemiei feței la 1 pacient (2,9%) în lotul tratat cu amlodipină, în prima săptămână de tratament. În studii clinice lercanidipina și amlodipina au fost bine tolerate [14,25].

Studiile pe lercanidipină ne indică o incidență globală a evenimentelor adverse de la 6,5% la 11,8%, dintre care cele mai frecvente au fost edemul gleznelor de la 0,6% până la 9,3% (numai studiul TOLERANCE ne indică o incidență de 39,7% de edeme periferice), cefaleea de la 2,9% până la 5,6%, înroșirea feței (1,1% până la 2,0%) [7,14,16].

Studiile pe amlodipină ne indică o incidență globală a evenimentelor adverse de la 29,2% la 57%, dintre care cele mai frecvente au fost edeme periferice de la 6,4%-33,3% (numai în studiul TOLERANCE a fost menționată edeme periferice la 57,1% din pacienți), cefalee de la 2,5 la 8,4%, palpitații de la 1,5% la 6%, hiperemia feței de la 2,5% la 8% [20,16,28]. Aceste date confirmă o eficacitate și tolerabilitate bună în practica clinică de zi cu zi [13].

Rezultatele studiului nostru în contextul frecvenței reacțiilor adverse se prezintă similar cu datele actuale ale literaturii.

Concluzii:

1. Amlodipina, precum și lercanidipina au redus eficient tensiunea arterială și nu influențează statistic semnificativ frecvența contracțiilor cardiace.

2. Atât administrarea de lercanidipină 10 mg/24 ore, cât și de amlodipină 5 mg/24 ore timp de 6 săptămâni a dus la apariția unui număr nesemnificativ de reacții adverse și a unui număr redus de întreruperi ale tratamentului din cauza reacțiilor adverse.

Bibliografie

1. Rebecca Hutcheson and Petra Rocic. The Metabolic Syndrome, Oxidative Stress, Environment, and Cardiovascular Disease: The Great Exploration. *Experimental Diabetes Research* Volume 2012, Article ID 271028, 13 pages.
2. Redon J. et al. Mechanisms of hipertension in the cardiometabolic syndrome. În: *Journal of Hypertension*, 2009, nr. 27, p. 441-451.
3. Revenco V. și al. Aspecte clinico-hemodinamice și modificări ale spectrului glucidic la pacienții cu sindrom metabolic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2008, vol. 2 (16), p. 120-126.
4. Bell D. Hypertension and Diabetes-A Toxic Combination. În: *Endocrine Practice*. 2008, vol. 14, nr 8, p. 1031-1039.
5. Popovici M., Ivanov V., Rudi V. și al. Prevalența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova. *Curierul Medical* 2005 vol 4 p.5-10.
6. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013: 1-72.
7. Claudio Borghi. Lercanidipine in hypertension. *Vascular Health and Risk Management* 2005:1(3) 173-182.
8. Sripal B., Sanobar P. and Messerli. F.H. Long-Acting Calcium Antagonists in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine*. 2009; 122: 356-365.
9. Menno T. Pruijm et al. Patient adherence and the choice of antihypertensive drugs: focus on lercanidipine. *Vascular Health and Risk Management* 2008:4(6) 1159-1166.
10. Chia Y. C. et al. Efficacy and tolerability of lercanidipine in mild to moderate hypertension among Asians of different ethnic groups. *Singapore Med J* 2009; 50(5) : 500.
11. Barrios V. et al. Tolerability of High Doses of Lercanidipine versus High Doses of Other Dihydropyridines in Daily Clinical Practice: The TOLERANCE Study. *Cardiovascular Therapeutics* 26 (2008) 2-9.
12. Cherubini A., et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the Elderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2003;37:203-212.
13. Barrios V., et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. *The*

ELYPSE Study: Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. *Blood Press.* 2002;11(2):95-100.

14. Barrios V., et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA study. *Int. J. Clin. Pract.* 2006;60:1364-1370.

15. Agrawal R., Marx A., Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J. Hypertens.* 2006;24:185-192.

16. Leonetti G., Magnani B., Pessina A.C. for the COHORT Study Group: Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am. J. Hypertens.* 2002;15:932-940.

17. Romito R., et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) study. *J. Clin. Hypertens.* 2003;5:249-253.

18. Alberti K.G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome - a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. În: *Circulation*, 2009, nr. 120, p. 1640-1645.

19. Dalla Vestra M., et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes. Nutr. Metab.* 2004;17(5):259-266.

20. Per Lund-Johansen et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated

with lercanidipine or amlodipine. *Journal of Hypertension*, 2003,21:1003-1010.

21. Pedrinelli R., et al. 2003. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J Hypertens*, 21:1969-73.

22. Ongtengco I. et al. Persistence of the antihypertensive efficacy of amlodipine and nifedipine GITS after two 'missed doses': a randomised, double-blind comparative trial in Asian patients. *Journal of Human Hypertension* (2002) 16, 805-813.

23. Rienzo M. et al. Combination of Amlodipine and Enalapril in Hypertensive Patients with Coronary Disease. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(3): 173-179.

24. Zamorano J. et al. Amlodipine Reduces Predicted Risk of Coronary Heart Disease in High-Risk Patients with Hypertension in Spain (The CORONARIA Study). *Journal of International Medical Research* 2008 36: 1399.

25. Zhao et al. Azelnidipine and Amlodipine: A Comparison of Their Effects and Safety in a Randomized Double-Blinded Clinical Trial in Chinese Essential Hypertensive Patients. *Clinical and Experimental Hypertension*, 32(6): 372-376, (2010).

26. Nissen S.E. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-2225.

27. Makarounas-Kirchmann K. et al. Results of a Meta-Analysis Comparing the Tolerability of Lercanidipine and Other Dihydropyridine Calcium Channel Blockers. *Clinical Therapeutics/Volume 31, Number 8, 2009: 1652-1663.*

28. Goda A. et al. Tolerability of lercanidipine compared to amlodipine in mild to moderate hypertension treatment. *JHypertension*; 28 supplementA: e 470, 2010.

EVALUAREA FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CORONARIENI CU PREDIABET ȘI DIABET ZAHARAT

Ana Popa – medic rezident, anul III,

Marina Domenti – medic rezident, anul III,

Natalia Caproș – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Departamentul Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice, Clinica Medicală nr.1,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. +37369683135, marinadomenti@yahoo.com

Rezumat

Diabetul zaharat, dislipidemia și obezitatea constituie factori de risc cu impact major asupra morbidității și mortalității cardiovasculare, ce se asociază cu costuri medicale și economice enorme. Cu scopul evaluării factorilor de risc convenționali la pacienții coronarieni cu prediabet și diabet zaharat a fost efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de 82 pacienți cu cardiopatie ischemică asociată cu tulburări ale metabolismului glucidic internați în IMSP SCM „Sfânta Treime”, cu vârsta cuprinsă între 40 și 78 de ani. Conform rezultatelor studiului, pacienții cu cardiopatie ischemică și dereglări ale metabolismului glucidic prezintă o incidență crescută a obezității și a dislipidemiei. În concluzie, controlul riguros al dislipidemiei și obezității poate duce la ameliorarea prognosticului cardiovascular la acești pacienți.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat, cardiopatie ischemică, factori de risc

Abstract. Assessment of cardiovascular risk factors in coronary patients with prediabetes and diabetes mellitus

Diabetes mellitus, dyslipidemia and obesity are risk factors with major impact on cardiovascular morbidity and mortality associated with enormous medical and economic costs. The aim of the study was: to evaluate conventional risk factors in coronary patients with prediabetes and diabetes mellitus. The retrospective study group included 82 patients with coronary heart disease associated with carbohydrate metabolism disorders, hospitalized in the Municipal Hospital „Saint Trinity”, aged between 40 and 78 years old. The results showed that patients with coronary heart disease and disorders of carbohydrate metabolism have an increased incidence of obesity and dyslipidemia. In conclusion, dyslipidemia and obesity rigorous control may lead to improved cardiovascular prognosis in these patients.

Key words: diabetes mellitus, ischemic heart disease, risk factors

Резюме. Оценка сердечно-сосудистых факторов риска у больных ишемической болезнью с предиабетом и диабетом

Сахарный диабет, дислипидемия и ожирение являются важнейшими факторами риска, связанные с воздействием на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, с огромными экономическими и медицинскими затратами. С целью оценки традиционных факторов риска у больных ишемической болезнью с предиабетом и диабетом, было проведено ретроспективное исследование на группе из 82 пациентов с ишемической болезнью сердца, в сочетании с нарушениями углеводного обмена, госпитализированных в Городской Больнице „Св. Троица”, в возрасте от 40 до 78 лет. Результаты исследования показали, что у пациентов с ишемической болезнью сердца и нарушением углеводного обмена наиболее встречаемые факторами риска являются ожирение и дислипидемия. В заключение, строгий контроль дислипидемии и ожирения может привести к улучшению сердечно-сосудистой прогноза у этих больных.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, факторы риска

Introducere. Pacienții cu diabet zaharat au o rată de 2-3 ori mai mare de cardiopatie ischemică, un risc de 4 ori mai mare de a deceda de infarct miocardic acut și un risc de 2 ori mai mare de morbiditate miocardică comparativ cu persoanele non-diabetice. Persoanele cu glicemia bazală alterată au un risc similar ca și pacienții cu diabet zaharat [2].

Scopul studiului a constat în evaluarea factorilor de risc cardiovasculari la pacienții coronarieni cu prediabet și diabet zaharat.

Material și metode. Prezentul studiu a inclus 82 de pacienți cu cardiopatie ischemică (CPI) cu vârstă cuprinsă între 40 și 78 de ani, care au fost spitalizați în IMSP SCM „Sfânta Treime” în perioada 2007-2011. Studiul a fost retrospectiv tip caz control. Pacienții au fost împărțiți în 3 loturi: lotul A - martor a cuprins un număr de 48 de pacienți cu CPI fără tulburări ale metabolismului glucidic, cu vârsta cuprinsă între 40 și 76 de ani, dintre care 18 femei și 28 bărbați. Lotul B – caz a inclus un număr de 16 pacienți cu CPI și toleranță alterată la glucoză, cu vârsta cuprinsă între 53 și 78 de ani, dintre care 9 bărbați și 7 femei. Lotul C – caz a inclus un număr de 18 pacienți cu CPI și diabet zaharat confirmat, cu vârsta cuprinsă între 51 și 70 de ani, dintre care 6 femei și 12 bărbați. Criteriul de includere în studiu a fost diagnosticul clinic de angină pectorală stabilă, apreciat în conformitate cu recomandările Societății Europene de Cardiologie și cu Protocolul clinic național de Angină pectorală stabilă, 2011. Pacienții au fost examinați în conformitate cu cerințele și recomandările Protocolului clinic național de Angină pectorală stabilă (2011), care a inclus ancheta cu date personale și demografice, evidențierea factorilor de risc CV: hipertensiune arterială (HTA),

diabet zaharat, obezitate, tabagism, dislipidemie, perioada de menopauză la femei etc.; anamneșticul erodocolateral agravat (patologie cardiovasculară la rude de gradul I, inclusiv decese premature (bărbați ≤ 50 de ani, femei ≤ 65 de ani) și afectare coronariană (infarct miocardic, angină pectorală, proceduri de revascularizare); datele hemodinamice la internare (frecvența cardiacă, tensiunea arterială, manifestările de insuficiență cardiacă); rezultatele analizelor de laborator (hemoglobina, transaminazele hepatice, lipidograma, glicemia, enzimele cardiace); particularitățile examinărilor instrumentale – electrocardiograma și ecocardiograma. Pentru analiza statistică a datelor, a fost creată o bază de date în Microsoft Excel, care a fost interpretată utilizând programul statistic Statistical Package For Social Science.

Rezultate. Din numărul total de 82 de pacienți, în lotul A – martor au fost incluși 48 de bolnavi (58,5%), cu vârsta medie de $58,8 \pm 5,3$ ani; în lotul B – caz s-au inclus 16 pacienți (19,5%), cu vârsta medie de $64,4 \pm 4,3$ ani; lotul C – caz a inclus 18 pacienți (22%), cu vârsta medie de $59,7 \pm 6,2$ ani, ceea ce relevă predominarea pacienților cu CPI fără tulburări ale metabolismului glucidic (Figura 1).

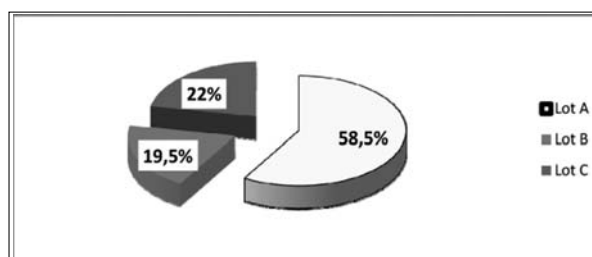


Figura 1: Repartizarea pacienților cu CPI în funcție de prezența sau lipsa tulburărilor de metabolism glucidic

Cel mai frecvent factor de risc cardiovascular întâlnit în peste 80% pacienți din toate grupurile a fost HTA. Alt factor de risc studiat a fost obezitatea. Rata acestuia a fost mai mare la pacienții cu CPI și diabet zaharat – 72,2% (IMC mediu la acești bolnavi constituind 33,36 kg/m²), pe când în loturile A și B s-a întâlnit cu o frecvență de 43,75% (IMC mediu în lotul A a constituit 29,43 kg/m² ce corespunde gradului de supraponderalitate, iar în grupul B – 30,08 kg/m²) (Figura 2).

Studiul a relevat variații semnificative ale profilului glicemic și lipidic în dependență de lotul de pacienți. Astfel s-a constatat valori mai mari ale glicemiei în grupul pacienților cu diabet zaharat, glicemia medie fiind de 9,5±2,3 mmol/l, comparativ cu loturile A și B unde valorile medii ale glicemiei au fost de 4,5±3,5 mmol/l și, respectiv, 5,3±2,9 mmol/l.

Dislipidemia, la fel, a fost mai frecvent depistată la pacienții din lotul C, cu o rată de 77,78%, la cei din lotul B - frecvența dislipidemiei a constituit - 56,25%, iar în lotul A - 54,2%. În cadrul studierii lipidogramei, au avut semnificație valorile trigliceridelor și colesterolului total. Astfel, valorile trigliceridelor au fost normale în grupurile A și B constituind în mediu 1,52±0,3 mmol/l și, respectiv - 1,69±0,4 mmol/l și au depășit limitele normei în grupul pacienților cu CPI și DZ (2,26±0,5 mmol/l). Colesterolul total a înregistrat valori mai mari în grupul C (5,56±1,4 mmol/l) comparativ cu grupurile A

(5,06±1,7 mmol/l) și B (5,28±1,8 mmol/l). În ceea ce privește alți parametri ai lipidogramei (LDL, HDL) valorile lor nu au constatat variații semnificative în loturile studiate (Figura 3).

Datele obținute denotă un risc mai sporit de dezvoltare a dislipidemiei la pacienții cu CPI și dereglări ale metabolismului glucidic comparativ cu cei ce nu prezintă aceste tulburări.

Discuții. Diabetul zaharat este o patologie cronică caracterizată nu numai prin valori crescute ale glicemiei, dar și cu afectare vasculară, care are un prognostic rezervat. Un factor de risc cardiovascular important la persoanele cu diabet zaharat tip 2 este dislipidemia. Aceasta este caracterizată prin concentrații scăzute de HDL – colesterol, majorarea LDL – colesterolului și majorarea trigliceridelor. Chiar și ușoare creșteri ale LDL – colesterolului la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sunt asociate cu o creștere substanțială a riscului cardiovascular. Dislipidemia diabetică este mai aterogenă decât alte dislipidemii în general. Astfel se consideră că concentrațiile normale lipidice sunt mai aterogene în diabet zaharat decât la pacienții non – diabetici [7]. Există dovezi clinice suficiente că nivelurile ridicate de LDL circulant și scăzute de HDL au efect aterogen și că corecția acestor modificări încetinește progresia bolilor coronariene [3].

O cascadă de trepte patogene, care rezultă din rezistența la insulină, împreună cu disfuncția enzimei

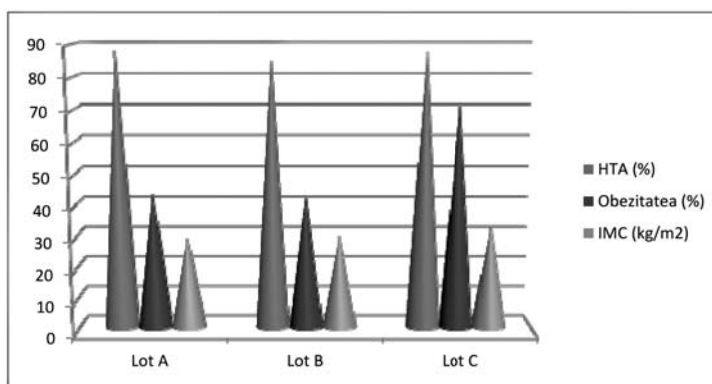


Figura 2. Repartizarea factorilor de risc (HTA, obezitatea și IMC) în grupurile de pacienți

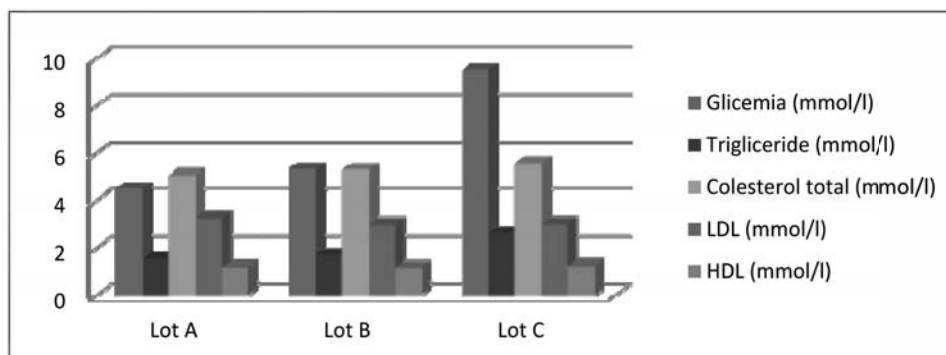


Figura 3. Modificările metabolismului glucidic și lipidic în loturile studiate

lipoprotein-lipaza (LPL) stau la baza modificărilor din diabetul zaharat. Rezistența la insulină perimite lipoliza intensă în adipocite stimulată de lipaza hormon – sensibilă, cu producerea de acizi grași liberi și eliberarea lor în exces în sânge [2].

O altă caracteristică a dislipidemiei diabetice o constituie lipemia postprandială. Grăsimile alimentare sunt absorbite sub formă de chilomicroni. La pacienții diabetici, din cauza dereglării funcției LPL, are loc o creștere persistentă și prelungită de chilomicroni în sânge. Chilomicronii remanenți sunt, în mod normal, degradați pe o cale specială în ficat, prin atașarea la proteoglicanii specifici. Mecanismul de atașare la proteoglicani este deficitar la pacienții cu diabet zaharat, astfel la acești pacienți se acumulează în sânge chilomicronii remanenți [8].

Obezitatea reprezintă unul din cei mai importanți factori de risc modificabili pentru diabetul zaharat tip 2, majoritatea pacienților cu diabet zaharat fiind supraponderali sau obezi. Este bine cunoscut faptul că excesul de greutate corporală induce sau agravează rezistența la insulină, ceea ce reprezintă o caracteristică evidentă a diabetului de tip 2. Astfel, greutatea corporală joacă un rol central în prevenirea și tratamentul diabetului zaharat. Date recente indică faptul că modificarea stilului de viață la pacienții cu alterarea toleranței la glucoză reduce într-o măsură impresionantă conversia acesteia într-un diabet instalat, efectul fiind net superior intervenției cu medicamente la acești pacienți, cum ar fi metformina sau acarboza. Prevenirea diabetului este dovedit a fi asociată cu gradul de reducere în greutate. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pierderea în greutate prin orice mijloc este urmată de o îmbunătățire a controlului metabolic și a factorilor de risc asociați. Recomandarea cea mai potrivită pentru pacienții obezi cu diabet zaharat de tip 2 este o dietă bine echilibrată, moderat hipocalorică cu un aport redus de grăsimi saturate și o creștere a activității fizice. În cazul în care această abordare standard este doar parțială sau deloc cu succes, se aplică strategiile suplimentare, cum ar fi medicamentele care reduc greutatea corporală sau un regim hipocaloric strict pentru perioade limitate de timp (până la 12 săptămâni), iar pentru pacienții cu obezitate premorbidă, chirurgia bariatrică ar trebui să fie luată în considerare. Un număr mare de studii sugerează că astfel de măsuri pot fi foarte eficiente în aceste grupuri de pacienți prin îmbunătățirea profilului metabolic și a tensiunii arteriale. Este extrem de important pentru stabilirea unor rezultate pe termen lung. Există un raport în ceea ce privește rata de succes în cazul utilizării terapiei convenționale și avantajul copleșitor a reducerii în greutate, strategiile mai radicale și agresive fiind utilizate doar pentru a

atinge obiectivul reducerii greutății la pacienții obezi cu diabet zaharat de tip 2 [4].

Obezitatea, în special de lungă durată și de tip visceral, este piatra de temelie în ceea ce privește patogenia diabetului zaharat de tip 2. În funcție de etnie și sex, 50- 90% din pacienții cu diabet zaharat tip 2 prezintă un IMC > 25 kg/m², rata de incidență fiind mai mare la pacienții în etate. În special, riscul relativ de diabet la adulți pare să crească chiar și la valori IMC <25 kg/m² și crește exponențial pe măsură ce crește IMC. Mecanismele fiziopatologice care stau la baza acestei asocieri sunt complexe, în cele din urmă ducând la dezvoltarea rezistenței la insulină și instalarea insuficienței secundare a funcției β-celulare [1,5,6].

Un alt aspect important este că tratamentul diabetului zaharat poate să contribuie, de asemenea, la creșterea în continuare în greutate a pacienților. Un studiu efectuat în Marea Britanie reflectă în mod clar efectele insulinei și sulfonilureicilor utilizate în tratamentul diabetului zaharat tip 2 asupra creșterii masei corporale la acești pacienți de-a lungul timpului [9], fapt demonstrat pentru glitazone [10]. În mod paradoxal, creșterea în greutate la acești pacienți cu diabet zaharat a fost asociată cu reducerea riscului de complicații atât microvasculare și macrovasculare. Această asociere paradoxală pare să depindă de diverși parametri, cum ar fi nivelul de control glicemic realizat, precum și gradul și distribuția de creștere în greutate. Echilibrul dintre creșterea în greutate indusă de tratament și beneficiile clinice asociate este și mai complicată la pacienții diabetici vârstnici, care reprezintă, în general, o populație cu multipli factori de risc cardiovasculari [5].

Concluzie. Conform rezultatelor studiului, coronarienii diabetici și prediabetici prezintă o incidență crescută a obezității și a dislipidemiei, ceea ce relevă că controlul riguros al acestor factori de risc va duce la ameliorarea prognosticului cardiovascular la acești pacienți.

Bibliografie

1. DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004; 88: 787– 835.
2. Goldberg I.J. Diabetic Dyslipidemia. Statins Versus Fibrates in the Treatment of Diabetic Dyslipidemia. Program and abstracts of the 61st Scientific Sessions of the American Diabetes Association; Philadelphia, Pennsylvania. 2011, p.22-26.
3. Bays H. E., Toth P. P. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association, *Journal of Clinical Lipidology* (2013) 7, 304–383.
4. Hauner H. Managing type 2 diabetes mellitus in patients with obesity. *Treat Endocrinol.* 2014;3(4):223-32.

5. Kyrou I., Tsigos C. Obesity in the Elderly Diabetic Patient: Is weight loss beneficial? No diabetes care. *Obes Res* 2009; 9 (Suppl. 4): 244S – 248S.
6. James W.P. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med* 2008; 263: 336– 352.
7. Riitta-Taskinen M. Diabetic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl.* 2012;3(1):47-51. Review. PubMed PMID: 12044586.
8. Robbins S. VA-HIT. New Data From Clinical Trials of Lipid Research. Symposium. Program and abstracts of the 61st Scientific Sessions of the American Diabetes Association. June 22-26, 2011.
9. Prospective Diabetes Study (UKPDS). Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 2008; 352: 837– 853
10. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2014; 351: 1106– 1118.

INTERVAL QT PRELUNGIT LA PACIENȚII CU NEUROPATIA AUTONOMĂ CARDIACĂ ȘI DIABET ZAHARAT TIP 1

Cristina Rizov – doctorand,

Catedra de Endocrinologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: 079482753, *christina_med@yahoo.com*

Rezumat

Neuropatia autonomă cardiacă se asociază cu un risc înalt de moarte subită, cauza fiind stopul cardiac și aritmiile. Mecanismul prin care neuropatia autonomă cardiacă duce la creșterea mortalității rămâne necunoscut, însă studiile au demonstrat creșterea riscului neuropatiei autonome cardiace de 2-3 ori la pacienții cu intervalul QT alungit. Pe altă parte s-a demonstrat o asociere între QTc prelungit și risc crescut pentru aritmiile ventriculare și moarte subită la pacienții cu diabet zaharat. Scopul studiului este evaluarea intervalului QTc la pacienții cu neuropatie autonomă cardiacă și diabet zaharat tip 1.

Cuvinte-cheie: neuropatie autonomă cardiacă, moarte subită, interval QT, diabet zaharat tip 1

Summary. Prolonged QT interval in patients with cardiac autonomic neuropathy and diabetes type 1

Cardiac autonomic neuropathy is associated with an increased risk of sudden death due to heart failure, and arrhythmias. The mechanism by which cardiac autonomic neuropathy leading to increased mortality rest unknown, but studies have shown increased risk of cardiac autonomic neuropathy by 2-3 times in patients with prolonged QT interval. On the other hand, an association between prolonged QTc interval and increased risk of ventricular arrhythmias and sudden death has been shown in patients with diabetes mellitus. The aim of the study is the evaluation of QTc interval in patients with cardiac autonomic neuropathy and diabetes type 1.

Key words: cardiac autonomic neuropathy, sudden death, QT interval, diabetes type 1

Резюме. Удлиненный интервал QT у больных с сердечной автономной невропатией и сахарным диабетом 1 типа

Сердечная автономная невропатия ассоциируется с высоким риском внезапной смерти из-за сердечной недостаточности и аритмии. Механизм, с помощью которого сердечная автономная невропатия приводит к увеличению смертности остается неизвестен, но исследования показали повышенный риск сердечной автономной невропатии в 2-3 раза у пациентов с удлиненным интервалом QT. С другой стороны продемонстрирована связь между удлиненным интервалом QTc и повышенным риском развития желудочковых аритмий и внезапной смерти у пациентов с сахарным диабетом. Цель исследования заключается в оценке интервала QTc у больных с сердечной автономной невропатией и сахарным диабетом 1 типа.

Ключевые слова: сердечная автономная невропатия, внезапная сердечная смерть, интервал QT, сахарный диабет 1 типа

Introducere. Neuropatia autonomă cardiacă este o complicație a diabetului zaharat, adesea trecută cu vederea, dar care are un impact major asupra patologiei cardiovasculare, morbidității și mortalității pacienților cu diabet zaharat [1,2]. Prevalența neuropatiei autonome cardiace variază între 1%-90% la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și 20%-73% la pacienții cu di-

abet zaharat tip 2 [3]. În studiile clinice, incluzând pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2, prevalența neuropatiei autonome cardiace confirmată pe cel puțin două rezultate pozitive ale testelor funcționale cardiovasculare, variază de la 16.6% până la 20% [4,5]. Patogenia exactă a neuropatiei autonome cardiace este complexă și rămâne neclară, datorită complexi-

tății și marii variabilități ale mecanismelor patogenice implicate. Cele propuse anterior se bazează pe modelul somatic și nu pe cel al neuropatiei autonome. Neuropatia autonomă cardiacă este rezultatul unei interacțiuni complexe dintre gradul controlului glicemic, durata diabetului zaharat, afectare neuronală, tensiunea sistolică și diastolică, la bază fiind hiperglicemia [6]. Consecințele neuropatiei autonome cardiace sunt: infarctul miocardic, ischemia miocardică silențioasă, moartea subită ce duce la creșterea mortalității. Reducerea aprecierii durerii ischemice poate împiedica diagnosticarea la timp a ischemiei miocardului sau infarctului miocardic [9]. Neuropatia autonomă cardiacă se asociază cu un risc înalt de moarte subită [8]. Moartea subită, având o rată de 30-50%, cauza fiind stopul cardiac și aritmiile [9]. O meta-analiză a 15 studii, care a inclus aproximativ 2900 de pacienți urmăriți de la 1 la 16 ani, a arătat că rata mortalității era mai mare la pacienții cu neuropatie autonomă cardiacă (30%) decât la cei fără (13%) [9,7]. Mecanismul prin care neuropatia autonomă cardiacă duce la creșterea mortalității rămâne necunoscut. Studiile au demonstrat creșterea riscului neuropatiei autonome cardiace de 2-3 ori la pacienții cu intervalul QT alungit [9].

Material și metode. Studiul a inclus 27 de bolnavi cu diabet zaharat tip 1, confirmat, cu o durată mai mare de 1 an și neuropatie autonomă cardiacă, care au fost internați în secția de endocrinologie a Spitalului Clinic Republican în perioada anilor 2014-2015. Criteriu de excludere din studiu: anemie severă; insuficiență poliorganică (hepatică, renală, cardiacă) severă; alte patologii endocrine (feocromocitom, hipopituitarism, boala Addison); patologia cardiacă congenitală; hipertensiune arterială secundară; neuropatiile periferice vegetative (ex. neuropatia amiloidă, neuropatia vegetativă idiopatică); sarcina; lactație; dezacordul pacienților.

Pacienții incluși în studiu au fost supuși unor investigații instrumentale: electrocardiograma în 12 derivații standarde, monitorizarea Holter în 24 ore a ECG.

Diagnosticul neuropatiei autonome cardiace a fost stabilit în baza rezultatelor testelor ale funcției vegetative cardiace, bateria lui Ewing [7]: 1. Variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva; 2. Variația frecvenței cardiace la hiperpnee; 3. Răspunsul frecvenței cardiace la trecerea în ortostatism; 4. Răspunsul tensiunii arteriale la ortostatism; 5. Răspunsul tensiunii arteriale la contracția izometrică a mâinii. Scorul total de severitate a neuropatiei autonome cardiace (Scor Ewing) reprezintă suma scorurilor individuale, obținute la testele reflexe cardiovasculare (Ewing, 1994) [7]. Pentru testele Ewing a fost utilizat un scor: anor-

mal (2 puncte), limită (borderline) (1 punct), normal (0 puncte). După scorul total de severitate ale neuropatiei autonome cardiace, pacienții au fost divizați în 3 grupe corespunzător: I grup, 2 – 3 puncte corespunde neuropatiei autonome cardiace ușoare; al II-lea grup, 4 – 6 puncte corespunde neuropatiei autonome cardiace moderate; al III-lea grup 7 – 10 puncte corespunde neuropatiei autonome cardiace severe.

În toate grupele a fost evaluată durata DZ, iar intervalul QT a fost calculat după formula: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ (formula Bazett). Criteriu pentru QTc prelungit > 440 ms.

Rezultate. Studiul a inclus 27 de bolnavi (10 bărbați și 17 femei), vârsta medie a constituit 22.5 ± 6.8 ani. Pacienții au fost divizați în 3 grupe, în dependență de gradul de severitate a neuropatiei autonome cardiace. În I grupă au fost incluși 11 pacienți (40.7%) cu neuropatie autonomă cardiacă ușoară. Durata medie a diabetului zaharat în această grupă a constituit 5.5 ± 2.0 ani. A II-a grupă a fost constituită din 8 pacienți (29.6%) cu neuropatie autonomă cardiacă moderată, durata medie a diabetului zaharat în această grupă a constituit 13.6 ± 5.5 ani. În a III-ea grupă au fost incluși 8 pacienți (29.6%) cu neuropatie autonomă cardiacă severă, cu durata medie a diabetului zaharat 18.9 ± 7.6 ani.

În urma efectuării testelor ale funcției vegetative cardiace s-a observat prezența testului la manevra Valsalva pozitiv la toți 27 (100%) de pacienții. În grupul cu neuropatie autonomă cardiacă ușoară au fost pozitive doar primele 3 teste, iar în grupele cu neuropatie autonomă cardiacă moderată și severă erau pozitive toate testele în diferită măsură (Tabelul 1).

Tabelul 1

Rezultatele testelor funcției vegetative cardiace

Nr.	Teste ale funcției vegetative cardiace	I grup	II grup	III grup
1	Variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva	11 pacienți (40.7%)	8 pacienți (29.6%)	8 pacienți (29.6%)
2	Variația frecvenței cardiace la hiperpnee	6 pacienți (22.2%)	5 pacienți (18.5%)	8 pacienți (29.6%)
3	Răspunsul frecvenței cardiace la trecerea în ortostatism	5 pacienți (18.5%)	4 pacienți (14.8%)	8 pacienți (29.6%)
4	Răspunsul TA la ortostatism		2 pacienți (7.4%)	4 pacienți (14.8%)
5	Răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii		5 pacienți (18.5%)	5 pacienți (18.5%)

Studiul a evidențiat intervalul QTc prelungit la 23 (85.1%) pacienți, dintre care 8 (72.7%) pacienți din

I-ul grup, 7 (87.5%) pacienți din grupul II și 8 (100%) pacienți din grupul III. De asemenea la pacienții cu neuropatia autonomă cardiacă severă a fost prezent un interval QTc prelungit cu cea mai mare durată (Tabelul 2).

Tabelul 2

Lungimea intervalului QTc

Parametru ECG	I grup	II grup	III grup
Interval QTc (ms)	438±8.1	446.5±12.2	492±17.78

Discuții. Prevalența neuropatiei autonome cardiace crește odată cu durata diabetului zaharat (mai mult de 35% în diabet zaharat tip 1 și 65% în diabet zaharat tip 2, la pacienți cu o durată lungă a diabetului zaharat) [5, 10]. Studiul nostru a relevat o legătură dintre durata diabetului zaharat tip 1 și gradul de severitate ale neuropatiei autonome cardiace.

Diabetul zaharat afectează sistemul nervos autonom, într-un mod ascendent dependent de lungime. Nervul vag, care anatomic este cel mai lung nerv autonom și fiziologic mediază 75% din activitatea parasimpatică generală, tinde a fi implicat de la debut în dezvoltarea neuropatiei autonome cardiace. Stadiile sale inițiale implică reducerea activității parasimpatice, ceea ce rezultă prin predominarea simpaticului. Această creștere a tonusului simpatic continuă până la stadiile tardive ale NAC, apoi apare denervarea simpatică [11, 12]. Perioada de timp necesară pentru trecerea de la un stadiu la altul, nu este cunoscută. Studiul nostru a demonstrat cu ajutorul testelor funcției vegetative cardiace toată cascada modificărilor induse de neuropatia autonomă cardiacă. Întrucât primele 3 teste caracterizează afectarea sistemului nervos parasimpatic, le putem vedea pozitive începând cu neuropatia autonomă cardiacă ușoară. Ceea ce ne permite să facem concluzii că inițial are loc predominarea sistemului nervos simpatic, iar odată cu progresarea neuropatiei autonome cardiace în timp și severitate se asociază și denervarea simpatică.

Pe lângă modificările implicate în patogenia neuropatiei autonome cardiace, s-a observat alungirea intervalului QT, care progresează cu evoluția neuropatiei autonome cardiace. Și dacă la debutul neuropatiei autonome cardiace QTc prelungit era prezent în 72.7% de cazuri, în stadiile avansate acesta a constituit 100%. Mecanismul prin care are loc alungirea intervalului QT nu este cunoscut. Studiile au demonstrat o asociere între QT prelungit și risc crescut pentru aritmiile ventriculare și moarte subită. QT prelungit este considerat un indicator pentru prezența neuropatiei autonome cardiace cu o sensibilitate de 100% și este recomandat a fi utilizat la stabilirea dia-

gnosticului neuropatiei autonome cardiace împreună cu testele funcției vegetative cardiace.

Concluzii:

1. S-a observat o asociere între intervalul QT prelungit și neuropatia autonomă cardiacă la pacienții cu diabet zaharat tip 1.
2. Intervalul QT prelungit crește cu gradul de severitate a neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 1.
3. Există o asociere între intervalul QT prelungit și durata diabetului zaharat la pacienții cu diabet zaharat tip 1.

Bibliografie

1. Maser R.E., Pfeifer M.A., Dorman J.S., Kuller L.H., Becker D.J., Orchard T.J., Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. Arch Intern Med., 1990; 150: 1218–1222.
2. Maser R.E., Lenhard J.M., DeCherney S.G., Cardiovascular Autonomic Neuropathy: The Clinical Significance of Its Determination. Endocrinologist., 2000; 10:27.
3. Dimitropoulos G., Tahrafi A., Stevens M., Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. World Journal of Diabetes, 2014; 5(1):17-39.
4. Ziegler D., Gries F.A., Mühlen H. et al., Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. Diabetes Metab., 1993; 19: 143-151.
5. Valensi P., Pariè J., Attali J.R.; French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy, Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetic duration, obesity, and microangiopathic complications-the French multicenter study. Metabolism, 2003; 52:815-820.
6. Stella P., Ellis D., Maser R.E., Orchard T.J., Cardiovascular autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes: incidence and predictors. J Diabetes Complications, 2000; 14:1-6.
7. Ewing D.J., Martyn C.N. et al., The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care, 1985; 8: 491-498.
8. Rathmann W., Ziegler D., Jahnke M., Haastert B., Gries F.A., Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. Diabet Med., 1993; 10:820–824.
9. Aaron I. Vinik and Dan Ziegler, Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. Circulation, 2007; 115:387-397.
10. Low P.A., Bunrud-Larson L.M., Sletten D.M., et al., Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. Diabetes Care, 2004; 27:2942-2947.
11. Pop-Busui R., Kirkwood I., Schmid H., Marinescu V., Schroeder J., Larkin D., Yamada E., Raffel D.M., Stevens M.J., Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. J Am Coll Cardiol., 2004; 44:2368–2374.
12. Taskiran M., Rasmussen V., Rasmussen B., Fritz-Hansen T., Larsson H.B., Jensen G.B., Hilsted J., Left ventricular dysfunction in normotensive Type 1 diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy. Diabet Med., 2004; 21:524–530.

IMPORTANȚA APRECIERII MARKERILOR AUTOIMUNI SUPRARENALIENI ÎN UNELE ENDOCRINOPATII AUTOIMUNE

Carolina Piterschi² – cercet. șt.,
Lorina Vudu¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Stela Vudu¹ – secundar clinic,

¹Catedra de endocrinologie, ²Laboratorul de endocrinologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel. 069342019, piterschicarolina@gmail.com

Rezumat

Insuficiența corticosuprarenală cronică primară este o boală rară, dar complicată atât prin evoluția sa, cât și prin asocierea cu alte patologii autoimune. Scopul studiului a fost de a determina prezența anticorpilor anti adrenali (ACA) la pacienți cu endocrinopatii autoimune, fără afectarea corticosuprarenalelor. În studiu au fost înrolați 158 pacienți, dintre care 32 cu boala Addison idiopatică și 126 cu altă patologie autoimună endocrină, dar fără afectarea corticosuprarenalelor. Au fost depistați ACA la 20 din 32 pacienți cu boala Addison idiopatică, la 13 din 36 pacienți cu boala Graves, la 11 din 32 pacienți cu hipotiroidie de etiologie autoimună și la 9 din 47 pacienți cu diabet zaharat tip 1. Prezența ACA este un marker precoce și specific de afectare a corticosuprarenalelor, care poate deveni simptomatică pe parcursul a câtorva luni sau ani. De aceea, pacienții cu ACA pozitivi necesită a fi investigați atât clinic, cât și paraclinic, evaluați în dinamică, pentru depistarea precoce a bolii Addison.

Cuvinte-cheie: anticorpi anti adrenali, boala Addison, endocrinopatii autoimune

Summary. The importance of dosage of adrenal autoimmune markers in some autoimmune endocrinopathies

Addison's disease is a rare but complicated disease, by its unpredictable evolution and association with other endocrinopathies. The purpose of this study was to determine the presence of adrenal cortex antibodies (ACA) in patients with autoimmune endocrinopathies, with or without affected adrenal glands. The study involved 158 patients, including 32 with idiopathic Addison's disease and 126 with autoimmune endocrinopathies, but without affecting the adrenal glands. ACA were detected in 20 of 32 patients with idiopathic Addison's disease, 13 of 36 patients with Graves-Basedow disease, 11 of 32 patients with autoimmune hypothyroidism, 9 of 47 patients with type 1 diabetes mellitus. The presence of ACA is an early and specific marker of latent impairment of the adrenal gland that can become symptomatic over several months or years. Therefore, patients with positive ACA need to be investigated and evaluated clinically as well as laboratory analyses performed for early detection of Addison's disease.

Key words: adrenal cortex antibodies, Addison disease, auto-immune endocrinopathies

Резюме. Значимость определения аутоиммунных маркеров к надпочечникам при некоторых аутоиммунных эндокринопатиях

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность это редкое, но сложное заболевание, из-за своего течения и ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями. Цель данного исследования было определить присутствие антител к надпочечникам у пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями без поражения надпочечников. Данное исследование было проведено на 158 пациентах, из которых 32 с идиопатической формой болезни Аддисона, и 126 с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями, но без поражения надпочечников. Антитела к надпочечникам были выявлены у 20 из 32 пациентов с идиопатической формой болезни Аддисона, у 13 из 36 пациентов с болезнью Грейвса, у 11 из 32 с аутоиммунным гипотиреозом, и у 9 из 47 пациентов с сахарным диабетом первого типа. Присутствие антител к надпочечникам - это ранний и специфический маркер латентного поражения коры надпочечников, которое может стать симптоматичным в последующие месяцы или годы. Поэтому пациенты с положительными антителами к надпочечникам должны быть обследованы клинически и параклинически для раннего выявления болезни Аддисона.

Ключевые слова: антитела к надпочечникам, болезнь Аддисона, аутоиммунные эндокринопатии

Introducere

Insuficiența corticosuprarenală cronică primară (boala Addison) este o boala rară, dar cu incidența în permanentă creștere. Astfel, studiile indică că prevalența acesteia către anii 2030 va fi de 220-285 cazuri la un milion pe an [1].

Boala Addison este definită ca un proces patolo-

gic la nivelul cortexului adrenal, cu dezvoltarea ulterioară a unui deficit de producere a glucocorticoizilor, mineralocorticoizilor și steroizilor sexuali [2]. Această maladie se caracterizează prin progresivitate și latență, stadiul preclinic al bolii fiind variabil pentru fiecare pacient, cu o revelație frecventă prin decompensare acută, care prezintă o urgență medicală [3].

Deficitul hormonal devine simptomatic doar atunci când este afectat nu mai puțin de 90% din țesutul glandular [2]. Astfel 50% din pacienți suportă simptomele bolii pe parcursul a mai mult de un an până la stabilirea diagnosticului [4].

Există mai multe cauze care duc la dezvoltarea bolii Addison, cea mai frecventă fiind suprarenalita de geneză autoimună (83%) [5]. Este cunoscut faptul că lanțul de distrugere autoimună este declanșat de autoagresiunea anticorpilor către cortexul suprarenalelor, însă mecanismele etiopatogenetice nu sunt pe deplin elucidate [6]. Nivelul anticorpilor diminuează în timp și dispar după distrugerea totală a cortexului suprarenal. Anticorpilor către cortexul suprarenal au fost depistați și la persoane aparent sănătoase (0,2-0,8%). Adulții aparent sănătoși cu anticorpi pozitivi au un potențial de dezvoltare a bolii de 30% pe parcursul a următorilor 10 ani. 50% din aceste persoane, au indicii biochimici sugestivi pentru o afectare corticosuprarenaliană [14]. Există date, care indică că la persoanele aparent sănătoase, dar cu anticorpi pozitivi, anticorpilor pot dispărea în timp, spontan sau după corticoterapie [7].

Boala Addison poate evolua izolat, sau concomitent cu alte patologii endocrine sau non-endocrine de geneză autoimună, fiind una din componentele majore ale sindromului autoimun poliglandular (SAP) tip 1, tip 2 și cea de bază al SAP tip 4 [8].

Scopul studiului a fost de a determina anticorpilor anti adrenali (ACA) la pacienții cu patologii autoimune endocrine, dar fără semne de afectare a suprarenalelor, în vederea diagnosticării precoce a bolii Addison.

Material și metode

A fost studiat un lot constituit din 158 pacienți (127 femei (80,4%) și 31 bărbați (19,6%)), cu vârstă medie – 48,42 ani. Lotul a fost divizat în 4 grupuri: grupul 1 – 32 pacienți cu boala Addison idiopatică, grupul 2 – 36 pacienți cu boala Graves, grupul 3 – 43 pacienți cu hipotiroidie de etiologie autoimună, grupul 4 – 47 pacienți cu diabet zaharat tip 1. Pacienții din grupul 2, 3, 4 nu prezentau semne de afectare a suprarenalelor.

Toți pacienții incluși în studiu aveau vârsta mai mare de 16 ani, și au semnat acordul informat.

Evaluarea cazurilor a inclus examenul clinic și paraclinic.

Din punct de vedere paraclinic pacienții au fost investigați prin:

- aprecierea statutului imun humoral: anticorpi anti adrenali (ACA);
- dozarea hormonilor serici: hormonul adrenocorticotrop (ACTH), cortizol.

Pentru dozarea anticorpilor ACA a fost utilizată

trusa Human Adrenal Cortex antibody (ACA) ELISA Kit. Au fost considerate ca pozitive, valorile superioare sau egale cu 5,3 ng/ml. Dozarea cortizolului, ACTH a fost realizată prin metoda imunochimică (electrochemiluminiscentă - ECLIA). Valorile de referință: cortizol – 171-536 nmol/L, ACTH – 7,2-63,3 pg/mL.

Rezultate

Rezultatele obținute în cele patru grupuri sunt redate în tabelul 1.

Tabelul 1

Rezultatele investigațiilor paraclinice

	ACA >5,3 ng/ml	ACA <5,3 ng/ml	Cortizol <171 nmol/L	ACTH > 63,3
Grup 1: boala Addison (n=32)	20	12	28	16
Grup 2: boala Graves (n=36)	13	23	8	5
Grup 3: hipotiroidie autoimună (n=43)	11	32	9	3
Grup 4: diabet zaharat tip 1 (n=47)	9	38	3	0

În 1-1 grup, anticorpi anti adrenali au fost depistați la 20 pacienți cu boala Addison, la 12 pacienți ACA au fost negativi, nivelul cortizolului a fost scăzut la cei 28 pacienți din grup, nivelul ACTH majorat la 16 pacienți.

În al 2-lea grup au fost depistați ACA la 13 din 36 pacienți cu boala Graves, însă doar la 8 pacienți din cei 13 ACA pozitivi nivelul cortizolului a fost diminuat. Nivelul ACTH a fost crescut doar la 5 pacienți cu ACA pozitivi. Nici un pacient nu prezenta semne și simptome de insuficiență corticosuprarenală.

În cel de-al 3-lea grup, la 11 din 43 pacienți cu hipotiroidie autoimună au fost depistați ACA pozitivi. 9 din 11 pacienți cu hipotiroidie autoimună și ACA pozitivi aveau nivelul cortizolului diminuat. Nivelul ACTH majorat doar la 3 pacienți cu ACA pozitivi. Nici un pacient nu prezenta semne și simptome de insuficiență corticosuprarenală.

În cel de-al 4-lea grup, la 9 din 47 pacienți cu diabet zaharat tip 1 au fost depistați ACA pozitivi. 3 din 9 pacienți cu diabet zaharat tip 1 și ACA pozitivi aveau nivelul cortizolului diminuat. Nivelul ACTH nu a fost depistat majorat la nici un pacient cu ACA pozitivi. Nici un pacient nu prezenta semne și simptome de insuficiență corticosuprarenală.

Din 53 pacienți cu ACA pozitivi, 21 (40%) au fost cu ACA în limitele 5,3-10 ng/ml și 32 (60%) cu ACA în limitele 10-24,15 ng/ml.

Discuții

Etiologia autoimună a bolii Addison pentru prima dată a fost descrisă în anul 1957, de către Anderson, care a descoperit prezența anticorpilor, în serul a doi pacienți cu boala Addison de cauză non-tuberculoasă [9].

În 1992, Bednarek et al. Winqvist *et al.* au demonstrat că acești anticorpi reprezintă o verigă importantă în patogenia bolii Addison de etiologie autoimună [10].

Multe studii oferă date diferite referitor la nivelul anticorpilor anti adrenali la pacienții cu endocrinopatii autoimune, dar fără afectarea corticosuprarenalelor.

Astfel, Degros *et al.* nu au depistat nici un ser pozitiv pentru anticoprii anti-21-hydroxylază la 18 pacienți cu hipotiroidie, și la nici un pacient din 6 cu boala Graves [11]. Silva *et al.* au determinat ACA pozitivi la 2 din 65 pacienți cu boala Graves, la 1 din 47 pacienți cu tiroidita Hashimoto, dar la nici un pacient din cei 30 cu diabet zaharat tip 1 [12]. Falorni *et al.* au depistat prezența anticorpilor la 3 din 92 pacienți cu boala Graves și la 1 din 180 pacienți cu diabet zaharat tip 1 [13]. Betterle et al. a depistat ACA pozitivi la 45 din 4353 pacienți cu tiroidite autoimune [14]. Nunes et al. a determinat anticopri către 21 hidroxilaza la 3 din 50 pacienți cu diabet zaharat tip 1 [15].

Rezultatele studiului nostru relevă o prevalență crescută a anticorpilor anti adrenali atât la pacienții cu patologie autoimună tiroidiană: la 24 (30,3%) din 79 seruri au fost identificate ACA pozitivi, cât și la pacienții du diabet zaharat tip 1 – 9 (19,1%) din 47 pacienți cu ACA pozitivi. Prin detectarea ACA la 20 (62,5%) din 32 pacienți cu maladia Addison, acest studiu demonstrează că prezența ACA este un marker specific de afectare a corticosuprarenalelor.

Datele obținute impun investigarea suplimentară a acestor pacienți (testul cu synacthene, determinarea reninei plasmatică), excluderea insuficienței corticosuprarenale relative, precum și evaluarea lor în dinamică, întrucât boala Addison clinic manifestă este precedată de o perioadă de latență de luni sau ani. Betterle *et al.* au descris 24 din 48 cazuri de ACA pozitivi, care au dezvoltat insuficiență corticosuprarenală pe parcursul unui interval de timp de la 6 până la 100 luni [14].

Dat fiind faptul că, boala Addison are o evoluție lentă și devine simptomatică în timp, în mare parte fiind asociată cu alte patologii autoimune ca hipotiroidia autoimună, boala Graves, diabetul zaharat tip 1 ș.a., se recomandă dozarea ACA, care este un indice precoce și specific de afectare autoimună latentă a corticosuprarenalelor, la pacienții care sunt diagnosticați deja cu una din aceste patologii autoimu-

ne. Aceasta va permite diagnosticarea la timp a bolii Addison și va contribui la preîntâmpinarea complicațiilor sale grave ca dezechilibrul hidro-electrolitic, hipoglicemia sau accidente cardiovasculare din cauza pierderilor de fluide, insuficiența corticosuprarenală acută.

Concluzii:

1. La 71% din pacienți cu boala Addison diagnosticată, au fost depistați ACA pozitivi.

2. La 30% din pacienți cu patologie tiroidiană autoimună confirmată, dar fără tablou clinic caracteristic bolii Addison, au fost depistați ACA pozitivi, dintre care 13 (36,1%) cu boala Graves și 11 (25,6%) cu hipotiroidie de etiologie autoimună; nivelul cortizolului a fost diminuat la 10% din pacienți, iar ACTH crescut a fost determinat la 6,3% din pacienți cu patologie tiroidiană autoimună.

3. ACA pozitivi au fost depistați la 19,1% pacienți cu diabet zaharat tip 1.

4. Pacienții cu endocrinopatii autoimune trebuie să fie evaluați referitor la afectarea autoimună a corticosuprarenalelor.

5. Pacienții cu ACA pozitivi necesită evaluarea ulterioară pentru depistarea precoce a bolii Addison autoimune.

Bibliografie

1. Lovas K. & Husebye E.S. *High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway.* Clinical Endocrinology 2002 56 787–791.
2. Martín Martorell P., Roep B.O., Smit J.W. *Autoimmunity in Addison's disease.* Netherlands Journal of Medicine 2002 Aug 60(7):269-75.
3. Krikke M., Wolde M., Smit N. *Addison's disease, primary adrenal insufficiency in adults.* Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2013 157(37):A6078.
4. Ten S., New M., Maclaren N. *Clinical review 130: Addison's disease.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001;86: 2909-2922.
5. Arlt W., Allolio B., *Adrenal insufficiency.* The Lancet 2003;361:1881–93.
6. Resende E., Gómez G. N., Nascimento M., Loidi L., Saborido Fiaño R., Cabanas Rodríguez P., Castro-Feijoo L., Barreiro Conde J. *Precocious presentation of autoimmune polyglandular syndrome type 2 associated with an AIRE mutation.* Hormones (Athens). 2014 Nov 5.
7. Robert Volpe *Autoimmune endocrinopathies*, 1999, pag. 309-337.
8. Erichsen M. M., Løvås K., Skinningsrud B., Wolff A.B., Undlien D. E., Svartberg J., Fougner K. J., Berg T. J., Bollerslev J., Mella B., Carlson J. A., Erlich H., Husebye E.S. *Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry.* J Clin Endocrinol Metab. 2009 Dec;94(12):4882-90. doi: 10.1210/jc.2009-1368. Epub 2009 Oct 26.
9. Anderson J. R., Goudie R. B., Gray K. G., Timbury

G. C. *Auto-antibodies in Addison's disease*. The Lancet. 1997 Jun 1;272(6979):1123–1124.

10. Bednarek J., Furmaniak J., Wedlock N., et. al. *Steroid 21-hydroxylase is a major autoantigen involved in adult onset autoimmune Addison's disease*. FEBS Lett 1992; 309 : 51-5.

11. Degros V., Pons L., Ghulam A., Racadot A., *21-hydroxylase autoantibodies as a marker of adrenal involvement in patients with autoimmune endocrinopathies*, Ann Biol Clin (Paris). 1999 Nov-Dec;57(6):705-9.

12. Silva R. C., Sallorenzo C., Kater C. E., Dib S. A., Falorni A., *Autoantibodies against glutamic acid decarboxylase and 21-hydroxylase in Brazilian patients with type 1 diabetes or autoimmune thyroid diseases*. Diabetes Nutr Metab. 2003 Jun;16(3):160-8.

13. Falorni A., Laureti S., Nikoshkov A., Picchio M.

L., Hallengren B., Vandewalle C. L., Gorus F. K., Tor-
tooli C., Luthman H., Brunetti P., and Santeusano F., *21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with endocrine autoimmune diseases are highly specific for Addison's disease*, Clin Exp Immunol. 1997 February; 107(2): 341–346.

14. Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R. *Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction*. Endocr Rev 2002; 23: 327–64.

15. Nunes R.C., Almeida M. H., Rodacki M., Noé R.A., Bencke M.R., Oliveira J.E., Vaisman M. *Prevalence of anti-thyroid peroxidase and anti-adrenal 21-hydroxylase in type 1 diabetes patients*. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009 Jun;53(4):461-5.

INVESTIGAREA SENSIBILITĂȚII LA INSULINĂ ȘI A LIPIDELOR PLASMATICE LA PACIENȚII CU HIPOTIROIDIE SUBCLINICĂ ȘI CLINICĂ

Svetlana Protopop – conf. univ., dr. șt. med.,

Catedra de biochimie și biochimie clinică,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 06900732, svetlana.protopop@usmf.md

Rezumat

Scopul studiului a fost de a investiga ipoteza referitor la prezența insulinoresistenței și a modificărilor lipidice în disfuncțiile tiroidiene. 20 de paciente cu hipotiroidie subclinică și 19 – cu hipotiroidie clinică au fost comparate cu 27 de femei sănătoase. La toate persoanele au fost evaluate insulina și glucoza bazală, indicele HOMA (homeostasis model assessment), valorile plasmatiche ale colesterolului total, LDL-colesterolului, HDL-colesterolului, trigliceridelor, raportul trigliceride/HDL-colesterol, lipoproteina (a), apoproteinele A și B, raportul apoA/apoB. La pacienții cu hipotiroidie, insulina bazală și HOMA au corelat pozitiv cu TSH-ul și negativ cu triiodtironina și tiroxina. În plus, insulina și HOMA au fost asociate pozitiv cu valorile trigliceridelor plasmatiche și raportul trigliceride/HDL-colesterol. În concluzii se poate de afirmat că disfuncțiile tiroidiene sunt însoțite de micșorarea sensibilității la insulină care contribuie la dislipidemia atero-genă, caracteristică pentru pacienții cu hipotiroidie.

Cuvinte-cheie: hipotiroidie subclinică, hipotiroidie clinică, sensibilitate la insulină, lipide

Summary. Investigation of insulin sensitivity and serum lipids in patients with subclinical and clinical hypothyroidism

The aim of the study was to investigate the hypothesis that insulin resistance and lipid alterations are present in thyroid dysfunction. 20 women with subclinical hypothyroidism and 19 women with clinical hypothyroidism were compared to 27 healthy women. In all participants were assessed fasting insulin and glucose levels, HOMA index (homeostasis model assessment), total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, and triglycerides levels, triglycerides/HDL-cholesterol ratio, lipoprotein(a), apoproteins A and B, apoA/apoB ratio. In patients with hypothyroidism the fasting insulin and the insulin sensitivity assessment parameter HOMA positively correlated with TSH and negatively with triiodothyronine and thyroxine levels. Moreover, fasting insulin and HOMA positively correlated with triglycerides levels and triglycerides/HDL-ratio. In conclusion it can be stated that thyroid dysfunction is accompanied by a decrease in insulin sensitivity contributing to atherogenic dyslipidemia characteristic for patients with hypothyroidism.

Key words: subclinical hypothyroidism, clinical hypothyroidism, lipids, insulin sensitivity

Резюме. Исследование чувствительности к инсулину и содержания плазменных липидов у больных с субклиническим и клиническим гипотиреозом

Целью исследования было изучение резистентности к инсулину и нарушений липидного обмена при дисфункции щитовидной железы. Сравнительный анализ был проведен между 20 женщинами с субклиническим

гипотиреозом, 19 женчинами с клиническим гипотиреозом и с 27 здоровыми женщинами. У всех обследованных женщин определили уровень базального инсулина и глюкозы, индекс НОМА (homeostasis model assessment), концентрацию общего холестерина, LDL-холестерина, HDL-холестерина, триглицеридов, отношение триглицериды/HDL-холестерин, липопротеин(а), апопротеины А и В, отношение апоА /апоВ. У пациенток с гипотиреозом уровень базального инсулина и НОМА положительно коррелировали с ТТГ и отрицательно – с трийодтиронином и тироксином. К тому же, значения инсулина и НОМА были положительно ассоциированы с концентрацией плазменных триглицеридов и отношением триглицериды/HDL-холестерин. В заключении можно утверждать, что дисфункция щитовидной железы сопровождается снижением чувствительности к инсулину, способствующей атерогенной дислипидемии, характерной для пациентов с гипотиреозом.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, клинический гипотиреоз, чувствительность к инсулину, липиды

Introducere. Hipotiroidia clinică (HC) este asociată cu un risc aterosgen pronunțat și cu modificări ale lipoproteinelor plasmaticе [4]. Hipotiroidia subclinică (HSC), stare asimptomatică definită de valori normale ale tiroxinei libere și moderat crescute ale TSH-lui (thyroid-stimulating hormone), de asemenea, este însoțită de un risc cardiovascular înalt [8]. Considerând că prevalența hipotiroidiei în populația generală este de aproximativ 4,6% [4, 8, 9, 18], este cert impactul patologiei tiroidiene asupra stării sănătății publice. Oricum, majoritatea accidentelor cardiovasculare au loc la subiecți cu funcție tiroidiană normală. Apare întrebarea, există sau nu asocieri între starea funcțională a tiroidei și patologia cardiovasculară.

Studiul efectuat de Miura S. și coautorii [13] a relatat că pacienții cu boala ischemică a cordului au prezentat valori mai înalte ale tirotropinei comparativ cu subiecții sănătoși. Este remarcabil faptul că incidența HSC și prezența anticorpilor antitiroidieni în loturile de cercetat și cel martor a fost aceeași [13]. Se poate de afirmat că modificările lipidelor plasmaticе asociate stărilor de HSC și HC se extind și în categoria subiecților cu funcție tiroidiană normală. Oricum, deosebirea dintre valorile medii ale lipidelor plasmaticе la persoanele sănătoase și cele cu HSC și HC sunt prea modeste pentru a explica pe deplin riscul cardiovascular înalt caracteristic acestor pacienți [4, 13].

Asocierea valorilor înalte ale TSH-lui și scăzute ale hormonilor tiroidieni cu factorii de risc metabolic ar fi o explicație a dereglărilor metabolismului lipoproteinelor în disfuncțiile tiroidiene [14]. Pornind de la acest concept, au fost efectuate cercetări în direcția stabilirii interacțiunilor posibile dintre variațiile funcției tiroidiene și insulinorezistență [1, 2, 11, 16]. Elocvent în acest sens este un studiu realizat pe 47 subiecți sănătoși ce a stabilit că concentrația triiodotironinei plasmaticе este asociată cu nivelul insulinei bazale [1]. Ceva mai târziu, același grup de cercetători a relatat că insulinorezistența modifică asocierile dintre TSH și LDL-colesterol (LDL – low-density lipoprotein) [2]. Un studiu prospectiv în care au fost incluși 117 pacienți cu diabet zaharat a revelat interacțiuni

comparabile ale funcției tiroidiene și ale sensibilității la insulină în apariția dislipidemiei diabetice [5].

Modificările lipoproteinelor plasmaticе în disfuncțiile tiroidiene sunt determinate de participarea activă a hormonilor tiroidieni în reglarea sintezei și activității receptorilor hepatici și periferici pentru LDL, accelerarea clearance-ului LDL-colesterolului, modularea metabolismului HDL (high-density lipoprotein) [15, 17]. Stările insulinorezistente, de asemenea, sunt însoțite de modificări ale profilului lipidic plasmatic, și anume, sinteză sporită a colesterolului și a VLDL (very low-density lipoprotein) în ficat [10], micșorarea concentrației HDL plasmaticе [7] ș.a. Pornind de la aceste constatări, se poate de presupus că insulinorezistența contribuie la modificarea concentrației lipoproteinelor plasmaticе în disfuncțiile tiroidiene.

Obiectivele studiului

- Explorarea sensibilității la insulină la pacienții cu hipotiroidie subclinică și clinică.
- Stabilirea corelațiilor dintre indicii ce caracterizează starea funcțională a glandei tiroide și sensibilitatea la insulină.
- Aprecierea modificărilor lipoproteinelor plasmaticе în dependență de starea funcțională a glandei tiroide și sensibilitatea la insulină.

Material și metode

Pentru studiu au fost selectate 39 de paciente cu tiroidită autoimună (TAI) primar depistată cu stări de hipotiroidie subclinică și clinică. Diagnosticul TAI a fost efectuat în baza prezenței titrului pozitiv al anticorpilor antitiroidperoxidaza (>75 IU/mL), a tabloului clinic și ultrasonografic caracteristic patologiei autoimune a glandei tiroide. Pentru lotul martor au fost selectate 27 de femei sănătoase (M).

Forma clinică a TAI a fost stabilită în funcție de valorile TSH-lui și ale tiroxinei libere. Valorile TSH-lui înalte, iar ale tiroxinei libere în limite normale au clasat 20 de paciente în lotul cu hipotiroidie subclinică (HSC). 19 paciente care au relatat nivel înalt al TSH-lui și scăzut al tiroxinei libere au format lotul cu hipotiroidie clinică (HC).

Anticorpii antitiroidperoxidaza (anti-TPO) au fost dozați prin analiza enzimatică imunometrică cu kit-ul „Anti-TPO” (ORGENTEC – Germania). *Valorile TSH-lui, ale triiodotironinei libere (fT_3) și tiroxinei libere (fT_4)* au fost determinate prin metoda imunochimiluminescentă, utilizând trusele „HYPERsensitive hTSH”, „FREE T_3 ” și „FREE T_4 ” (BECKMAN - SUA) la analizatorul „ACCESS Immunoassay Systems”.

Dozarea *insulinei* plasmatice s-a efectuat prin metoda chemiluminescentă cu kit-ul „Ultrasensitive insulin” (BECKMAN COULTER-SUA) la analizatorul „ACCESS Immunoassay Systems”. Concentrația *glucozei* a fost determinată prin metoda glucooxidază, folosind trusele „Glucose GOD FS” (DiaSys-Germania). Sensibilitatea la insulină a fost determinată utilizând parametrul *HOMA (Homeostasis model assessment)* calculat conform formulei: $HOMA = \text{glucoza (mmol/L)} * \text{insulina (mIU/L)} / 22,5$ [12].

Valorile plasmatice ale *colesterolului total, HDL-colesterolului și ale trigliceridelor (TAG)* au fost determinate prin metode enzimatică cu trusele „Cholesterol FS”, „Triglycerides FS” și „HDL precipitant FS” (DiaSys-Germania). Concentrația *LDL-colesterolului* a fost calculată după formula propusă de Friedewald: $LDL\text{-colesterol (mmol/L)} = \text{Colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - 0,45 * TG$ [6]. Raportul *trigliceride/HDL-colesterol* a fost calculat cu scopul de a aprecia riscul aterogen. *Lipoproteina(a), apolipoproteina AI și apolipoproteina B* au fost dozate prin metoda imunoturbidimetrică cu trusele „LP(a)”, „Apolipoprotein A1 FS” și „Apolipoprotein B FS” (DiaSys-Germania).

Prelucrarea statistică a datelor obținute a fost efectuată cu programul statistic StatsDirect. Indicii studiați sunt redați ca media aritmetică \pm abaterea standard ($M \pm \sigma$) sau mediana (Me) însoțită de valorile cuartilei inferioare și a cuartilei superioare (Q_1 - Q_3). Pentru testarea diferenței semnificative dintre indicii estimați ai loturilor studiate au fost aplicate testul de semnificație (t Student), testul statistic nonparametric Mann-Whitney U și pragul de semnificație (p). Dependențele reciproce dintre fenomenele studiate au fost determinate utilizând regresia liniară simplă, redată cantitativ prin coeficientul de corelație *r*.

Rezultate și discuții

La pacienții cu hipotiroidie subclinică și clinică valorile plasmatice ale insulinei sunt semnificativ majorate comparativ cu lotul martor (tabelul 1). În aceleași loturi, concentrația glucozei bazale nu diferă esențial de cea înregistrată la persoanele sănătoase. Sensibilitatea la insulină, estimată prin indicele HOMA, este cea mai înaltă la subiecții sănătoși. Pe măsura evoluției disfuncției tiroidiene, valoarea pa-

rametrului HOMA crește, ceea ce indică micșorarea sensibilității la insulină. Astfel, în loturile pacienților cu HSC și HC deosebirile sunt semnificative față de lotul martor. Cu toate că valorile plasmatice ale insulinei și glucozei la acești pacienți sunt în limitele normelor de referință, putem deja constata prezența unei insulinorezistențe relative.

Tabelul 1

Valorile medii ale insulinei, ale glucozei și parametrul HOMA la pacienții cu hipotiroidie subclinică și clinică

Lotul	M (n=27)	HSC (n=20)	HC (n=19)
Insulina, pmol/L, Me(Q_1 - Q_3)	3,74 (2,9-4,9)	5,22 (3,09-10,12) *	5,9 (3,76-8,33) **
Glucoza, mmol/L, $M \pm \sigma$	4,55 \pm 0,89	4,73 \pm 0,88	4,87 \pm 1,21
HOMA, Me(Q_1 - Q_3)	0,73 (0,57-1,11)	1,02 (0,63-2,24) *	1,09 (0,79-2,33) *

Notă: M – martor; HSC – hipotiroidie subclinică; HC – hipotiroidie clinică; HOMA – homeostasis model assessment; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Conform rezultatelor prezentate în tabelul 2 putem afirma că, în loturile pacienților cu hipotiroidie subclinică și clinică se conturează o tendință de creștere a concentrației majorității lipidelor plasmatice. Datele obținute sunt în acord cu rezultatele studiilor ce au relatat modificări comparabile ale lipoproteinelor plasmatice la pacienții cu HSC și HC [4, 8].

Tabelul 2

Valorile medii ale lipidelor plasmatice la pacienții cu hipotiroidie subclinică și clinică

Lotul	M (n=27)	HSC (n=20)	HC (n=19)
Vârsta, ani, $M \pm \sigma$	38,7 \pm 6,15	41,1 \pm 6,59	40,7 \pm 6,51
Col, mmol/L, $M \pm \sigma$	4,99 \pm 0,71	5,22 \pm 0,75	5,83 \pm 1,02 **
HDL-Col, mmol/L, $M \pm \sigma$	1,52 \pm 0,47	1,35 \pm 0,29	1,62 \pm 0,33
LDL-Col, mmol/L, $M \pm \sigma$	3,02 \pm 0,59	3,26 \pm 0,69	3,6 \pm 0,87 *
TAG, mmol/L, $M \pm \sigma$	0,45 \pm 0,17	0,62 \pm 0,26 *	0,62 \pm 0,34
TAG/HDL, $M \pm \sigma$	0,72 \pm 0,33	1,09 \pm 0,55 *	0,89 \pm 0,52
LP(a), g/L, Me(Q_1 - Q_3)	0,16 (0,08-0,33)	0,13 (0,05-0,21)	0,05 (0,04-0,15)

ApoA, g/L, M±σ	1,56 ± 0,25	1,59 ± 0,26	1,44 ± 0,25
ApoB, g/L, M±σ	1,48 ± 0,25	1,43 ± 0,24	1,56 ± 0,27
ApoA/ ApoB, M±σ	1,08 ± 0,24	1,13 ± 0,24	0,95 ± 0,21 *

Notă: M – martor; HSC – hipotiroidie subclinică; HC – hipotiroidie clinică; Col – colesterol; HDL – lipoproteine cu densitate înaltă; LDL – lipoproteine cu densitate joasă; TAG – trigliceride; LP(a) – lipoproteina(a); ApoA – apolipoproteina A; ApoB – apolipoproteina B; * - p < 0,05; ** - p < 0,01.

Pentru aprecierea rolului hormonilor tiroidieni în apariția dislipidemiei caracteristice pacienților cu hipotiroidie au fost evaluate relațiile dintre indicii ce caracterizează starea funcțională a glandei tiroide și lipidele plasmatice (tabelul 3). La pacienții cu hipotiroidie, se evidențiază asocieri pozitive între valorile plasmatice ale TSH-lui și colesterolul total (r=0,33, p<0,05), HDL-colesterol (r=0,34, p<0,05) și LDL-colesterol (r=0,23, p>0,05). Anticorpul anti-tiroxidaza, determinanții gradului disfuncției tiroidiene și, implicit, a modificărilor lipidelor plasmatice, corelează pozitiv cu colesterolul total (r=0,36, p<0,05) și LDL-colesterolul (r=0,34, p<0,05). Triiodtironina liberă, forma activă a hormonilor tiroidieni, este asociată negativ cu colesterolul total (r=-0,4, p<0,05),

HDL-colesterolul (r=-0,32, p<0,05) și LDL-colesterolul (r=-0,29, p>0,05). Pentru tiroxina liberă se relevă aceleași corelații, dar mai pronunțate ((r=-0,41, p<0,01 pentru colesterolul total, r=-0,49, p<0,01 pentru HDL-colesterol și r=-0,28, p>0,05 pentru LDL-colesterol). Putem constata cu certitudine că stările de hipotiroidie subclinică și clinică sunt însoțite de modificări ale fracțiilor colesterolului plasmatic.

După cum observăm din tabelul 3, corelațiile dintre hormonii tiroidieni și nivelul plasmatic al trigliceridelor sunt prea neînsemnate pentru a explica majorarea lor la pacienții loturilor cu HSC și HC (tabelul 2). Corespunzător, nici raportul trigliceride/HDL-colesterol nu corelează cu indicii stării funcționale a tiroidei, cu toate că acest indicator al riscului aterogen este majorat în loturile pacienților cu hipotiroidie. Posibil, modificările lipidice menționate sunt induse de factori distincți ce însoțesc insuficiența tiroidiană, un rol de frunte în acest sens aparținând insulinorezistenței.

Interrelațiile dintre indicii ce caracterizează starea funcțională a glandei tiroide și sensibilitatea la insulină sunt redate în tabelul 4. Constatăm că în eșantionul pacienților cu hipotiroidie se reliefează asocieri pozitive între valorile serice ale TSH-lui cu nivelul insulinei (r=0,33 p<0,05) și cu HOMA (r=0,2, p>0,05). Fracțiile libere ale hormonilor tiroidieni corelează

Tabelul 3

Corelații între indicii stării funcționale a glandei tiroide și lipidele plasmatice

Lotul	Indicii tiroidieni	Col	HDL-Col	LDL-Col	TAG	TAG/ HDL	LP(a)	ApoA	ApoB
		r	r	r	r	r	r	r	r
Martor n=27	Anti-TPO	0,36	0,33	0,03	0,52**	0,12	0,06	0,17	0,16
	TSH	-0,26	-0,42*	0,04	-0,1	0,2	0,12	-0,04	0,11
	T ₃ liber	-0,25	0,01	-0,27	-0,1	-0,16	-0,1	-0,46*	-0,07
	T ₄ liber	-0,19	-0,27	0,07	-0,28	-0,01	0,15	-0,08	-0,08
HSC+ HC n=39	Anti-TPO	0,36*	0,05	0,34*	0,17	0,07	0,16	0,13	0,23
	TSH	0,33*	0,34*	0,23	0,03	-0,13	0,13	-0,08	0,21
	T ₃ liber	-0,4*	-0,32*	-0,29	-0,13	-0,01	-0,17	-0,07	-0,22
	T ₄ liber	-0,41**	-0,49**	-0,28	0,01	0,23	0,15	0,21	-0,3

Notă: HSC – hipotiroidie subclinică; HC – hipotiroidie clinică; Col – colesterol; HDL – lipoproteine cu densitate înaltă; LDL – lipoproteine cu densitate joasă; TAG – trigliceride; LP(a) – lipoproteina(a); ApoA – apolipoproteina A; ApoB – apolipoproteina B. r – coeficientul de corelație; * - p < 0,05; ** - p < 0,01.

Tabelul 4

Corelații între indicii stării funcționale a glandei tiroide și sensibilitatea la insulină

LOTUL		Anti-TPO	TSH	ft ₃	ft ₄
		r	r	r	r
MARTOR n=27	Insulina	-0,05	0,06	0,16	0,13
	HOMA	0,01	0,12	0,08	0,02
HSC+HC n=39	Insulina	0,12	0,33*	-0,42**	-0,18
	HOMA	0,11	0,2	-0,27	-0,14

Notă: HSC – hipotiroidie subclinică; HC – hipotiroidie clinică; HOMA – homeostasis model assessment; anti-TPO – anticorpul anti-tiroxidaza; TSH – tirotopina; ft₃ – triiodtironina liberă; ft₄ – tiroxina liberă; r – coeficientul de corelație; * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001.

Tabelul 5

Corelații între sensibilitatea la insulină și lipidele plasmatic

LOTUL		Col r	HDL-Col r	LDL-Col r	TAG r	TAG/HDL r	LP(a) r	ApoA r	ApoB r
MARTOR n=27	Insulina	-0,38*	0,01	-0,5**	0,1	0,17	0,16	-0,1	-0,14
	HOMA	-0,27	-0,01	-0,38	0,22	0,26	0,3	-0,17	0,16
HSC+HC n=39	Insulina	0,12	-0,1	-0,03	0,54***	0,48**	0,01	0,36*	0,46**
	HOMA	0,13	-0,1	-0,03	0,61***	0,51***	-0,05	0,3	0,53***

Notă: HSC – hipotiroidie subclinică; HC – hipotiroidie clinică; HOMA – homeostasis model assessment; Col – colesterol; HDL – lipoproteine cu densitate înaltă; LDL – lipoproteine cu densitate joasă; TAG – trigliceride; LP(a) – lipoproteina(a); ApoA – apolipoproteina A; ApoB – apolipoproteina B. r – coeficientul de corelație; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

negativ cu insulina și HOMA, relațiile fiind mai pronunțate pentru forma biologic activă – triiodtironină.

Rezultatele obținute indică că, cu cât gradul de disfuncție tiroidiană este mai avansat, cu atât mai înalte sunt valorile plasmatic ale insulinei și mai pronunțată este insulinorezistența. Considerând că stările de hipotiroidie sunt însoțite de obezitate – verigă patogenetică declanșatoare în stabilirea insulinorezistenței – se poate afirma că insuficiența tiroidiană conduce la micșorarea sensibilității la insulină. Insulinorezistența rezultată contribuie la modificarea profilului lipidic plasmatic, indus de insuficiența hormonilor tiroidieni. Constatările efectuate sunt baze pe analiza relațiilor dintre valorile plasmatic ale insulinei, parametrului de determinare a sensibilității la insulină – HOMA și indicii plasmatici lipidici, prezentate în tabelul 5.

În lotul martor insulina corelează negativ cu colesterolul total și LDL-colesterolul ($r=-0,38$, $p<0,05$ și $r=-0,5$, $p<0,01$, respectiv). Aceleași asocieri se reliefează și pentru HOMA, dar sunt mai puțin pronunțate. În eșantionul pacienților cu hipotiroidie, se atestă corelații pozitive statistic semnificative între insulină, HOMA și concentrația plasmatică a trigliceridelor ($r=0,54$, $p<0,001$ și $r=0,61$, $p<0,001$, respectiv). Se știe că insulina micșorează concentrația trigliceridelor plasmatic. Considerând majorarea în paralel a concentrației insulinei și a trigliceridelor la pacienții cu hipotiroidie se poate de vorbit despre o insulinorezistență relativă la acești pacienți.

În condiții obișnuite, între valorile plasmatic ale trigliceridelor și HDL există o asociere negativă. Analizând valorile medii ale trigliceridelor și HDL-colesterolului în loturile pacienților cu hipotiroidie (tabelul 2) constatăm că majorarea trigliceridelor depășește micșorarea HDL-colesterolului. Mai mult decât atât, în lotul pacienților cu HC se denotă o sporire paradoxală a HDL-colesterolului. Putem presupune că, în disfuncțiile tiroidiene severe, modificările concentrației plasmatic a HDL sunt predominante de insuficiența tiroidiană, dar nu de insulinorezistență. S-ar părea că este o situație favorabilă, însă studii recen-

te au constatat că modificările nivelului plasmatic al HDL poartă un caracter calitativ – se majorează fracțiunea HDL2 datorită activității scăzute a proteinei de transfer a esterilor colesterolului și a lipazei hepatice. Ca urmare are loc reducerea captării colesterolului de către ficat și diminuarea interconversiei HDL2 ↔ HDL3 [17].

Se consideră că raportul lipidic TAG/HDL-colesterol este unul dintre cei mai informativi indici pentru aprecierea riscului aterogen în cazul prezenței insulinorezistenței (Brehm A, 2004). Elocvente în acest sens sunt relațiile pozitive stabilite între nivelul plasmatic al insulinei, parametrului de calculare a sensibilității la insulină HOMA și acest raport ($r=0,48$ $p<0,01$ și $r=0,51$, $p<0,001$, respectiv) la pacienții cu hipotiroidie (tabelul 5). Rezultatele obținute dovedesc rolul insulinei în reglarea metabolismului trigliceridelor și al HDL. În plus, ele explică, cel puțin parțial, riscul cardiovascular înalt asociat disfuncțiilor tiroidiene.

Concluzii:

1. Pacienții cu hipotiroidie subclinică și clinică prezintă valori mai înalte ale insulinei bazale și sensibilitate la insulină mai scăzută comparativ cu lotul martor, ceea ce indică prezența insulinorezistenței.

2. Nivelul plasmatic al insulinei și modelul HOMA corelează pozitiv cu valorile plasmatic ale TSH-lui și negativ cu fracțiile libere ale triiodtironinei și tiroxinei, indicând rolul hormonilor tiroidieni în diminuarea sensibilității la insulină.

3. Stările de hipotiroidie subclinică și clinică sunt însoțite de un profil lipidic aterogen, declanșat de insuficiența tiroidiană și accentuat de insulinorezistență.

Bibliografie

1. Bakker S.J., ter Maaten J.C., Popp-Snijders C., et al., *Triiodothyronine: a link between the insulin resistance syndrome and blood pressure?*, J Hypertens, 1999; 17, p. 1725–1730.
2. Bakker S.J.L., Ter Maaten J.C., Popp-Snijders C., et al., *The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects*, J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86, p. 1206–1211.

3. Brehm A., Pfeifer G., Pacini G., et al., *Relationship between serum lipoprotein ratios and insulin resistance in obesity*, *Clinical Chemistry*, 2004; 50, p. 2316-2322.
4. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C., *The Colorado thyroid disease prevalence study*, *Arch Intern Med*, 2000; 160, p. 526-534.
5. Chubb S.A., Davis W.A., Davis T.M., *Interactions between thyroid function, insulin sensitivity and serum lipid concentrations: The Fremantle Diabetes Study*, 2005; *J Clin Endocrinol Metab*, 90, p. 5317-5320.
6. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S., *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge*, *Clin Chem*, 1972; 18, p. 499-502.
7. Ginsberg H.N., *Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels*, *Diabetes*, 1996; 45(3), p. S27-S30.
8. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J., et al., *Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study*, *Ann Intern Med*, 2000; 132, p. 270-278.
9. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders D., et al., *Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87, p. 489-499.
10. Howard B.V., Egusa G., Beltz W.F., et al., *Compensatory mechanisms governing the concentration of plasma low density lipoprotein*, *J Lipid Res*. 1986; 27, p. 11-20.
11. Kapadia K.B., Bhatt P.A., and Shah J.S., *Association between altered thyroid state and insulin resistance*, *J Pharmacol Pharmacother*, 2012; 3(2), p. 156-160.
12. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*, *Diabetologia*, 1985; 28, p. 412-419.
13. Miura S., Iitaka M., Suzuki S., et al., *Decrease in serum levels of thyroid hormone in patients with coronary heart disease*, *Endocr J*, 1996; 43, p. 657-663.
14. Mykkanen L., Haffner S.M., Ronnema T., et al., *Low insulin sensitivity is associated with clustering of cardiovascular disease risk factors*, *Am J Epidemiol*, 1997; 146, p. 315-321.
15. Ness G.C., Lopez D., Chambers C.M., et al., *Effects of L-triiodothyronine and the thyromimetic L-94901 on serum lipoprotein levels and hepatic low-density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and apo A-I gene expression*, *Biochem Pharmacol*, 1998; 56, p. 121-129.
16. Singh B.M., Goswami B., and Mallika V., *Association between insulin resistance and hypothyroidism in females attending a tertiary care hospital*, *Indian J Clin Biochem*, 2010; 25(2), p. 141-145.
17. Tan K.C.B., Shiu S.W.M. and Kung A.W.C., *Effect of thyroid dysfunction on high-density lipoprotein subfraction metabolism: roles of hepatic lipase and cholesterol ester transfer protein*, *Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83, p. 2921-2924.
18. Vanderpump M.P.J., Tunbridge W.M.G., French J.M., et al., *The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community*, *Thyroid*, 1996; 6, p. 155-160.

EVALUAREA CITOCROMULUI P450 LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C ÎN FUNCȚIE DE ACTIVITATEA PROCESULUI INFLAMATOR HEPATIC (ÎN BAZA SINDROMULUI DE CITOLIZĂ) ȘI INFECȚIEI VIRALE

**Natalia Taran – cercet. șt., dr. șt. med.,
Vlada-Tatiana Dumbrava – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Iulianna Lupasco – conf. cercet., dr. șt. med.,**

**Laboratorul de gastroenterologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel. 022 205539, 079257616, natalita_taran@yahoo.com**

Rezumat

Diverse procese fiziologice și patologice ale organismului influențează nivelul citocromului P450 hepatic. Acțiunea distructivă și reglatoare a monooxigenazelor are o mare importanță în diverse forme de hepatite și fibroze hepatice, procese inflamatoare. Studiul nostru a inclus 48 de pacienți cu hepatite cronice virale C. Pacienții au fost evaluați în funcție de gradul de activitate a procesului inflamator hepatic (în baza sindromului de citoliză) și faza infecției virale. În hepatitele cronice virale C se atestă o concentrație crescută a citocromului P450 comparativ cu persoanele din lotul martor, acesta fiind majorat atât în funcție de gradul de activitate a procesului inflamator hepatic, cât și a procesului viral. Concentrația sporită de citocrom P450 reflectă o reacție compensatorie a organismului la acțiunea îndelungată a procesului inflamator hepatic. În HCV C s-a determinat o corelație directă a citocromului P450 ($r_{xy}=0,63$) cu gradul de activitate a procesului

patologic hepatic și sindromul imuno-inflamator, datorate răspunsului imediat la procesul inflamator și dezechilibrului sistemului antioxidant de protecție a organismului.

Cuvinte-cheie: citocrom P450, hepatita cronică virală C, proces inflamator hepatic, faza infecției virale

Summary. Cytochrome P450 evaluation in patients with chronic viral hepatitis C based on the liver activity of the inflammatory process (based on the cytolysis syndrome) and viral infection

Various physiological and pathological processes of the body influence the hepatic cytochrome P450. The destructive and regulatory actions of monooxygenases are of great importance in various forms of hepatitis and liver fibrosis, inflammatory processes. Our study included 48 patients with chronic viral hepatitis C. The patients were evaluated according to the activity range of the hepatic inflammatory process (based on cytolysis syndrome) and phase of the viral infection. Chronic viral hepatitis C showed an increased concentration of cytochrome P450 compared to the control group, this being increased both due to the activity of the hepatic inflammatory process as well as the viral process. Increased concentration of cytochrome P450 reflects a compensatory reaction of the body to prolonged action of hepatic inflammatory process. In VHC C there was determined a direct correlation of cytochrome P450 ($r_{xy}=0,63$) with the degree of activity of the hepatic disease process and immuno-inflammatory syndrome, due to the immediate response to the inflammatory process and the imbalance of the body antioxidant protection system.

Key words: cytochrome P450, chronic viral hepatitis C, liver inflammatory process, phase of viral infection

Резюме. Определение цитохрома P450 у пациентов с вирусным гепатитом C в зависимости от активности воспалительного процесса (на основании синдрома цитолиза) и активностью вирусной инфекции

Различные физиологические и патологические процессы в организме взаимодействуют с количеством цитохрома P450. Деструктивное и регулирующее действие данных монооксигеназ имеет большое значение в различных формах гепатита и фиброза печени, воспалительных процессах. В исследование включены 48 пациентов с хроническим вирусным гепатитом C. Данные пациенты были оценены по степени активности воспалительного процесса (на основе синдрома цитолиза) и фазах вирусной инфекции. При хронических гепатитах C наблюдается повышение концентрации цитохрома P450 по сравнению с лицами контрольной групп. Концентрация цитохрома P450 выявлена выше у больных как с активностью воспалительного процесса так и с уровнем вирусной инфекции. Повышенная концентрация цитохрома P450 отражает компенсаторную реакцию организма на длительное действие воспалительного процесса в печени. При ХГС выявлена прямая корреляционная связь цитохрома P450 со степенью активности воспалительного процесса и иммуно-воспалительным синдромом как следствие незамедлительной реакции на воспаление и наличия дисбаланса в системе антиоксидантной защиты организма

Ключевые слова: цитохром P450, хронический вирусный гепатит C, степень воспалительного процесса, фаза вирусной инфекции

Introducere. Monooxigenazele citocromului P450 participă în sinteza și în metabolismul importantelor clase de compuși fiziologici – hormonilor steroizi, acizilor biliari, vitaminelor, acizilor grași, prostaglandinelor, însă funcția lor fiziologică de bază o constituie detoxificarea xenobioticelor prin intermediul hidroxilării [13, 15]. În organismul uman citocromul P450 există sub diferite izoforme (la etapa actuală sunt cunoscute mai mult de 400) codate de o diversitate de gene [2, 4, 5].

Una dintre particularitățile esențiale ale enzimelor citocromului P450 constituie oxidarea unui număr enorm de substraturi naturale și practic toate xenobioticele. Aceste enzime sunt divizate în 2 tipuri: *constitutive* și *inductibile*. Cea *constitutivă* se formează independent de condițiile în care se află celula, iar *inductibilă*, este frecvent sintetizată în cantități mai mici, atingând anumite niveluri în prezența substraturilor endogene și exogene [11].

Majoritatea izoformelor citocromului sunt inductibile, adică cantitatea lor în celule se mărește consi-

derabil la apariția substratului. În funcție de predominarea în celulă a uneia sau altei izoforme, poate fi schimbată componența produșilor reacției, în special, raportul dintre activare și detoxificare [7, 16, 17]. Concomitent cu pătrunderea în organism a xenobioticelor, are loc inducția sistemelor monooxigenazice cu sporirea concentrației de citocrom P450 în hepatocite și creșterea activității reacțiilor enzimatică [7]. Biotransformarea xenobioticelor îndeplinește un rol cheie în mecanismele de adaptare a organismului la factorii mediului inconjurător [8, 18]. Ficatul îi se atribuie rolul de filtru biologic în calea administrării toxinelor exogene în circulația sangvină a organismului [7].

Diverse procese fiziologice și patologice ale organismului influențează nivelul citocromului P450 hepatic. Activitatea citocromului P450 depinde de câțiva factori, de exemplu la femei acesta este mai înalt, probabil, datorită deosebirii în statutul hormonal. La copii și vârstnici activitatea acestuia este mai scăzută cu 40% decât la persoanele de vârstă medie,

datorită micșorării masei funcționale a țesutului hepatic [13]. Produsele alimentare pot inhiba activitatea citocromului P450, manifestându-se în unele cazuri ca inhibitori (sucidul, greișul, lăima, unele condimente, spre exemplu imbirul, piperul negru, curcuma), sau inductori ai acestora (unele soiuri de miere). Alcoolul în doze mari se consideră un inhibitor nespecific al citocromului P450, iar în doze mici și medii se pronunță ca inductor [3, 5]. Multiple lucrări demonstrează, că activitatea sistemului monooxigenazic este modificată în ateroscleroză, hipertensiune arterială, hepatite, procese tumorale, stări alergice, infecții bacteriene. O studiere mai minuțioasă a sistemului citocromului P450 a fost efectuată în infecțiile virale și bacteriene [11, 17]. Xenobioticele, pătrunzând în organismul uman, produc inducția sistemului microsomal monooxigenazic, ca rezultat are loc majorarea concentrației citocromului P450 în hepatocite cu mărirea activității reacțiilor enzimatică [3, 4, 6]. Sporirea nivelului de activitate a enzimelor de oxidare microsomală a fost demonstrată în patologia acută a ficatului, în hepatitele reactive [4, 17].

Capacitatea citocromului P450 de generare a metaboliților activi de oxigen permit de a considera această clasă de enzime în calitate de reglatori importanți ai multor funcții celulare și procese patologice. Acțiunea distructivă și reglatoare a monooxigenazelor are o mare importanță în diverse forme de hepatite și fibroze hepatice, procese inflamatoare [3, 18]. În afecțiunile inflamatoare este dereglat echilibrul între procesele pro- și antioxidative. Dacă procesul este neridat, are loc deprimarea funcției monooxigenaze a citocromului P450. Deprimarea acestei funcții este realizată prin mai multe căi: interferoane, interleukine, activarea sistemului reticulo-endotelial, peroxidarea lipidică. Sistemul citocromului P450 manifestă un rol esențial în menținerea homeostaziei chimice a mediului intern al organismului, luând parte în biotransformarea oxidativă a compușilor chimici și a moleculelor bioreglatoare endogene - endobioticele [4, 12]. În hepatitele virale, producerea leziunilor hepatocitare este determinată predominant de răspunsul imun și, deși mecanismele fiziopatogenetice sunt complexe și incomplet elucidate, există numeroase date care demonstrează că persistența infecției, progresiunea leziunilor hepatice și carcinogeneza sunt mediate de stresul oxidativ [1, 7, 9]. Ficatul, considerat și centru metabolic al organismului, are un rol important în fagocitoză și procesele imunologice, fiind astfel și o sursă de specii reactive de oxigen. Eliberarea unor cantități crescute de specii reactive de oxigen în ficat intensifică reacțiile de lipoperoxidare hepatică și producerea de mediatori ai inflamației, producând astfel leziuni tisulare.

Scopul lucrării. Studiarea concentrației citocromului P450 la pacienții cu hepatite cronice de etiologie virală C în funcție de activitatea procesului inflamator hepatic (în baza sindromului de citoliză) și infecției virale.

Material și metode. Materialul clinic a fost selectat în baza secției de hepatologie a Spitalului Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova. Studiul dat a inclus 48 pacienți cu hepatită cronică virală C, cu vârsta medie de $46,7 \pm 3,47$ ani. Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor anamnestice, clinice și paraclinice, inclusiv datelor ecografiei, scintigrafiei, aprecierea markerilor infecției virale B, D și C, ARN VHC prin metoda PCR. Concentrația de citocrom P450 s-a efectuat prin metoda de apreciere a activității p-hidroxilazei după N.Orihovici (1993). Această metodă constă în determinarea vitezei hidroxilării anilinei apreciate după cantitatea de formare a p-aminofenolului.

Lotul martor a fost alcătuit din 29 de persoane practic sănătoase - 58,62% (17) femei și 41,38% (12) bărbați cu vârsta cuprinsă între 18 și 42 de ani, vârsta medie $30,97 \pm 5,65$ ani, fără anamneză ereditară agravată, în absența patologiei hepatice și gastrointestinale, a bolilor sistemului cardiovascular și a țesutului conjunctiv, a dereglărilor autoimune și endocrine.

Rezultate și discuții. În funcție de gradul de activitate a procesului patologic hepatic (în baza sindromului de citoliză) s-a depistat că pentru 72,92% (35) pacienți a fost prezent un grad minim de activitate, pentru 20,83% (10) pacienți un grad moderat de activitate a procesului și $6,25 \pm 13,9\%$ (3) pacienți cu grad maxim de activitate, iar $12,50 \pm 13,5\%$ (6) din pacienți au evaluat cu semne de hipertensiune portală. Manifestările clinice la pacienții respectivi au relatat prezența hepatomegaliei în $87,5 \pm 5,1\%$ (42) pacienți, splenomegalia fiind diagnosticată la $6,25 \pm 13,9\%$ (3) bolnavi. Printre sindroamele de bază predominau sindromul asteno-vegetativ- $87,5 \pm 5,1\%$ (42), sindromul algic - $85,42 \pm 5,5\%$ (41), și sindromul dispeptic - $68,75 \pm 8,1\%$ (33). Pentru bolnavii cercetați (48) au fost caracteristice prezența unor boli digestive asociate: 31,25% (7) - gastrită cronică, 10,42% (5) - duodenită cronică, 72,90% (35) - colecistită cronică acalculoasă, 47,91% (23) pancreatită cronică.

La persoanele din lotul martor nivelul de citocrom P450 se atestă de $12,08 \pm 3,34$ mu/l. În lotul pacienților cu HCV C concentrația de citocrom P450 ($32,56 \pm 1,21$ mu/l) s-a determinat mai sporită versus valorile respective înregistrate la persoanele sănătoase ($t=5,76$; $p<0,001$). Studiarea concentrației de citocrom P450 a relatat o majorare a acesteia atât la persoanele de gen feminin ($34,60 \pm 10,42$ mm/l), cât și la persoanele de gen masculin ($26,16 \pm 6,40$ mu/l)

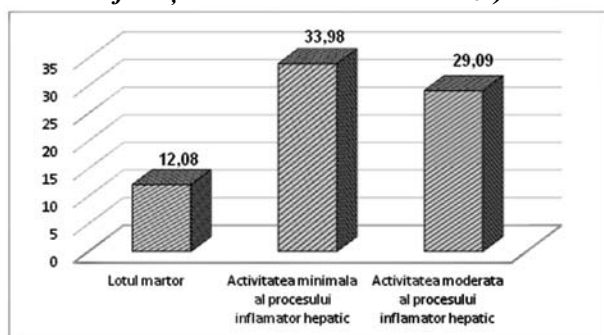
comparativ cu indicii analogici înregistrați la persoanele din lotul martor ($p < 0,05$, $p < 0,001$).

Studierea concentrației de citocrom P450 în funcție de vârstă a relatat o majorare a acestuia atât la persoanele până la 40 de ani ($27,43 \pm 7,84$ mu/l), cât și după 40 de ani ($36,54 \pm 13,38$ mu/l) versus indicii respectivi atestați la indivizii sănătoși ($p < 0,01$, $p < 0,01$). La pacienții din lotul dat se atestă o majorare semnificativă a concentrației de citocrom P450 atât la persoanele cu o durată a bolii *mai mare de 5 ani* ($33,98 \pm 11,51$ mu/l), cât și la pacienții cu o evoluție a bolii *mai mică de 5 ani* ($31,30 \pm 12,44$ mu/l) versus indicele respectiv înregistrat la persoanele sănătoase ($p < 0,001$, $p < 0,01$).

Pacienții respectivi au fost evaluați în funcție de gradul de activitate a procesului inflamator hepatic (în baza sindromului de citoliză). Cercetarea concentrației de citocrom P450 ($n=35$) ($33,98 \pm 3,93$ mu/l) la pacienții cu HCV C cu grad minim de activitate a procesului inflamator hepatic se caracterizează printr-o prevalență a acestuia versus datele similare atestate la persoanele din lotul martor ($p < 0,001$). Studierea concentrației de citocrom P450 ($29,09 \pm 3,87$ mu/l) la pacienții cu grad moderat-maxim de activitate ($n=13$) s-a stabilit la fel crescută comparativ cu datele similare înregistrate la indivizii sănătoși ($p < 0,01$). La bolnavii cu HCV C valoarea citocromului P450 s-a determinat de asemenea majorată atât în *faza de reactivare* a maladiei ($32,87 \pm 5,72$ mu/l) ($n=27$), cât și în *faza latentă* a infecției ($32,15 \pm 7,92$ mu/l) ($n=21$) versus valorile similare atestate la persoanele din lotul martor ($p < 0,001$, $p < 0,01$).

Tabelul 1

Estimarea citocromului P450 la pacienții cu HCV C în funcție de procesul inflamator hepatic (în funcție de sindromul de citoliză)

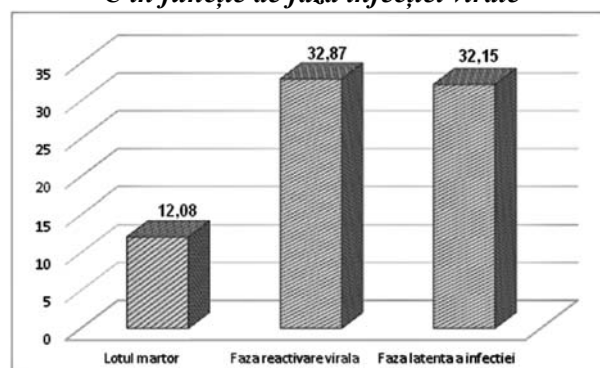


În baza studiului s-au demonstrat interconexiuni de corelare ale indicilor sindromului colestatic cu concentrația de citocrom P450. Concentrația de citocrom P450 corelează direct cu nivelul bilirubinei totale ($r_{xy} = 0,30$) și indirect cu valorile γ -GTP ($r_{xy} = -0,24$). Merită atenție interrelațiile concentrației de citocrom P450 cu indicii sindromului imuno-inflamator. S-a

stabilit o corelare directă a citocromului P450 cu concentrația serică a IgM ($r_{xy} = 0,34$) și Ig G ($r_{xy} = 0,35$). De asemenea s-a stabilit o corelare directă a concentrației de citocrom P450 cu gradul de activitate a procesului inflamator hepatic ($r_{xy} = 0,33$).

Tabelul 2

Estimarea citocromului P450 la pacienții cu HCV C în funcție de faza infecției virale



Discuții. Analizând cele expuse, s-a demonstrat o corelare directă a concentrației de citocrom P450 cu indicii sindromului imuno-inflamator și gradul de activitate a procesului inflamator hepatic (conform indicilor sindromului citolitic), ce relatează dereglarea proceselor metabolice în ficat cu diminuarea funcției de detoxificare a acestuia. Prin urmare, în rezultatul infecției virale se formează un dezechilibru în organism, se dezvoltă stresul oxidativ, declansat de procesul inflamator hepatic, cu formarea formelor active de oxigen [9, 11, 14]. Însă stresul oxidativ se dezvoltă nu numai sub acțiunea prooxidanților externi, dar și în rezultatul activării mecanismelor endogene generate de formele active de oxigen și în rezultatul diminuării protecției antioxidante [10, 11, 12]. S-a demonstrat, că activarea proceselor de oxidare a radicalilor liberi stau la baza patogenezei multiplelor maladii hepatice virale, iar producerea excesivă a formelor active de oxigen se manifestă în cele mai timpurii stadii ale procesului. Decurgerea și prognosticul evoluției bolii hepatice sunt strâns legate de starea funcțională a sistemului antioxidant al hepatocitelor [6, 8, 14]. Rezultatele primite demonstrează clar, că procesul inflamator hepatic este influențat direct de concentrația citocromului P450: cu cât este mai activ procesul inflamator hepatic, cu atât este mai afectată funcția de detoxificare a ficatului.

Sinteza excesivă a NO în timpul inflamației sau infecției virale manifestă o influență deosebită în reglarea metabolism-dependentă a concentrației de citocrom P450 [1, 2]. În ultimii ani apar multiple lucrări care demonstrează, că xenobioticele, inducând sistemul de citocrom P450, provoacă o hiperproducere a citokinelor proinflamatorii, măresc sensibilitatea

către endotoxinele bacteriene, infecțiile virale, sensibilizează hepatocitele și alte celule către apoptoză [7, 16]. Prin urmare, stabilirea unei corelări directe a concentrației de citocrom P450 cu indicii sindromului imuno-inflamator și gradul de activitate a procesului inflamator hepatic (conform indicilor sindromului de citoliză), demonstrează inevitabil dereglarea proceselor metabolice în ficat cu diminuarea funcției de detoxificare a acestuia la pacienții cu hepatite cronice virale.

Concluzii:

1. La pacienții cu hepatite cronice virale C, indiferent de vârstă și sex, se atestă o concentrație crescută a citocromului P450.

2. Concentrația sporită de citocrom P450 reflectă o reacție compensatorie a organismului la acțiunea îndelungată a procesului inflamator hepatic.

3. În HCV C s-a determinat o corelație directă a citocromului P450 ($r_{xy} = 0,63$) cu gradul de activitate a procesului patologic hepatic și sindromului imuno-inflamator, datorate răspunsului imediat la procesul inflamator și dezechilibrului sistemului antioxidant de protecție a organismului.

Bibliografie

1. Cardaci S. et al. *Reactive Oxygen Species Mediate p.53 Activation and Apoptosis Induced by Sodium Nitroprusside in SH-SY5Y Cells* Mol. Pharmacol. 2008, Vol.74(5), p. 1234 - 1245.
2. Carreras Cecilia Maria and Poderoso Juan José. *Mitochondrial nitric oxide in the signaling of cell integrated responses*. Am J Physiol Cell Physiol 2007, 292: p.1569-1580.
3. Gotlieb R. A. *Cytochrome P 450: major player in reperfusion injury*. Arch. Biochem. Biophys. 2003, Vol.420, p.6812-6817.
4. Keigo Machida et al. *Hepatitis C Virus Triggers Mitochondrial Permeability Transition with Production of Reactive Oxygen Species, Leading to DNA Damage and STAT3 activation*. J.Virology; 2006, V.80, n.14, p. 7199-7207.
5. Kessova A. I., Cederbaum. *CYP2E1: biochemistry, toxicology, regulation and function in ethanol-induced liver injury*. Curr.Mol Med. 2003, Vol.3, p.509-518.
6. Reynaert H. et al. *Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension*. Gut 2002, Vol.50, p.571-581.
7. Sacerdoti D. et al. *Role of cytochrome P450dependent arachidonic acid metabolites in liver physiology and pathophysiology*. J. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2003, Vol. 72 (1-2), p. 51-71.
8. Sheweita S. A., Tilmisany A. K. *Cancer and phase II drug – metabolizing enzymes*. Department of bioscience Institute of Graduate Studies Research, Alexandria University, Egipt. Curr. Drug. Metab. 2003, Vol.4, p.45-58.
9. Воробьева Е. Н., Воробьев Р. И. *Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения*. Бюллетень СО РАМН. 2005, №4, (118). стр.24-31.
10. Дегтярева И. И. и другие. *Современные подходы к лечению хронических токсических и вирусных гепатитов*. J. Mol Pharmacol. 2004, 65, стр.1070-1079.
11. Жаворонок Т. В. и другие. *Особенности детоксикации с участием ферментов митохондриального окисления и глутатионзависимых ферментов при псевдотуберкулезе*. Сибирский государственный медицинский университет, г.Томск. Бюллетень сибирской медицины. 2006, №1, стр.16-20.
12. Залевская И. Н., Руднева И. И. *Опорные конспекты лекций к спецкурсу Экоотоксикология, Биохимические механизмы действия токсических веществ на живые организмы*. Симферополь: ТНУ. 2004, 28 стр.
13. Кржечковская В. В. *Мембрансвязанный цитохром b5, роль цитохрома b5 в регуляции активности изоформ цитохрома*. Серия Критические технологии. Мембраны. 2005, № 2 (26), стр.10-22.
14. Кузнецова Е. Е. и др. *Митохондриальное окисление в физиологических и патологических процессах*. 2007, 4 (56), стр.170-180. ИЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск).
15. Ляхович В. В., Вавилин В. А. *Активированные кислородные метаболиты в монооксигеназных реакциях*. Научный центр клинической и экспериментальной медицины. СО РАМН. Новосибирск. Бюллетень СО РАМН. 2005, № 4(118), стр. 7-12.
16. Полунина Т. Е. *Лекарственные поражения печени*. Лечащий врач. 2005, №3, стр. 69-72.
17. Сибиряк С. В. *Цитокины как регуляторы цитохром P450- зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты*. Журнал Цитокины и воспаление. 2003, Т, №2, стр.12-21.
18. Симон В. А. *Цитохром P450 и взаимодействие лекарственных веществ*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002, №6, стр. 25-30.

ROLUL HELICOBACTER PYLORI IN HEPATITA CRONICA VIRALA C

Tatiana Ghelimici – cercet. şt.,
Vlada-Tatiana Dumbrava – prof. univ., dr. hab. şt. med.,
Iulianna Lupaşco – conf. cercet., dr. şt. med.,

Laboratorul de gastroenterologie,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu”
tel. 022 205539, 069323554, glmtt14@gmail.com

Rezumat

Acest studiu a inclus 69 de pacienţi cu hepatită cronică, printre care au dominat bărbaţi, 66,7% (46), persoane mai mari de 45 ani, 53,6% (37). La toţi pacienţii au fost efectuate toate investigaţiile clinice, de laborator şi instrumentale şi, a fost studiată starea funcţională a ficatului, FGDS şi aprecierea prezenţei bacteriei *Helicobacter Pylori* (HP) în mucoasa gastrică. Prin metodele ureazică şi histologică s-a apreciat gradul contaminării de colonizare a bacteriei HP în mucoasa gastrică, de la minim (+) grA până la maxim (+++++) gr. B. În HCV-C, severitatea infecţiei bacteriene cu HP în mucoasa gastrică mai frecvent la bărbaţi şi creşterea activităţii procesului hepatic. Gradul infectării cu bacteria HP în mucoasa gastrică influenţează clinic la evoluţia HCV-C. Formele erozive ale alterărilor gastroduodenale predomină în grupa cu infectarea maximală a bacteriei HP în mucoasă gastrică. La pacienţii cu HCV-C grupa B s-a demonstrat o creştere maximă a activităţii ALT, concentraţie IgA şi titrului anticorpilor antifosfolipidici cu reducerea trombocitelor. Toate aceste date indică o relaţie între două infecţii: - bacteria HP şi virusul hepatic – C. Persistenţa infecţiei bacteriei HP agravează dereglările imune la pacienţii cu HCV-C şi duce la progresarea procesului hepatic.

Cuvinte-cheie: hepatită cronică virală C, *Helicobacter Pylori*

Summary. Role of *Helicobacter* infection in patients with HCV chronic hepatitis

The study involved 69 patients with chronic hepatitis C (CHC), with predomination of males - 66,7% (46) and persons older than 45years, 53,6% (37). All patients have been evaluated clinically, laboratory and instrumental examination of the functional state of the liver, FGDS, as well as the presence of HP in gastric mucosa. Histological and urease methods assessed the degree of HP colonization in the gastric mucosa from minimum, (+) - group A, up to maximum (+++++) - group B. The severity of bacterial infection of the gastric mucosa caused by HP in CHC patients occurs more frequently in men with a maximum degree of activity of hepatic process. The degree of HP infection of the gastric mucosa influences clinical course of disease in CHC. The erosive forms of gastro-duodenal alterations predominated in group with a significant HP contamination of gastric mucosa. The CHC, gr.B patients demonstrated significant increase in the activity of ALT, IgA and antiphospholipid antibodies with reduction of thrombocytes. The above mentioned data indicate a relationship between two infections HP and chronic viral infection C. Presence of persistence of HP infection aggravates immune abnormalities in patients with CHC and promotes the progression of hepatic proces.

Key words: chronic hepatitis C, *Helicobacter Pylori*

Резюме. Хронический вирусный гепатит C ассоциированный с инфекцией *Helicobacter Pylori* (HP)

Обследовано 69 больных с хроническим гепатитом C (ХГС) среди которых преобладали мужчины и лица старше 45 лет. Всем больным проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование функционального состояния печени, ФГС и определено наличие *Helicobacter Pylori*(HP) в слизистой оболочке желудка (СОЖ). Гистологическим и уреазным методами оценена степень обсемененности HP в СОЖ от минимальной (+)-гр. А до максимальной (+++++) гр. Б. При ХГС выраженность бактериальной инфекции СОЖ чаще наблюдается у мужчин и у лиц старше 45 лет при максимальной степени активности печеночного процесса. Степень инфицирования HP СОЖ оказывает воздействие на клиническое течение болезни при ХГС-С. В обследованной гр.Б было отмечено достоверное повышение активности АЛТ, концентрации Ig A и титра антифосфолипидных антител и снижено количество тромбоцитов. Приведенные данные свидетельствуют о наличие взаимосвязи между двумя инфекциями: бактериальной-HP и вирусной ВНС. Персистенция HP усугубляет иммунные нарушения у больных ХГС и способствует прогрессированию печеночного процесса.

Ключевые слова: хронический гепатит C, *Helicobacter Pylori*

Introducere. În ultimele decenii se detectă sporirea frecvenţei afecţiunilor hepatice, în special la populaţia aptă de muncă, astfel creând un impact socio-economic negativ în populaţie. Maladiile hepatice cronice sunt afecţiuni sistemice, iar hepatita cronică ocupă circa 40% dintre aceste afecţiuni. Hepatita cronică C rămâne în atenţia specialiştilor necătând

la reuşitele evidente în patogenia şi terapia acestei maladii. După datele OMS circa 1 mln de persoane cu HCV decedează din cauza complicaţiilor: ciroza hepatică, hepatocarcinomul şi hemoragiile tractului digestiv superior acute şi manifestări extrahepatice [11]. Afectarea tractului digestiv la pacienţii cu HCV infecţia a fost depistată în 87% [7] în 37% se dez-

voltă gastropatia portală [14]. La pacienții cu HCV, infecția în 85% în mucoasa gastrică a apreciat bacteria *Helicobacter Pylori* [9]. În ultimii ani, câteva studii au relatat observații asupra implicării *H. Pylori* în patogeniza afecțiunilor enterohepatice, pe când alte studii au raportat prevalența sporită a *H. Pylori* în afecțiunile hepatice de etiologie HCV: steatoza, hepatita, ciroza sau cancer [1.2.3.5] (tab. 1).

Scopul studiului nostru constă în aprecierea datelor clinico-imunologice și biochimice, titrului anticorpilor antifosfolipidici (AFL) în ser.

Material și metode

Etapa inițială de lucru constă din 69 de pacienți cu HCV-C 46 bărbați și 23 femei, cu vârsta de la 18 până la 60 ani. Diagnosticul hepatita cronică a fost stabilită pe baza datelor clinice și de laborator, cu aprecierea sindromelor hepatice de bază. La toți pacienții a fost constatată prezența anti HCV (ELISA 11), și ARN HCV (metoda PCR). Concomitent au fost făcute - ultrasonografia cavităților abdominale, gama-scintigrafia ficatului. Evaluarea mucoasei gastrice a fost efectuată prin metode endoscopice și histologice. Pacienții au fost testați paralel la prezența *Helicobacter Pylori* prin două metode - histologică și ureazică rapidă, cu aprecierea gradului diseminării HP în mucoasa gastrică. În baza gradului de infectare, bolnavii au fost divizați în 2 grupe - gr. A-24,6% (17) (+) infectarea min. și gr. B-75,4% (52) (+++++) infectarea înaltă. La toți bolnavii s-a apreciat titrul anticorpilor antifosfolipidice (AFL) în sânge. Lotul martor a fost constituit din 30 de persoane practic sănătoase, fără anamneză agravată.

Rezultatele preliminare: În investigarea endoscopică gastrică și duodenală au relevat prezența gastritei la 72,4% (50) de pacienți inclusiv și afectarea erozivă în 7,2% (5) cazuri. Cercetarea morfologică a biopstatelor mucoasei gastrice a constat prezența gastritei la 62% (43) din pacienți, inclusiv superficiale - la 32% (22), atrofice - 30% (21). La pacienții cu HCV-C, cu grad pronunțat de diseminare a bacteriei *Helicobacter Pylori* în mucoasa gastrică, gastrita

atrofică a fost constatată histologică în 71% (15), iar superficială în 77% (17) și au fost depistate mult mai frecvent comparativ cu pacienții de grad minim de diseminare a HP. În cadrul investigațiilor duodenale endoscopice la pacienții cu HCV-C au fost diagnosticate manifestările duodenale cronice în 72,5% (50) cazuri, inclusiv modificări erozive - în 46,4% (32) pacienți. Ulcerul duodenal a fost diagnosticat în 5,8% (4), afectarea ulcero-cicatricială a fost constatată la 13% (9) pacienți (tab. 2).

La pacienții cu HCV-C, cu grad pronunțat de diseminare a bacteriei în mucoasa gastrică-gr.B, gastrită erozivă a fost depistată în 80% (4) pacienți, iar în gr. A-20% (1), eritematoasă-72% (16) în gr. B, și în gr. A-28% (6) pacienți. Duodenită-erozivă-gr. B-75% (8), gr. A-25% (8), deformație ulcero-cicatricială a bulbului duodenal gr. B 77% (7), gr. A-23% (2). La pacienții din gr. B activitatea transaminazei ALT s-a constat crescută considerabil comparativ cu gr. A. La pacienții din gr. B a fost constatată creșterea titrului anticorpilor antifosfolipidici (AFL) (23,8+0,6) sec, scăderea numărului a trombocitelor (219,55+14,5) 10⁹ comparativ cu indicii similari atestați la pacienții grupului A - 248,6+10,60.) 10⁹ și AFL-19.8+0.6 sec. Statutul imun-humoral Imunoglobulinele - IgA în gr. B - 291,25+8 g/l a fost apreciat considerabil mai crescut în comparație cu gr. A- 200+6g/l respectiv. IgM gr. B 200.7+17.25 g/l în gr. A 167.3+14.8 g/l.

Discuții

Datele prezentate denotă o interrelație strânsă dintre virusul HCV și infectarea bacteriană a mucoasei cu *Helicobacter Pylori*. La pacienții cu HCV-C cu grad maxim de activitate a procesului hepatic în 75.2% cazuri s-a constat infectarea considerabilă cu bacteria HP a mucoasei gastrice. În decursul studierii vârstei și genului pacienților, a fost depistată o predominanță a persoanelor cu o vârstă mai mare de 45 ani în grupa B (83,5%), în grupa A -16% și bărbați în grupa B – 73% (36), grupa A-22% (10).

Adinolfi L.E. [13] în studiul multicentric a arătat că evoluția bolii depinde în general de vârstă, apar-

Tabelul 1

Divizarea pacienților cu HCV C în funcție de sex, vârstă, activitatea procesului (conform citolizei) hepatic și gradul de infectare a mucoasei gastrice cu HP

Indicii	Total		Grupul A: grad minim de infectare cu HP		Grupul B: grad maxim de infectare cu HP		
	N	%	N	%	N	%	
Vârsta	≤ 45 ani	32	46,4	11	34	21	66
	≥ 45 ani	37	53,6	6	16	31	83,5
Sexul pacientului	Bărbați	46	66,7	10	22	36	73
	Femei	23	39,3	7	30	16	70
Citoliză Activitatea (ALT) mcmol/l	Minimală < 1	5	56,5	10	14,5	29	42
	Moderată <2,1	22	31,9	4	5,8	18	26
	Maximală > 2,1	8	11,6	3	4,4	5	7,2

Tabelul 2

Investigarea endoscopică a zonei gastroduodenale la pacienții cu HCV C

Indicii	Pacienții HCV C n = 69		Gr. A grad minim de infecare cu HP.		Gr. B grad maxim de infecare cu HP.	
	N	%	N	%	N	%
Gastrită:						
Superficială	23	33,3	7	31	16	69
Eritematoasă	22	31,9	6	28	16	72
Erozivă	5	7,2	1	20	4	80
Duodenită:						
Superficială	18	26,1	5	27	13	73
Erozivă	32	46,4	8	25	24	75
Deformație ulcero-cicatricială	9	13	2	23	7	77
Ulcer duodenal	4	5,8			4	100
Modificări histologice în mucoasa gastrică						
Gastrită	N	%				
Superficială	22	32				
Atrofică	21	30				

Tabelul 3

Cercetări de laborator la pacienții cu HCV C în funcție de gradul de diseminare a HP în mucoasa gastrică și imunitatea umorală.

Indicii	Gradul de diseminare a mucoasei gastrice cu HP		
	Gr. A (minim) +	P	Gr. B (maxim) ++++
IgA (g/l)	200±6	>0,01	291,25±2,15
IgM (g/l)	167,3±14,8	> 0,01	200,7±17,25
IgG (g/l)	1868,±109,3	>0,01	1796,85±103,3
Trombocite 10 ⁹	248, 6±10,6	>0,01	219,55±14,5
AFL sec.	19,8±0.6	>0,01	23,8± 0,6

nență la sexul masculin, consumul de alcool, factorii metabolismului, cât și nivelul viremiei.

Grupa savanților în decursul cercetării zonei gastroduodenale la pacienții cu virusul hepatitei, au fost depistate leziuni ale tractului gastrointestinal în 73,7% cazuri, gastrita cronică 13% cazuri, esofagite în 23,7% cazuri. În cercetarea morfologică în mucoasa gastrică au dominat procese atrofile. În 85% cazuri a fost depistat *Helicobacter Pylori* [8].

Лобзин Ю.В. [9] a depistat patologia gastro-intestinală la pacienții cu hepatita C în 76,3% cazuri, gastrite în 70,9% cazuri, duodenite în 47,25% cazuri. În 80% cazuri a fost depistată bacteria *Helicobacter Pylori* și morfologic a fost definită gastrita superficială ceea ce coincide cu datele noastre, și permite să sugerăm că asociația virală și bacteriană este un factor în înfrângerea mucoasei gastrice și a duodenului la pacienții cu hepatita virală C.

Ridicarea nivelului IgM, IgG în grupa B dovedește că HP provoacă disfuncția sistemului imunitar: insuficiența protecției a imunității celulare îndeosebi a helperilor (CD4+) legată de creșterea Tlimfocitelor (CD8+) și majorarea sintezului imunoglobulinelor serice M și G. Este predominanța imunității umorale. [15] Ridicarea nivelului IgA în grupa B se poate datora unei creșteri a lichidului de răcire sau a fracțiunii

secretorii pentru a proteja mucoasa gastrică împotriva bacteriilor și virușilor.

Este cunoscut faptul că virusului HCV C ca și a bacteriei HP aparține rol crucial în apariția și dezvoltarea stresului oxidativ, cât și apariției anticorpilor Antifosfolipidice cu scăderea trombocitelor și progresarea procesului inflamator (tab. 3) [4.6.10].

Datele sus menționate aduc la modificări marcate ale parenchimului hepatic care confirmă creșterea valorilor ALT la pacienții gr. B cu gradul maxim de infecție cu bacteria *Helicobacter Pylori*.

Concluzii:

1. La pacienții cu HCV C, afectarea mai pronunțată a mucoasei gastrice cu HP, s-a depistat la bărbați, la persoanele cu vârsta după 45 ani și la pacienții cu grad maxim de activitate a procesului hepatic.

2. La pacienții cu HCV C cu diseminare considerabilă HP, destul de frecvent au fost diagnosticate gastrita cronică 72,4% (50), duodenita cronică 91,5% (63), inclusiv formele lor erozive, ulcere duodenale și modificările lor ulcero-cicatriciale.

3. În HCV-C a fost stabilită interdependența între gradul de infecție a mucoasei gastrice cu HP și activitatea aminotransferazelor (ALT), mărirea titrului anticorpilor antifosfolipidici și scăderea numărului trombocitelor. Acest fapt demonstrează participa-

rea HP în apariția și progresarea patologiei hepatice și persistența HP în afectarea asociată a zonei gastroduodenale.

Bibliografie

1. El-Masry S., El-Shahat M., Badra G., Aboel-Nour M., Lotfy M. *Helicobacter pylori* and hepatitis C virus coinfection in Egyptian patients. *J Glob Infect Dis* 2010; 2(1): 4.
2. Dore M., Mura D., Deledda S., Maragkoudakis E., Pironti A., Realdi G. Active peptic ulcer disease in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: the role of *Helicobacter pylori* infection and portal hypertensive gastropathy. *Can J Gastroenterol* 2004; 18(8): 521.
3. Pellicano R., Ménard A., Rizzetto M., Mégraud F. *Helicobacter* species and liver diseases: association or causation? *The Lancet Infect Dis* 2008; 8(4): 254–260.
4. Ceeiello A., Bortolott N. Total plasma antioxidant capacity predict trombosis-prone status in NIDDM patients. *diabetes Care*. 1997, 20, 1589.
5. Le Roux-Goglin, E. Varon. C. *Helicobacter* infection induces podosome assembly in primary hepatocytes. *Em.J.Cell*. 2012 9 1161-70.
6. Cicconi V., Carloni E., Franceschi F. Disappearance of antiphospholipid antibodies syndrome after *Helicobacter Pylori* eradication. *Am.J.Med*. 2001 aug. 111 (2) 163-4.
7. Simon K. Endoscopy in the diagnosis of chronic hepatitis C-diagnosis and therapy depending on the phase of diseases progression and liver regeneration. *Przegl. Epidemiol.* 2002 56 Suppl.5 p 26-34.
8. Козлова И.В., Сафонова М.В. Клинико-морфологические особенности поражения желудка и 12 п.кишки при хронических гепатитах. *Клиническая Медицина* 2008. N 9 стр.46-50.
9. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Гусев Д.А. Сопутствующие изменения в желудке и двенадцатиперстной кишке при хроническом гепатите С у лиц молодого возраста. *Клиническая медицина* 2004 №3 стр.42-45.
10. Белобородова Э.И., Савченко И.В. и др. Метаболические аспекты прогнозирования исходов хронического вирусного гепатита. *Клиническая медицина* 2005 №2 стр.52-56.
11. Михайлов М.И. Вирусы гепатита. *Клиническая гепатология*. 2009. 1; 15-24
12. Asahi A., Nashimoto T., Okazaki J., Suzuki H. *Helicobacter Pylori* eradicate schifts monocyte inhibitory FcR11B in immune thrombocytopenic purple patients. *J. Clin. Invest*, 2008 118, 2934-49.
13. Adinolfi L.E., Utili R., Andreana A. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. *Dig. Dis. Sci*. 2001. 46 1677-1683.
14. Fontana R.J., Sanyal A.J., Ghany M.G., Bonkovsky H.L., Morgan T.L. Development and progression hipertensive gastropathy in patients with chronic hepatitis C. *Am-J-Gastroenterol*. 2011 May 106(5) 884-93. Epub 2010 dec. 7.
15. Некрасов А.В., Дворкин М.И. Особенности функционирования иммунной защиты у больных хеликобактерным гастритом. *Иммунология* №1. 2009.

DEREGLĂRILE STATUTULUI IMUN CELULAR LA PACIENȚII CU ASTM BRONȘIC ÎN ASOCIERE CU INFECȚIA CRONICĂ CU VIRUSUL HEPATIC B VARIANTA SEROLOGICĂ HBsAG NEGATIVĂ /ANTI HBcor TOTAL POZITIVĂ

Elena Chirvas – cercetător științific,

Laboratorul de gastroenterologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 022 205540, 079414945, helenau.76@mail.ru

Rezumat

Astmul bronșic patogenetic este mediat de mecanisme cu implicarea reacțiilor imune umorale și celulare. Caracter imunomediat posedă și infecția cronică cu virusul hepatic B. Dereglările imune ce se întâlnesc în astmul bronșic și impactul infecției cronice cu virusul hepatic B asupra imunității pot explica frecvența înaltă a asocierii astmului bronșic cu infecția cronică cu virusul hepatic B varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă.

Cuvinte-cheie: astm bronșic, infecția cronică cu virusul hepatic B, dereglările imune celulare

Summary. Disorders of the cellular immune status in patients with asthma combined with chronic infection with hepatitis B virus - serotype HBsAg negative / serotype Anti HB core positive

Pathogenesis of asthma is mediated by mechanisms involving humoral and cellular immune responses. Chronic viral hepatitis B infection also has an immune-mediated nature. Immune disorders that are encountered in asthma and the impact of chronic viral hepatitis B infection on immunity may explain the increased frequency of association of asthma with chronic infection with hepatitis B virus - serotype HBsAg negative / serotype Anti HBcore positive.

Key words: asthma, chronic infection with hepatitis B virus, disorders of the cellular immune status

Резюме. Нарушение клеточного иммунитета у больных с бронхиальной астмой, в сочетании с хронической инфекцией вируса гепатита В серологического типа - HBsAg отрицательный / Anti HBscore положительный

В патогенезе бронхиальной астмы, иммунологически обусловленном заболевании, участвуют гуморальное и клеточное звенья иммунитета. Поражение печени при хронической инфекции вирусом гепатита В, также, является иммуно опосредованным. Иммунологические нарушения, наблюдающиеся у больных с бронхиальной астмой и влияние хронической инфекции вирусом гепатита В на иммунитет могут пролить свет на сочетание бронхиальной астмы с HBsAg отрицательной / anti-HBscore положительной формой хронической инфекции вирусом гепатита В.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая инфекция вируса гепатита В, клеточные иммунологические нарушения

Introducere. În patogenia astmului bronşic sunt implicate reacţii alergice mediate de IgE şi reacţii alergice mediate celular. Răspunsul imunocelular în astmul bronşic angajează prevalent limfocitele Th2, cu eliberarea citokinelor, precum interleukinele 4 şi 5 (IL-4 şi IL-5), ce stimulează creşterea celulelor B şi secreţia imunoglobulinelor, preponderent IgE. La rândul său IL-5 induce proliferarea şi activarea eozinofilelor. Totodată se observă şi o creştere progresivă a limfocitelor Th1, prin eliberarea moleculelor proinflamatoare: IL-2 şi interferonului γ (IFN γ), TNF- α . IL-2 induce proliferarea celulelor T, maturizarea limfocitelor T citotoxice, contribuie la proliferarea şi diferenţierea celulelor B, intensifică funcţia celulelor NK şi a monocitelor, stimulează producerea IFN γ , TNF, IL-6, IL-8 etc. Deci, limfocitele Th1 mediază reacţiile răspunsului imun celular şi al proceselor inflamatorii cronice, iar limfocitele Th2 controlează răspunsul imun umoral, legat de elaborarea anticorpilor. Citokinele limfocitelor Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TGF- β , posedă în general acţiune antiinflamatoare. Limfocitele Th2 inhibă funcţiile limfocitelor Th1, deci şi a reacţiilor inflamatorii cronice şi, invers.

În astmul bronşic nonalergic (endogen, infecţios, intrinsec) "endoalergenii" sunt reprezentaţi prin produşii de deteriorare sau de toxinele bacteriilor, viruşilor din focarele de infecţie acute sau cronice, în special, din căile respiratorii superioare. Antigenii bacterieni, virali pot întreţine infecţia bronşică sau favoriza instalarea alteia. Unii autori susţin că infecţia joacă, posibil, un rol determinant, îndeosebi, la subiecţii predispuşi, cu hiperreactivitate bronşică, dar nu se poate afirma că există un astm infecţios pur, fiind vorba doar de posibilitatea modificării terenului bronşic prin factorul infecţios [14].

Pe lângă factorii etiologici cel mai frecvent incriminaţi în dezvoltarea astmului bronşic (alergenii inhalatori, alergeni alimentari, fungi, viruşii respiratori etc.), conform unor date din literatura de specialitate, se presupune şi participarea virusului hepatitei B în afectarea căilor respiratorii [3,9,10].

Manifestările clinice şi evoluţia infecţiei cu viru-

sul hepatitic B sunt mediate de interacţiunile complexe dintre virus şi răspunsul imun al gazdei. Virusul hepatitic B nu este direct citopatic asupra hepatocitelor, dar interacţiunea dintre virus şi răspunsul imun al gazdei joacă un rol central în patogeneza necroinflamatiei şi fibrozei hepatice [6]. Rolul principal în dezvoltarea răspunsului imun în infecţia VHB îl deţin reacţiile sistemului imun adaptiv (dobândit), care stau la baza patogenezei afectării hepatice şi clearance-ului virusului hepatitic B. Importanţa majoră în afectarea ficatului şi evoluţia HBV infecţiei îi aparţine limfocitelor citotoxice specifice (CTL). Persistenţa HBV infecţiei reflectă incapacitatea CTL de a asigura un răspuns imun adecvat şi conduce spre dezvoltarea unui proces inflamator-necrotic lent în ficat. Astfel de inflamaţie este menţinută de CTL virusspecifice funcţional deficitare, incapabile de-a asigura clearance-ul virusului hepatic B din hepatocite [18]. Răspunsul imun umoral este cea de-a doua armă majoră îndreptată împotriva virusului hepatic B. Anticorpicii VHB-specifici sunt indicatorii stadiilor maladiei [1].

Se disting cel puţin trei stări clinice ale persistenţei infecţiei cu virusul hepatic B: hepatita cronică virală B, purtătorii "sănătoşi" şi hepatita ocultă B [17].

Infecţia ocultă cu virusul hepatic B se consideră atunci când în sânge nu este detectat HBsAg, dar ţesutul hepatic conţine ADN VHB (indiferent de prezenţa sau absenţa în ser a ADN VHB) [16]. Se deosebesc două forme de bază ale infecţiei oculte cu virusul hepatic B: a) seronegativă, atunci când lipseşte orice marker serologic al infecţiei VHB şi b) seropozitivă cu anti-HBcore+, cu/fără anti-HBs [7,17].

Ca mecanisme posibile ale dezvoltării infecţiei oculte VHB sunt precăutate: 1) apariţia mutaţiilor „escape” ce perturbă sinteza HBsAg, 2) integrarea ADN VHB în cromozomul gazdei, 3) infectarea celulelor mononucleare din sângele periferic cu virusul hepatic B, 4) formarea complexelor imune ce conţin virusul hepatic B, 5) alterarea răspunsului imun al gazdei [4, 8].

Nivele scăzute ale ADN virusului hepatic B au fost detectate într-un şir de ţesuturi extrahepatice, in-

clusiv în celulele mononucleare ale sângelui periferic, crescând posibilitatea replicării non-hepatice a virusului hepatitic *B*, precum în nodulii limfatici, rinichi, glandă tiroidă, pancreas [2, 11]. Unice lucrări relevă și o posibilă asociere a infecției HBV cu atingere pulmonară [3, 9, 10]. Astmul bronșic ce implică în dezvoltarea sa dereglări imune, “oferă” un teren imunodeficient infecției HBV [Tae-Wan Kim, 2010]. În condițiile unei imunosupresii, statutul de infecție ocultă virală hepatică *B* poate trece într-o exacerbare a hepatitei cronice virale *B* [Raimondo G., 2005].

Scopul lucrării

Studierea statutului imun celular la pacienții cu astm bronșic asociat cu infecția cronică cu virusul hepatic *B* varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 66 de pacienți. Lotul martor (lotul I) a fost constituit din 10 persoane sănătoase. Lotul de pacienți cu astm bronșic asociat cu infecția cronică cu virusul hepatic *B* varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă a fost constituit din 39 de persoane, iar lotul de pacienți cu infecția cronică cu virusul hepatic *B* varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă fără astm bronșic a fost constituit din 27 de persoane. Fiecare lot a fost divizat în 2 grupe: A - cu nivelul ALT, AST în limitele normei și B - cu nivelul ALT, AST pentru femei mai mare de 19 UI/l, iar pentru bărbați mai mare de 30 UI/l. Astfel lotul II A l-au reprezentat pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic *B* varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă cu nivel normal al transaminazelor, iar lotul II B l-au reprezentat pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic *B* varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă cu nivel ridicat al transaminazelor. Lotul III A l-au constituit pacienții cu infecția cronică cu virusul hepatic *B* varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă fără astm bronșic, cu nivel normal al transaminazelor, iar lotul III B l-au constituit pacienții cu infecția cronică cu virusul hepatic *B* varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă fără astm bronșic, cu nivel ridicat al transaminazelor. S-a efectuat examenul clinic și paraclinic, cu aprecierea în ser a markerilor hepatici virali: HBsAg, anti-HBcore sumar, anti-HDV sumar, anti-HCV sumar; analizele biochimice: ALT, AST, bilirubina; aprecierea statutului imun umoral și celular; PCR ADN-HBV, investigații instrumentale – USG organelor abdominale, spirometria etc.

Rezultatele obținute și discuții

În hemoleucogramă cele mai înalte valori ale leucocitelor s-au apreciat la pacienții lotului II B

- 8.19 ± 0.55 vs lotului martor (lotul I) - 5.83 ± 0.53 ($p < 0.01$). Diferență veridic statistică s-a determinat și dintre lotul II B și lotul III B de pacienți - 6.11 ± 0.39 ($p < 0.01$). Majorarea leucocitelor se observă în lotul II A - 7.27 ± 0.43 vs lotului martor (lotul I) ($p < 0.05$). Deasemenea se remarcă elevarea leucocitelor în lotul II A vs lotului III A de pacienți - 5.94 ± 0.49 ($p < 0.05$). Din cele expuse mai sus reiese, că la pacienții cu astm bronșic asociat cu infecția cronică cu virusul hepatic *B* varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă, indiferent de nivelul transaminazelor, se apreciază valori ridicate ale leucocitelor comparativ pacienților cu infecția cronică cu virusul hepatic *B* varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă fără astm bronșic.

Micșorarea nivelului de limfocite în hemoleucogramă se determină în lotul II B de pacienți - $24.97 \pm 0.9\%$ vs lotului martor (lotul I) - $29.3 \pm 1.57\%$ ($p < 0.05$). În special, diferență veridic statistică se relevă între lotul II B de pacienți și lotul III B - $33.94 \pm 2.47\%$ ($p < 0.01$). Deci, din datele obținute, constatăm, că reducerea limfocitelor din sânge s-a apreciat în lotul de pacienți cu astm bronșic asociat cu infecția cronică cu virusul hepatic *B* varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă cu nivel ridicat al transaminazelor.

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) în lotul I a constituit 7.89 mm/h. VSH a fost mai înaltă în lotul II B - 11.74 ± 1.8 mm/h vs lotului III B de pacienți - 7.13 ± 1.3 mm/h ($p < 0.05$). Deasemenea diferență veridic statistică se relevă între lotul II B - 11.74 ± 1.8 mm/h și lotul II A - 6.3 ± 1.16 mm/h ($p < 0.05$). Din aceste date se remarcă creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic *B* varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă cu nivel ridicat al transaminazelor.

Nivelul trombocitelor în hemoleucogramă în lotul martor a constituit - 255. Creșterea trombocitelor s-a apreciat în lotul II B - 299 ± 17.84 vs lotului III B - 224.7 ± 1.34 ($p < 0.001$). Date veridic statistice se remarcă și în lotul II A - 277.44 ± 17.3 vs lotului III A - 255 ± 20.21 ($p < 0.05$). Din cele expuse mai sus concluzionăm, că la pacienții cu astm bronșic asociat cu infecția cronică cu virusul hepatic *B* varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă, indiferent de nivelul transaminazelor, se apreciază valori ridicate ale trombocitelor comparativ pacienților cu infecția cronică cu virusul hepatic *B* varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă fără astm bronșic. Acest fenomen se explică, probabil, prin faptul că trombocitele activate, participă în patogeneză afectării ficatului și clearance-ului virusului hepatitei *B*, cu ajutorul implicării limfocitelor CTL

virus-spezifice. Conform cercetărilor M.Jannacone, în rezultatul interacţiunii CTL cu trombocitele în sinusoidale ficatului, CTL pot migra din patul vascular în hepatocit și să realizeze efectul patogenetic/antiviral [18].

Valori crescute absolute și relative ale limfocitelor T helper (CD4) în sânge se apreciază în lotul III B de pacienți 947.61±100.41 vs lotului martor (lotul I) 606.46±55.74 ($p<0.01$) (pentru valori absolute) și 47±3.08% vs 37.4±2.93% ($p<0.05$) (pentru valori relative). Aceeași legitate se observă între lotul II B 911.46±68.12 vs lotului martor (lotul I) 606.46±55.74 ($p<0.01$) (pentru valori absolute) și 46.14±2.1% vs 37.4±2.93% ($p<0.05$) (pentru valori relative). Prin urmare, din datele obținute, constatăm, că creșterea valorilor absolute și relative ale limfocitelor T helper (CD4) s-a apreciat în loturile de pacienți cu nivel ridicat al transaminazelor, atât la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă, cât la pacienții cu infecția cronică cu virusul hepatic B varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă fără astm bronșic, adică, activitatea procesului inflamator din ficat, exprimată biochimic prin creșterea transaminazelor în ser, este influențată de nivelul limfocitelor T helper (CD4) din sânge, prin elevarea acestora.

Dezvoltarea unui răspuns CD4 MHC clasa II restricționat către core este temporal asociat cu clearance-ul HBV în ser și este probabil esențial pentru un control eficient al viremiei. Acest răspuns CD4+ core specific exercită al său efect prin producerea Th-citokinelor (în hepatita acută desinestător limitantă), dominantă fiind producerea IFN- γ , ceea ce sugerează că efectele Th1-mediate ar contribui la injuria celulară a ficatului și însănătoșire. În timpul infecției VHB cronice, răspunsul T-celular HLA clasa II în sângele periferic către toți antigenii virali, inclusiv HBcoreAg și HbeAg, este mai puțin viguros decât la pacienții cu hepatite acute [13]. Trei forme structurale ale proteinelor virale HBsAg, HBcoreAg și HBeAg pot obține diferite subseturi de celule T helper. HBeAg induce răspuns imun celular Th2 la șobolani, în timp ce HBcoreAg răspuns imun celular Th1 [5].

Valori crescute absolute și relative ale limfocitelor B (CD20) în sânge s-a evidențiat la pacienții din lotul II B - 136.03±15.66 vs lotului III B de pacienți - 66.82±10.62 ($p<0.001$) (pentru valori absolute) și 7.03±0.79% vs 3.5±0.53% ($p<0.001$) (pentru valori relative). Deasemenea se apreciază elevarea valorilor absolute ale limfocitelor B (CD20) la pacienții din lotul II B vs lotului II A - 87.9±17.57 ($p<0.05$). În lotul martor (lotul I) valorile absolute ale limfocitelor B (CD20) - 79.78±27.77 și valori relative - 4.8±1.63%.

Din aceste date se poate deduce, că creșterea valorilor absolute și relative ale limfocitelor B (CD20) se apreciază la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă cu nivel ridicat al transaminazelor.

Se observă tendința de micșorare a valorilor relative ale limfocitelor T supresor (CD8) și limfocitelor T- NK (CD16) din sânge în lotul pacienților cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă cu nivel ridicat al transaminazelor (lotul II B) vs lotul martor (lotul I). Conform datelor Jung Maria-Cristina and Gerd R Pape, 2002, răspunsul CTL contra infecției VHB la pacienții cronici infectați este dificil de detectat comparativ hepatitei VHB acute autolimitante. La pacienții cronici VHB infectați cu o afectare hepatică neînsemnată, dar cu un control al replicării VHB, aveau T celule CD8+VHB-spezifice funcțional active în circulație și în ficat [13].

Concluzii:

1. Cele mai pronunțate dereglări imune celulare s-au apreciat în lotul pacienților cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă cu nivel ridicat al transaminazelor.

2. Dereglările imune celulare în lotul pacienților cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă cu nivel ridicat al transaminazelor s-au manifestat prin: creșterea leucocitelor, micșorarea limfocitelor, majorarea trombocitelor, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor în analiza generală de sânge; valori crescute absolute și relative ale limfocitelor T helper (CD4), deasemenea prin valori crescute absolute și relative ale limfocitelor B (CD20) în sânge.

3. În lotul pacienților cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă cu nivel normal al transaminazelor s-a determinat creșterea leucocitelor și majorarea trombocitelor în analiza generală de sânge.

4. Reducerea limfocitelor, majorarea limfocitelor T helper (CD4) în sânge s-au evidențiat în lotul pacienților cu infecția cronică cu virusul hepatic B varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitivă fără astm bronșic cu nivel ridicat al transaminazelor.

Bibliografie

1. Barbara Reherrmann M.D., *Immune Response in Hepatitis B Virus Infection*, Seminars in Liver Disease, 2003;23(1):21-37.

2. Cacoub P., B. Terrier., *Hepatitis B-related autoimmune manifestations*, *Rheum Dis Clin North Am.* 2009; 35(1):125.
3. Cakir Murat, Taner Karakas, Fazil Orhan, Ay-senur Okten, Yusuf Gedik, *Atopy in children with chronic hepatitis B virus infection*, *Acta Paediatrica.* 2007; 96:1343-1346.
4. Carreño V., Bartolomé J., Castillo I., *Occult hepatitis B virus and hepatitis C virus infections*, *Rev. Med. Virol.* 2008, 18: 139-157.
5. Chien-Fu Huang, Shih-Shen Lin, Yung-Chyuan Ho, *The Immune Response Induced by Hepatitis B Virus Principal Antigens*. *Cellular & Molecular Immunology*, 2006;3(2): 97-106.
6. Dilip Ratnam. Kumar Visvanathan, *New concepts in the immunopathogenesis of chronic hepatitis B: the importance of the innate immune response*, *Hepatology* (2008)2:S12–S18.
7. Hollinger F.B., Sood G., *Occult hepatitis B virus infection: a covert operation*, In: *J. Viral Hepat.*, 2010, 17(1), p.1-15.
8. Ke-Qin Hu., *Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications*, *Journal of viral Hepatitis*. 2002, 9(4):243-257.
9. Kocabas C.N., *Do hepatitis B virus carriers develop atopic diseases?*, *Allergy.* 2001; 56:1100-1.
10. Koh Y.I, Choi I.S., Park C.H., Ahn J.S., Ji S.G., *The inverse association between the presence of antibody to hepatitis B surface antigen and atopy in young adults*, *Korean J Intern Med.* 2005; 20:210-6.
11. Lupașco Iu., *Teza de doctor în medicină "Interrelația funcției exo- și endocrine a pancreasului cu hepatita cronică"*, 2000.
12. Lupașco Iu., *Forma HBsAg negativă a maladiei ficatului, condiționate de virusul hepatic B sau infecția cu VHB ocultă.*, *Buletinul Academiei de Știință din Moldova*, 2011; nr.3(31), p. 244-247.
13. Maria-Christina Jung and Gerd R Pape, *Immunology of hepatitis B infection*, *THE LANCET Infectious Diseases*, 2002; 2:43-50.
14. Onu Vera, *Astmul bronșic*, *Imunitatea și Alergia*, 2007; p.154-163.
15. Protocol clinic național „Hepatita cronică virală B la adult”, Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 6(51)/2013, Chișinău 2013.
16. Raimondo G., Navvara G., Mondello S., et.al., *Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease*, In: *J.Hepatology*, 2008,48, p. 743-746.
17. Torbenson M., Thomas D., *Occult hepatitis B*, *The Lancet Infectious Diseases.* 2002. 2:479-486.
18. В.Т. Ивашкин, *Иммунная система и повреждение печени при хронических гепатитах В и С*, *Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол.*, 2009; 6: 4-10.

TRANSPLANT HEPATIC: SPANIA VS REPUBLICA MOLDOVA – SCHIMB DE EXPERIENȚĂ

Adrian Hotineanu¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Angela Peltec² – conf. univ., dr. șt. med.,
Lluís Castells⁵ – dr. șt. med.,
Grigorii Ivancov¹ – doctorand,
Natalia Taran³ – cercet. șt., dr. șt. med.,
Elena Moraru⁴ – lector,
Sergiu Ursul⁴ – asist. univ.,
Victor Cojocaru⁴ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Vladimir Hotineanu¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

¹Catedra de chirurgie nr. 2, ²Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, ³Laboratorul de gastroenterologie, ⁴Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 2, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, ⁵Unitatea Hepatologică, Departamentul de Medicina Internă, Hospital Vall d’Hebron, Universitatea din Barselona, Spania
tel. +373 22403529, +373 79435493, apeltec@yahoo.com

Rezumat

Transplantul de organe este una dintre cele mai mari povești de succes medicale ale secolului XX și este singura metodă de tratament ce salvează viața în stadiul terminal al insuficienței de organe. Spania este o țară cu cel mai eficient sistem de transplan în Europa. Evaluarea comparativă a indicațiilor principale pentru transplant de ficat, indicilor mortalității în transplant hepatic, datelor privind supraviețuirea în funcție de caracteristicile donatorilor și recipienților și, datele privind transplantul hepatic de la donator viu a permis analizarea experiențelor pozitive a practicilor europene. Analizând punctele forte ale sistemului spaniol de transplant de ficat, cum ar fi rata ridicată de donare și, ca o consecință a acestui

fapt, activitatea de transplant de ficat mare, este necesar să utilizăm experiențe spaniole pentru a crește rata de donare ce va avea un impact asupra activității de transplant în Republica Moldova.

Cuvinte-cheie: transplant hepatic, indicații, supraviețuire, mortalitate

Summary. Liver transplantation: Spain vs Republic of Moldova - exchange of experience

Organ transplantation is one of the great medical success stories of the 20th century and is the only life-saving treatment for end-stage organ failure and many conditions. Spain is a country with the most efficient system of transplantation in Europe. Comparative evaluation of main indications for liver transplantation, liver transplant mortality indices, and data on survival according to the characteristics of donors and recipient and data on living donor liver transplantation allowed analysis of positive experiences of European practices. Analyzing the strong points of Spanish liver transplant system such as the high organ donation rate and, as a consequence of this, the high liver transplant activity, it is necessary to utilize the Spanish experience for increasing donation rates, which will have positive impact on transplant activity in Republic of Moldova.

Key words: liver transplantation, indications, survival, mortality

Резюме. Трансплантация печени: Испания vs Республика Молдова - обмен опытом

Трансплантация является одним из величайших медицинских достижений XX-го века и считается единственным методом лечения, который спасает жизни пациентов при терминальной стадии недостаточности органов. Испания является страной с самой эффективной системой трансплантации в Европе. Сравнительный анализ основных показаний для пересадки печени, показатели смертности, данные по выживанию в соответствии с характеристиками доноров и реципиентов, и данные в отношении трансплантации печени от живого донора позволило использовать положительный опыт европейской практики. Анализируя преимущества испанской системы трансплантации печени, такие как высокий уровень донорства и, как следствие, большая трансплантационная активность, необходимо использовать испанский опыт для улучшения показателей донорства, что окажет положительное воздействие на трансплантационную активность в Республике Молдова.

Ключевые слова: трансплантация печени, показания, выживаемость, смертность

Introducere

Transplantul de organe este una dintre cele mai mari povești de succes medicale ale secolului XX și este singura metodă de tratament ce salvează viața în stadiul terminal al insuficienței de organe. După datele Newsletter Transplant 2014 (3), până la sfârșitul anului 2014, peste 70 000 de pacienți din Uniunea Europeană (UE) au fost în așteptarea unui rinichi, ficat, inimă, plămâni, pancreas sau transplant intestinal. În fiecare zi, 12 pacienți pe lista de așteptare

mor datorită faptului că nu există nici un organ disponibil. Durata mare de așteptare a organului / țesuturilor poate duce la deteriorarea stării pacientului sau la moartea pacienților înainte de transplant. Din an în an numărul de organe transplantate este în creștere. Aproape 7.000 de transplanturi de ficat sunt efectuate în fiecare an în Europa (1) (în 2013 - din 31165 pacienți transplantați - 7173 au suportat transplant hepatic (3,6% de la donatori vii) (3) (Figura 1).

Spania este o țară cu cel mai eficient sistem de

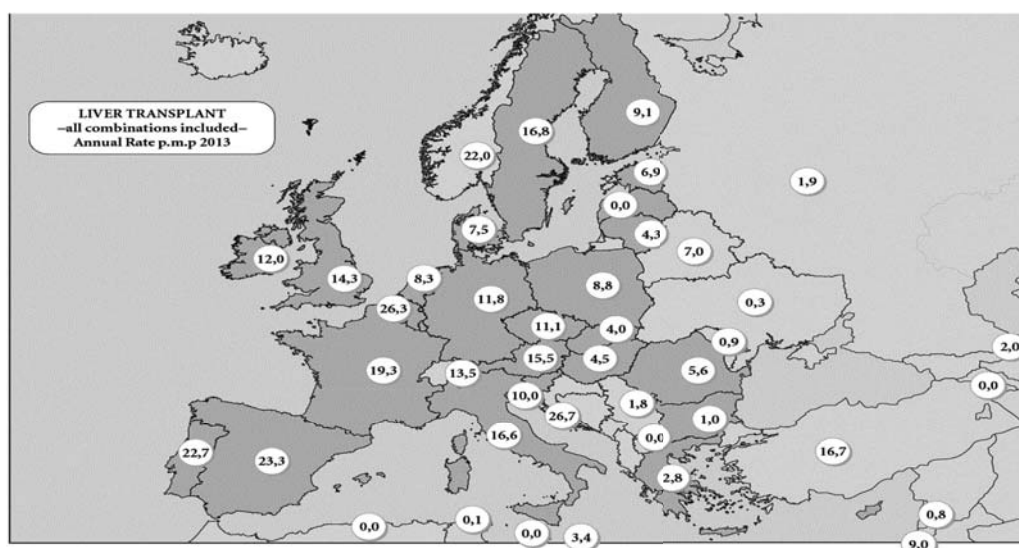


Figura 1. Rata anuală a transplantului de ficat în Europa din 2013 (calculată pe un milion de populație) [International figures on donation and transplantation - 2013 Newsletter transplant 2014. Vol. 19, N 1, september 2014]

transplan în Europa. Transplantul de ficat a început în Spania în 1984. Doctorii *Margarit & Jaurrieta* de la Spitalul Bellvitge (Barcelona) au efectuat primul transplant de ficat. Din acel moment în Spania, mai mult de 20.000 de pacienți au efectuat transplant de ficat (mai mult de 1000 – anual) (3) (Figura 2). Există 25 de echipe de transplant (1/1850000 locuitori), două dintre ele pediatrice. Conform Registrului de Transplant Mondial (4) - circa 20.000 de operații de transplant de ficat sunt efectuate anual în lume și între 5 - 6% din intervenții au loc în Spania - este o realizare (populația spaniolă reprezintă doar 0,7% din populația lumii). Activitatea maximă a fost înregistrată la Spitalul La Fe (Valencia), cu 2084 transplanturi (mai mult de 100 de ani).

Programul de transplant hepatic începe în Republica Moldova în 2013. Echipa de transplant de ficat din Republica Moldova se găsește într-o colaborare strânsă cu colegii din echipa de transplant din România. **În cadrul proiectului** Twinning „*Strengthening The Transplant Agency Of The Republic Of Moldova And Support In Legal Approximation In The Area Of Quality And Safety Of Substances Of Human Origin*” finanțat de EuropeAid Co-operation Office - EuropeAID echipa de transplant hepatic din Republica Moldova, condusă de profesorul universitar Vladimir Hotineanu în februarie 2015 a revizuit protocoalele clinice pe transplant hepatic, fiind asistați de experți din Spania (echipa de transplant de ficat din spitalul universitar Hospital Vall d'Hebron din Barselona, condusă de prof. Charco Ramon) și România (echipa de transplant de ficat din Institutul Clinic Fundeni București, condusă de profesorul Irinel Popescu). Analiza comparativă a activității centrului de transplant din Barselona și celui din Republica Moldova a fost la baza acestei lucrări.

Indicații principale pentru transplant de ficat

În Uniunea Europeană ciroza este cea mai frecventă indicație pentru transplant hepatic (52%), etiologia virală reprezintă 21% din cazuri (13% - infecția cu virusul hepatitei C (VHC) și 7% - infecția cu virusul hepatitei B (VHB)). *Ciroza cauzată de abuzul de alcool - 19%. Combinația cirozei virale și abuzului de alcool reprezintă 3% din cazuri, din care 2% au avut HCV și alcool.*

Ciroza este urmată de trei indicații majore: tumori hepatice primare (14%, din care 12,1% - carcinomului hepatocelular), boli colestactice (11%), și insuficiență hepatică acută (8%, din care 2% sunt legate de viruși). Boala colestatică include ciroza biliară primară (6%) și atrezia biliara extrahepatică (4%). Colangită sclerozantă primară reprezintă 4% din cazuri. Atrezie biliară este cea mai frecventă indicație (57%), în populația pediatrică, urmată de boală metabolică

(19%). Boala metabolică reprezintă 6% din indicații, urmată de trei indici de frecvență egală (1%): boala Wilson, deficit de alfa-1-antitripsină și hemocromatoza. Tumori secundare (în special carcinoid), sindromul Budd Chiari și tumori hepatice benigne (boală polichistică) reprezintă doar 1% din indicații.

Indicațiile principale pentru transplant de ficat au fost semnificativ schimbate cu timpul. Înainte de 1980 cancerul reprezentau 50% din indicații, în anii nouăzeci acestea au scăzut dramatic până la 10%, înainte de a relua o creștere lineară din 2000, în prezent reprezentând mai mult de 20% din cazuri. Insuficiență hepatică acută a devenit o indicație recunoscută pentru transplant de ficat. În ultimii 10 ani, două grupuri de indicații au arătat o creștere: tumorile hepatice primare (16%), în special carcinom hepatocelular, și ciroză (53%), din care alcoolică - 20%. În același timp, colangita sclerozantă primară este indicația principală în grupul de boli colestactice (Figura 3).

În evidența echipei de transplant de ficat din Republica Moldova se află 10 pacienți transplantați în Moldova și 22 în alte centre de transplant (România -9, Italia - 5, Belorusia 3, Belgia - 2, Cehia -2, Turcia - 1). La 58% din pacienți transplantați în Moldova indicația a fost infecția cu virusul B și D, 20% - carcinomul hepatocelular pe fondal de infecția virală B și D. La cei transplantați în alte centre - la 47% indicația de transplant a fost infecția cu virusul B și D.

Indicația de bază de transplant la echipa de transplant de ficat din spitalul universitar Hospital Vall d'Hebron din Barselona a fost infecția cu virus C și abuz de alcool.

Mortalitatea în transplantul hepatic

Până în 2000 supraviețuirea pacienților la o lună, 3 și 6 luni a constituit 90%, 85% și 82%, după 2000 ratele de supraviețuire a crescut dramatic pentru a ajunge la 94%, 91% și 88%, respectiv (1). Perioada critică post transplant este în primele 6 luni (46% din decesele și 65% de retransplantări au loc în termen de 6 luni de la transplant hepatic. În 49% din cazuri retransplantul este indicat în prima lună după transplant primar și 25% din decese după transplant se întâmplă în prima lună după transplant. Principalele cauze de deces la 18186 pacienți (1) (aproximativ 23%) care au murit după transplant de ficat primar sau retransplant au fost: (1) insuficiența multiplă de organe și complicații cerebrovasculare, cardiovasculare, pulmonare și renale (29%); (2) recurența bolii primare (20%), mai ales cancerul (11%); (3) sepsis (18%) cea mai mare parte bacteriană (9%); (4) complicații tehnice (5%), cea mai mare parte hemoragie și complicații vasculare (3%); și (5) rețet (4%) mai frecvent cronic (3%). Decese intra-operatorii și non-funcția primară a grefei au reprezentat 3% din totalul deceselor. Datele

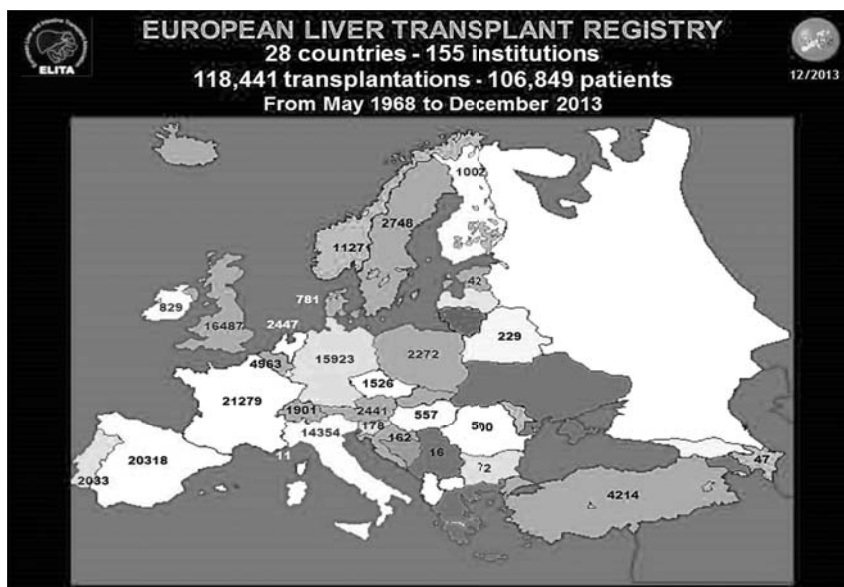


Figura 2. Numărul total de pacienți cu transplant de ficat până în decembrie 2013 în Europa [World Transplant Registry. Available at URL: <http://www.transplant-observatory.org>]

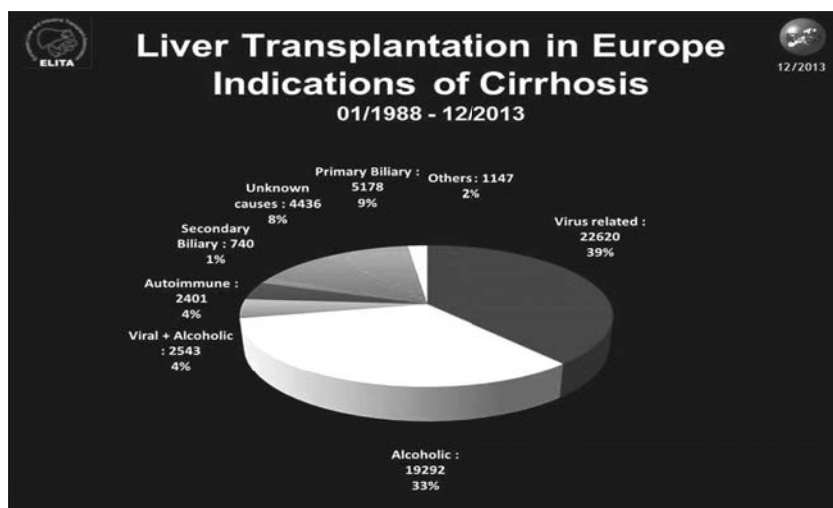


Figura 3. Indicațiile transplantului hepatic în Europa [World Transplant Registry. Available at URL: <http://www.transplant-observatory.org>]

din ultimii 10 ani arată o scădere a mortalității globale (16%) (1).

Supraviețuirea la 0, 3 și 6 luni a pacienților după transplant din Republica Moldova a constituit 80%. Un caz de retransplant (în prima lună după transplant primar) cauzat de complicația vasculară (tromboza arterei hepatice). Un deces cauzat de complicații cerebrovasculare și un caz – cauzat de sepsis (în prima lună după transplant).

Supraviețuirea în funcție de caracteristicile donatorilor și recipientilor. Caracteristicile donatorilor

Majoritatea donatorilor din UE au fost bărbați (59%). Șaptezeci și șase la sută au fost mai tineri de 55 ani, în timp ce 11% au fost mai în vârstă de 65 de ani. Un procent tot mai mare de organe provine de la donatori cu vârsta peste 60 ani (1% în 1989, 15% în

1999 și 29% în 2009), ce este cauzat de discrepanța între numărul de pacienți de pe lista de așteptare, care este în permanentă creștere și pulul relativ stabil de donatori (Figura 4).

Analizând donatorii din Republica Moldova: din donatorii vii - 71% au fost bărbați, din donatorii cadaverici 50% - bărbați. Optzeci și șase la sută din donatori vii au fost mai tineri de 55 ani, din donatori cadaverici – numai 33% au fost mai tineri de 55 ani, peste 60 de ani au avut – 17% din donatori cadaverici.

Vârsta recipientului

Ratele de supraviețuire este de 74% pentru adulți cu vârsta cuprinsă între 16-45 ani, 70% - pentru cei cu vârsta cuprinsă între 46-60 de ani, iar 64% pentru cei mai în vârstă de 60 ani (5). Cu toate acestea, vârsta medie a recipientilor de transplant a crescut constant în ultimul deceniu, așa dar pacienții cu vârsta peste

60 de ani în anii 1980 au reprezentat mai puțin de 5%, în timp ce în 2009 - 25% din pacienții transplantați (Figura 5).

Vârsta medie a recipienților din Republica Moldova a fost de 45,7±10,9 ani. Rata supraviețuirii este de 100% pentru adulți cu vârsta cuprinsă între 16-45 ani, 71% - pentru cei cu vârsta cuprinsă între 46-60 ani. După protocolul național pentru recipienți vârsta limită este 60 ani.

Compatibilitatea după grupul sanguin

Nouăzeci și două procente din recipienți din UE au fost izogrup cu greafă, iar 7,6% au fost compatibile. Doar 0,6% au fost incompatibile și limitat la procedurile urgente. În situații de urgență, recipienții izogrup și compatibile aveau similar supraviețuire. Recipienții izogrup au o rată mai bună de supraviețuire la 5 ani, decât cei compatibili (66% vs. 60%, $p < 0,0001$). La recipienții incompatibili rata de supraviețuire a grefei pe termen de 5 ani a scăzut față la recipienții izogrup și compatibili (27% vs. 53%, $p < 0,0001$). Cu toate acestea, utilizarea acestor grefe incompatibile la indicațiile de urgență asigură o rată de supraviețuire de aproximativ 50% la pacienții expuși de altfel la un rezultat fatal.

În observația echipei de transplant din Republica Moldova avem un caz de incompatibilitate la o pacientă transplantată în 2013 din cauza insuficienței hepatice acute cauzate de intoxicația cu ciuperci, s-a efectuat un transplant hepatic "split", s-a transplantat grefa - lobul stâng, grup sanguin A, pacienta fiind grup sanguin O.

Transplant de la donator viu

Transplantul de la donator viu este mai larg utilizat în special pentru adulți după 2001. Adulții reprezintă 65% din transplant hepatic de la donator viu. Rata de mortalitate chirurgicală a donatorului a fost de 0,18%. Supraviețuirea grefei la 5 ani a fost de 69%, mai bună pentru copii decât pentru adulți (78% vs 63%, respectiv, $p < 0,001$). În general, pierderea grefei la transplant cu donator viu în comparație cu cel cadaveric a fost mai des cauzată de complicații tehnice (26% vs. 14%), complicații infecțioase (23% vs. 18%), rejet (8% vs 4%), sau recurența tumorii (12% vs. 9%), dar mai puține complicații generale (20% vs. 27%) recurențe non-tumorale (4% vs. 12%) [toate $p < 0,05$].

În Republica Moldova s-au efectuat 7 operații de transplant hepatic de la donator viu la adulți, un paci-

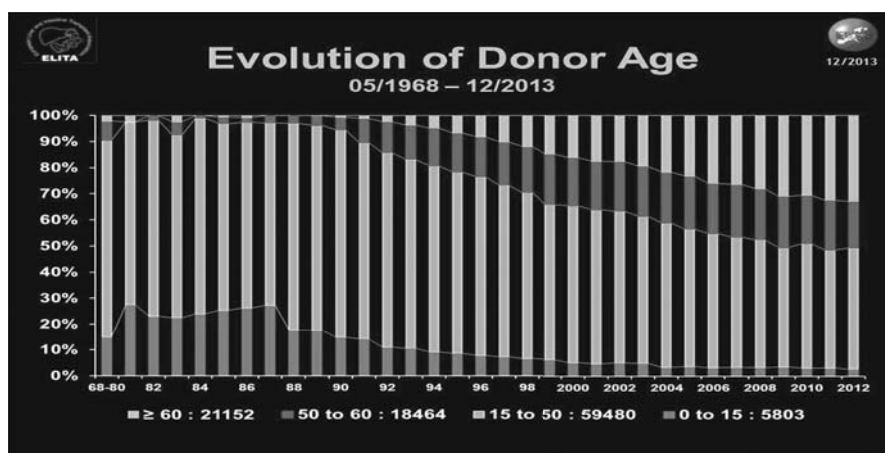


Figura 4. Evoluția vârstei donatorului în Europa [World Transplant Registry. Available at URL: <http://www.transplant-observatory.org>]

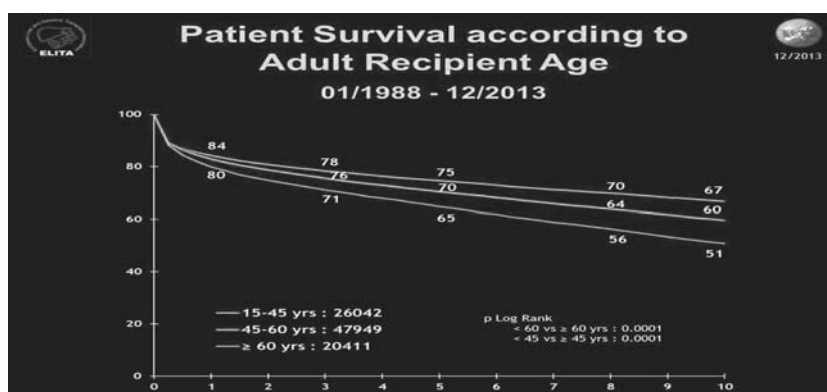


Figura 5. Supraviețuirea recipientului în dependență de vârstă. (World Transplant Registry. Available at URL: <http://www.transplant-observatory.org>)

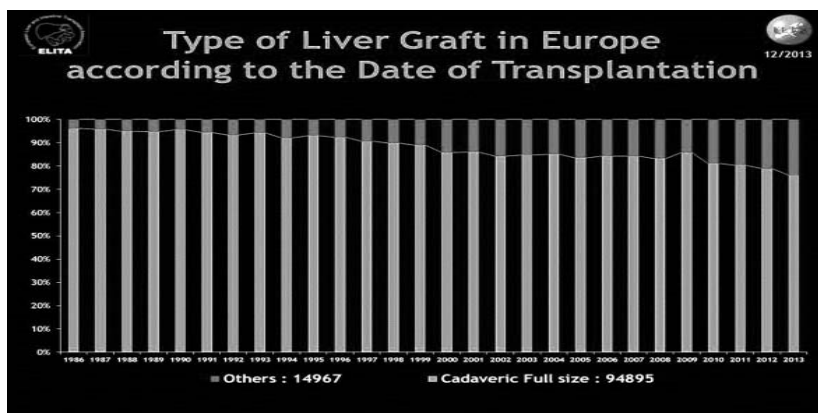


Figura 6. Tipul grefei hepatice (greafa cadaverică full size și alte tipuri) practicate în Europa din 1986 până în 2013 [World Transplant Registry. Available at URL: <http://www.transplant-observatory.org>]

ent a fost re-transplantat din cauza trombozei arterei hepatice, o pacientă a decedat din cauza complicațiilor infecțioase. Echipa de transplant de ficat din spitalul universitar Hospital Vall d'Hebron din Barcelona nu practică transplant hepatic de la donator viu la adult.

În concluzie, transplantul de ficat este cu siguranță o terapie validată a bolii hepatice în stadiul terminal, în cazul insuficienței hepatice acute și a carcinomului hepatocelular. Reprezintă o metodă de tratament din ce în ce mai sigură. Indicațiile sunt orientate spre o utilizare mai optimă a pulului limitat de donatori. Supraviețuirea recipiențelor este în accesiunile treptată în raport cu creșterea experienței în cadrul procedurii chirurgicale și a gestionării terapiei imunosupresive.

Analizând punctele forte ale sistemului spaniol de transplant de ficat, cum ar fi rata ridicată de donare

și, ca o consecință a acestui fapt, activitatea de transplant de ficat mare, este necesar să utilizăm experiențe spaniole pentru a crește rata de donare ce va avea un impact asupra activității de transplant în Republica Moldova.

Bibliografie

1. Adam R., Karam V., Delvart V., et al. *Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR) Journal of Hepatology.* 2012;57(3):675–688.
2. *Spanish Transplant Organization Annual Activity Reports.* Available at URL: <http://www.ont.es>.
3. *International figures on donation and transplantation - 2013 Newsletter transplant 2014.* Vol. 19 • N 1 • september • 2014.
4. *World Transplant Registry.* Available at URL: <http://www.transplant-observatory.org>

PARTICULARITĂȚILE ALERGOPARAZITOEZELOR LA POPULAȚIA MOLDOVEI ȘI PRINCIPIILE DE ABORDARE DIAGNOSTICĂ ȘI IMUNOREABILITARE

Lucia Andrieș – prof. univ., dr. hab. șt. med., șef laborator,
 Tatiana Gorelco – cercet. șt. superior, dr. șt. med.,
 Tatiana Culeșin – cercet. șt. superior, dr. șt. med.,
 Elena Berezovscaia – cercet. șt.,
 Elena Privalova – cercet. șt. superior, dr. șt. biol.,
 Iraida Serebreanski – cercet. șt. stagiar,
 Ion Gherman – cercet. șt.,

Laboratorul de alergologie și imunologie clinică, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 069143241, 022 205156; e-mail: imunlab@mail.ru

Rezumat

Scopul studiului a fost estimarea gradului de răspândire a maladiilor alergice asociate invaziilor parazitare cu evidențierea factorilor și grupelor de risc, particularităților etiopatogenetice și clinico-evolutive, elaborarea unui algoritm de diagnostic diferențial și aprecierea eficacității tratamentului suplimentat cu remedii imunotropice de generația a IV – Li-

copid în terapia complexă a pacienților cu urticarie cronică recidivantă (UCR) asociată helmintozelor. Pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului au fost investigați 1515 pacienți cu diverse forme malade de alergii prin utilizarea metodelor tradiționale și performante (testări clinice, instrumentale și funcționale, parazitologice, imunologice, alergologice etc.). În rezultatul cercetărilor efectuate în premieră pentru Republica Moldova au fost stabilite particularitățile epidemiologice, structurale, mecanismele de realizare și factorii de risc, caracterul clinico-evolutiv a diferitelor forme nosologice alergice asociate invaziei parazitare, indicii statusului imun, care au constituit suportul elaborării algoritmului de diagnostic diferențial al alergoparazitozelor. Studiul acțiunii imunomodulatoare a remediei imunitropice Licopid a fost apreciat prin testările comparate a eficacității clinico-imunologice a tratamentului tradițional și celui suplimentat cu remediu imunitrop. Studiul realizat a demonstrat o dinamică crescândă a bolilor alergice atât la copii, cât și la adulți în geneza cărora invazia parazită a constituit 26,3% cazuri cu dezvoltarea formelor malade cronice, recidivante și eficacitate incompletă a terapiei antialergice și antiparazitare. Suplimentarea tratamentului tradițional cu remediu imunitrop Licopid a contribuit la optimizarea indicilor statusului imun în imunodeficiența secundară cu o eficacitate sporită clinică evolutivă a UCR cu invazie parazită.

Cuvinte-cheie: alergoparazitoze, statusul imun, algoritm de diagnostic, remediu imunitrop

Summary. Specific features of allergoparasitoses in population of Moldova and principles of diagnosis and immunorehabilitation approach

The aim of the study was to assess the spreading of allergic diseases associated with parasitical invasions and highlighting of risk factors and groups, of etiopathogenic specific features and of clinical-evolutionary, working out of a differential diagnosis algorithm and the assessment of efficiency treatment supplemented with immunothropic remedy of the generation-IV Licopid in complex therapy of patients with chronic recurrent rash associated with helminthoses. To achieve the aim and the objects of the study we investigated 1515 patients with various sickly forms of allergy using traditional and advanced methods (clinical, instrumental and functional, parasitological, immunological, allergological tests etc.). As a result of the researches performed for the first time were determined the epidemiological, structural specific features, the mechanisms to implement them and the risk factors, clinical-evolutionary character of various nosologic allergic forms associated with parasitical invasions, perturbations of the immune status consisting the support in working out of the differential diagnosis algorithm of allergoparasitoses, the study of immunomodulatory action of the immunothropic remedy. The achieved study showed a crescendo dynamics of allergic diseases both in children and in adults in the genesis of which the parasitic invasion consisted 26,3% of cases with the development of recurrent chronic sickly forms and incomplete efficiency of antiallergical and parasitic therapy. By supplementing the traditional treatment with immunothropic Licopid remedy it contributed to optimize the immune status indices in secondary immunodeficiency with an increased evolutionary efficiency of the disease.

Key words: allergoparasitoses, immune status, diagnosis algorithm immunothropic remedy

Резюме. Особенности аллергопаразитозов у населения Молдовы и принципы диагностики и иммунореабилитации

Целью настоящего исследования было установление частоты распространения аллергических заболеваний, ассоциированных с паразитарной инвазией с определением факторов и групп риска, этиопатогенетических и клиничко-эволютивных особенностей, разработка дифференциально-диагностического алгоритма и оценка эффективности терапии больных с хронической рецидивирующей крапивницей (ХПК), ассоциированной с гельминтной инфестью с использованием иммунотропного средства Ликопид. Для реализации цели и задач исследования было обследовано 1515 больных с различными нозологическими формами аллергии с использованием традиционных и современных методов исследования (клинические, инструментальные, функциональные, паразитологические, иммунологические, аллергологические и др.). В результате проведенных исследований впервые в условиях республики были определены эпидемиологические особенности аллергопаразитозов, механизмы их реализации, факторы риска, характер клинического течения различных нозологических форм аллергии ассоциированных с паразитарной инвазией, показатели иммунного статуса, на основании которых был разработан дифференциально-диагностический алгоритм аллергопаразитозов. Изучение иммуномодулирующей активности иммунотропного средства Ликопид было проведено путем сравнительного определения клиничко-иммунологической эффективности лечения больных традиционным методом, а также с использованием Ликопида в комплексной терапии. Проведенное исследование продемонстрировало динамический рост аллергических заболеваний как у детей, так и у взрослых, в генезе которых паразитарная инвазия составила 26,3% случаев с хроническим, рецидивирующим течением и слабой эффективности антиаллергической и антипаразитарной терапии. Включение иммунотропного средства Ликопид в комплексной терапии пациентов с ХПК ассоциированной с паразитарной инвазией продемонстрировало оптимизацию показателей иммунного статуса при вторичном иммунодефиците с более быстрым исчезновением клинических симптомов заболевания.

Ключевые слова: аллергопаразитозы, иммунный статус, алгоритм диагностики, иммунотропное средство.

Introducere. Răspândirea largă a maladiilor alergice (MA), care sunt în continuă creștere constituie unul din obiectivele principale ale sănătății publice atât la nivel național, cât și internațional. Globalizarea problemelor definite de alergii dictează necesitatea stringentă de a preciza aspectele epidemiologice, particularitățile structurale și clinico-evolutive, optimizarea diagnosticului, tratamentul, precum și măsurile profilactice a MA.

Conform experților OMS circa 15-35% din populația globului suferă de diverse forme nosologice de alergii, iar incidența acestora se dublează în fiecare deceniu cu pondere majoră la copii. Alergozele s-au impus categoric printre problemele de valență medico-socială datorită creșterii incidenței acestora în ultimele decenii (până la 20%), gravității evolutive (majorarea cazurilor de spitalizare de 1,5-2 ori, de invalidizare până la 8-10%, de mortalitate - de 2 ori), severității prognostice, precum și enormelor costuri impuse de diagnosticul, tratamentul și recuperarea bolnavilor [2,6]. Extinderea și morbiditatea sporită prin alergoze se referă la toate formele nosologice ce au suport plurifactorial și acționează complex asupra organismului uman, interferând și potențându-se reciproc.

În Republica Moldova răspândirea MA oscilează în cadru larg de la 160,7±6,1‰ până la 202,4±9,7‰ în funcție de diferite zone ecologice ale țării, nivel comparabil cu indicii majori ai morbidității prin alergoze din alte state [1]. Printre cauzele multiple de creștere a morbidității prin alergoze un rol primordial îl au poluarea mediului ambiant, condițiile socio-economice nefavorabile, infecțiile frecvente, utilizarea nejustificată a remediilor medicamentoase, abuzul de suplimente alimentare bioactive, folosirea intensivă a substanțelor chimice în sfera de producere, condiții casnice, schimbările climatice, utilizarea pesticidelor și erbicidelor în agricultură, rația de alimentare disbalansată și creșterea utilizării produselor „tehnologiilor noi”, inclusiv genetic modificate, cu conservanți, coloranți etc. Acțiunea complexă a acestor factori asupra organismului uman induce o sarjă alergică înaltă, care favorizează apariția patologiei [1,6,7].

Un factor esențial și mai puțin studiat în geneza MA îl constituie invazia parazită, care poate avea atât rolul de „trigerr”, cât și ca factor în potențierea procesului alergic la asocierea acesteia. Sursele bibliografice denotă o răspândire majoră a invaziei parazitare la populația globului, atestând că 1,4 miliarde de oameni sunt infestați cu helminți intestinali, iar printre aceștia copiii constituie 80% [5,9].

Migrația intensivă a populației contribuie la creșterea infestației cu helmintoze, inclusiv cu noi specimen-

te. Actualmente este recunoscută acțiunea alergizantă și imunosupresivă a produselor vitale ale parazitului asupra sistemului imun (SI) al organismului-gazdă. Helminții posedă variabilitate antigenică și heterogenitatea proteinelor expuse, dezvoltă efectul de „lansare” a structurilor proteice superficiale, au și capacitatea de producție a proteazelor, care dereglează funcția diferitor componente a SI. Fenomenul mimicii antigenice moleculare a parazitului prin reproducerea proteinelor imunoreglatoare ale gazdei este substratul prin care se evită acțiunea factorilor de răspuns imun. Produsele metabolice ale helminților, fragmentele lor (în special a larvelor) sunt alergeni care induc procese inflamatorii, au acțiune imunosupresivă și pot incita producția intensivă de anticorpi IgE. Pentru fiecare stadiu al ciclului de dezvoltare a multor paraziți este caracteristică perturbarea metabolismului lor cu apariția noilor antigene. Proteinele helminților formează complexe imune cu proteinele gazdei, induc sinteza IgE și IgG, activarea mastocitelor, bazofilelor sangvine, contribuind astfel la sensibilizarea organismului [3,10,11,12]. Alergia este factorul principal în imunopatogeneza fazei acute a helmintiazelor, iar hiperproducția de IgG asigură persistența invaziei parazitare. Gradul de sensibilizare a organismului este variabil. IgE joacă un rol esențial în realizarea cascadei de reacții imunopatologice alergice. Sistemul imun nu este capabil să dezvolte un răspuns imun antiparazitar complet ceea ce rezultă cu formarea unui proces cronic, iar interacțiunea cu antigenii parazitari constituie o încărcătură suplimentară de sensibilizare, care va contribui la exacerbarea procesului patologic de fond. Astfel, alergoparazitozele sunt consecința insuficienței răspunsului imun specific. Actualmente nu există un concept unic despre intercondiționarea și interdependența alergozelor și parazitozelor, probabil și datorită mecanismelor imune diverse, destul de complicate, aparente în asocierile alergoparazitare. Existența multiplelor mecanisme patogenetice în declanșarea și evoluția MA asociate invaziilor parazitare asigură polimorfismul clinic și dificultatea diagnosticului patologiei.

Material și metode de studiu. În cercetare au fost utilizate cartelele de investigare complexă a 1515 pacienți cu MA, rapoartele naționale asupra evidenței diferitor forme nosologice de alergii și invazii parazitare, mostrele biologice recoltate (sângele, serul sangvin etc.) ale pacienților. Metodele de studiu utilizate includeau controlul clinic, investigații instrumentale și funcționale, testarea statusului imun prin utilizarea RIF (aprecierea valorilor populațiilor și subpopulațiilor limfocitare cu utilizarea anticorpilor monoclonali anti-CD3, -CD4, -CD8, -CD16, -CD20, -CD25, HLA-DR), determinarea concentrației serice sangvine a imunoglobulinelor de clasa M, G, A și IgE-tota-

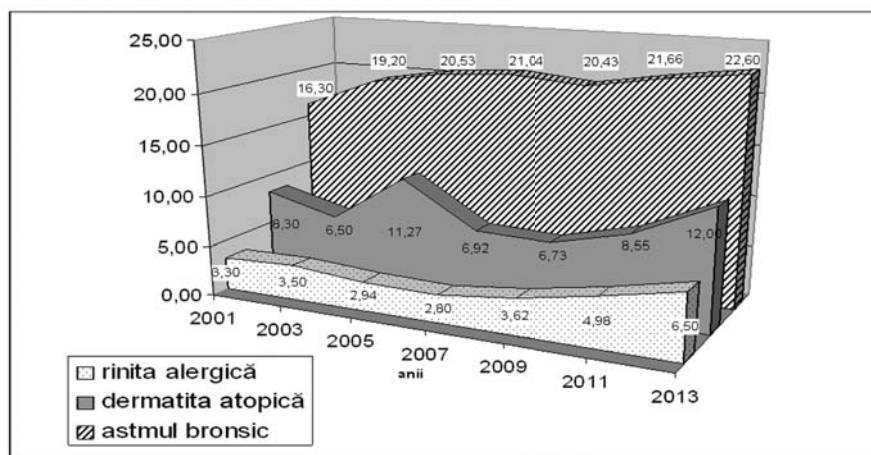


Fig. 1. Dinamica indicilor prevalenței AB, RA și DA la populația Moldovei în 2001-2013 (la 10.000 persoane)

lă, anticorpilor specifici anti-antigenile agenților parazitari prin metoda ELISA, cercetări parazitologice (microscopia frotiului nativ și colorat cu sol. Lugol, flotarea după Kalantarean etc.).

Rezultate obținute. Pentru evaluarea situației epidemiologice în alergoparazitoze primar au fost analizați indicii de prevalență și incidență a MA cu corelarea acestora la valorile invaziei parazitare la copii și adulți în perioada anilor 2001-2013 pentru stabilirea legăturilor de morbiditate prin aceste forme nosologice.

Analiza comparată a indicilor de prevalență a celor 3 forme maladive (AB,RA,DA) conform datelor CNMS pentru populația Moldovei în perioada respectivă denotă creșterea certă a acestor parametri în dinamică (fig.1).

Indicii prevalenței la copii se caracterizau prin tendința de creștere mai relevantă (de 2,3 ori în AB, 1,92 în RA și 5,5 în DA). În structura de prevalență a MA în populația țării cota majoră revine AB (61,93%), urmată de DA (26,33%) și RA (11,73%) ce este în concordanță cu datele mai multor autori privind prevalența formelor nosologice în structura MA. Diferă și cota incidenței diferitor forme de MA la copii și adulți (fig. 2): pentru DA -73,99% la copii

și 26,01 la adulți; RA- 63,36% la copii și 36,64% la adulți; AB-56,39% la copii și 43,61 la adulți. Astfel, inițierea MA are loc în perioada infantilă.

Astfel, statistica oficială denotă indici majori de înregistrare a MA atât la copii, cât și la adulți cu particularități structurale ale incidenței și prevalenței, dar aceste date nu reflectă situația reală a morbidității prin alergoze datorită absenței indicilor asupra unor forme maladive (urticaria, edem Quincke etc.) și subestimarea formelor ușoare la acești pacienți, precum și factorii etiologici, particularitățile clinico-evolutive, eficacitatea metodelor de diagnostic, tratament etc. De ex., indicele intensiv al morbidității prin AB la elevii claselor I-IV din mun. Chișinău apreciat prin intervierea activă cu utilizarea chestionarelor pentru screening-ul AB și confirmarea clinico-explorativă a diagnosticului constituie 4,9% și este mai mare de 12,9 ori comparativ cu datele statistice oficiale, diferență asigurată din contul formelor maladive ușoare, subestimate în morbiditate [8].

Incidența maladiilor parazitare la copiii și adulții țării în 2001-2013 constituie în mediu 86,5±7,76 cazuri la 100.000 populație cu o scădere a indicelui pe parcursul ultimilor ani datorită reducerii numărului de investigații la copii din instituțiile preșcolare și școla-

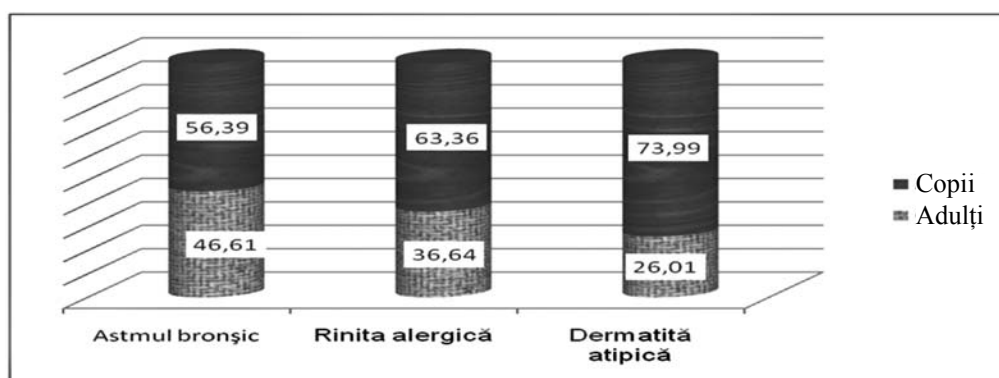


Fig. 2. Cota incidenței pacienților infanțili și adulți în diverse forme maladive alergice (%)

re, prin utilizarea prioritară a testărilor parazitologice de o sensibilitate redusă (0-20%) și dependență de ciclul de dezvoltare a parazitului în organismul-gazdă etc. Indici mai majori de infestare au fost înregistrați pentru enterobioză (media 634,24±59,12) și ascaridoză (media 159,53±8,92 la 100,000 populație).

Niveluri minore de afectare au fost stabilite pentru lamblioză (5,57±0,39), tricocefaloză (5,23±0,85), echinococoză (3,67±0,22), himenolepidoză (3,29±0,4). De menționat și necesitatea evaluării situației epidemiologice la toxocaroză, care denotă indici esențiali (50-57% cazuri) de afectare a populației la testările imunoenzimatiche în IMSP și private, dar absente în rapoartele statistice. Corelarea indicilor de prevalență a MA și invaziilor parazitare n-a demonstrat o dinamică pozitivă, posibil, datorită minorizării testărilor parazitologice la unele contingente, precum și utilizarea metodelor parazitologice de sensibilitate minoră.

Studiul particularităților epidemiologice a MA a demonstrat asocierea alergoparazitare în 26,3% cazuri, ce constituie un indice major și denotă frecvență înaltă a invaziei parazitare în această patologie. Mai frecvent alergoparazitazele au fost constatate la femei (70,9% cazuri), la cei din zonele rurale (53% cazuri) comparativ cu pacienții din zonele urbane (43%). Cota majora a pacienților cu alergoparazitaze printre cei urbani este explicabilă prin numărul crescând de deținători de câni și pisici în apartamente. Repartiția pacienților după vârstă denotă indici mai majori de afectare prin această formă nosologică a copiilor de 1-5 și 6-9 ani (7,54% și 10,5% respectiv), iar printre adulți la grupele de vârstă 20-39 și 40-59 ani (20% - 37,9%). Frecvența invaziilor parazitare în diferite forme malade alergice a fost constatată mai frecvent în UCR (30,2% cazuri), ce și explică predominarea sindromului cuatanat în această formă maladivă, evoluția cronică trenantă (fig. 3).

În asocierile alergoparazitare predomină monoinvazia (70,7% cazuri) cu *Enterobius vermicularis*,

Ascaris lumbricoideus, *Toxocara canis* sau *Lambliia intestinalis*. Invazia concomitentă cu 2 și 3 paraziți în asociere cu diverse forme malade alergice a fost stabilită în 29,3% cazuri. Cele mai frecvente asocieri parazitare se prezintă prin *Ascaris lumbricoideus* cu *Enterobius vermicularis*, *Lambliia intestinalis* cu *Enterobius vermicularis* mai frecvente la copii, *Lambliia intestinalis* și *Ascarida lumbricoideus*, *Ascarida lumbricoideus* și *Toxocara canis* prioritară la adulți. Alergoparazitazele erau mai frecvente înregistrate la sfârșitul verii și începutul toamnei ce coincide atât cu migrația intensivă a populației în această perioadă, cât și ciclul de dezvoltare a helminților.

Maladiilor alergice asociate invaziei parazitare se caracterizau printr-un polimorfism marcat al manifestărilor clinice dependent atât de procesul alergic, cât și de cel parazit. Analiza materialelor obținute denotă unele particularități clinico-evolutive și imunologice a sindromului alergic la persoanele cu invazie parazitare. În alergoparazitaze se constată asocierea diferitor combinații ale sindromului alergic cu cele somatice ale tractului digestiv, bronhopulmonar și sistemului nervos. Prezența focarelor cronice infecțioase, de regulă, denotă despre insuficiența imună secundară care se dezvoltă la pacienții cu alergoparazitare. La pacienții cu maladii alergice asociate invaziei parazitare au fost prioritar stabilite formele persistente moderate și severe a evoluției patologiei. De ex., astmul bronșic asociat cu parazitaze era prezent la copii prin forme moderat persistente în 62% cazuri, iar cea persistent severă în 33% cazuri, ce este un factor alarmant al evoluției acestei forme nozologice la copii (fig. 4). La adulți AB evolua în forme moderat persistente în 64%, iar cea persistent severă - 22%.

Forma acută a urticariei a fost stabilită în 30% cazuri, pe când cea cronică recidivantă în 70% cazuri predominant la adulți.

În diagnosticul alergoparazitozelor sunt utilizate un complex major de investigații clinice, instrumen-

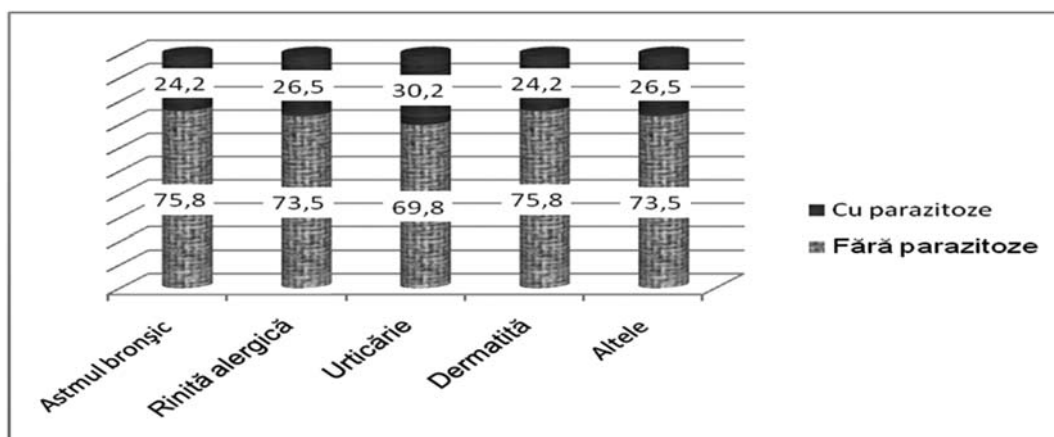


Fig. 3. Frecvența de asociere a invaziei parazitare în diverse forme malade alergice (%)

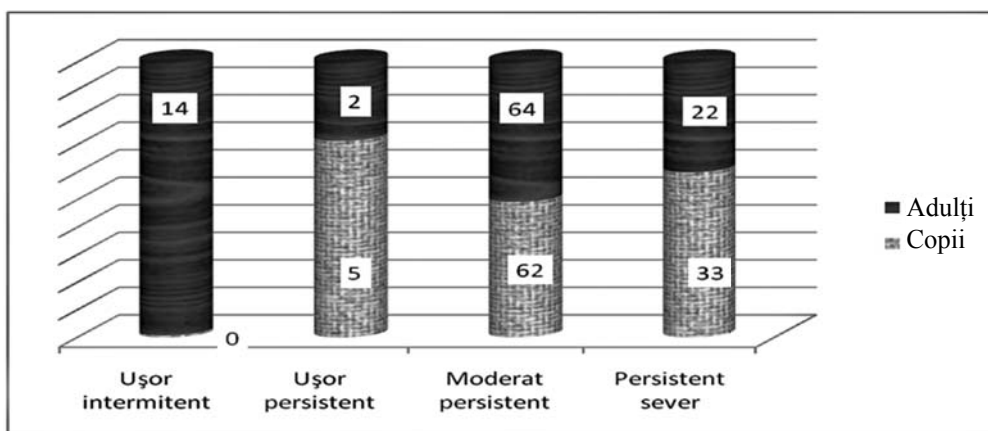


Fig. 4. Structura evolutivă a astmului bronșic asociat cu invazii parazitare la copii și adulți

tale, funcționale, clinice de laborator, parazitologice, imunologice, alergologice etc. ce face dificilă stabilirea etiopatogenezei maladii în instituțiile medico-sanitare publice cu divers potențial de explorare clinico-paraclinică.

În baza analizei complexe și al informațiunii diagnostice a diferitor procedee utilizate în studiu au fost selectate criteriile de bază în diagnosticul diferențial al alergoparazitozelor (tab.1).

Datele elucidate în tab. 1 reflectă cele mai informative criterii de diferențiere a maladiilor alergice și celor asociate invaziilor parazitare, dar în procesul de diagnosticare sunt utilizate un spectru major de investigații datorat prezenței unor manifestări înregistrate în ambele forme maladive.

În scopul optimizării diagnosticului alergoparazitozelor, în baza informativității diferitor metode diagnostice necesare considerăm oportună utilizarea

Tabelul I

Criteriile de diagnostic diferențial al alergoparazitozelor

Criterii	Maladii alergice	Maladii alergice asociate invaziilor parazitare
• Anamneza alergologică		
- Predispoziția ereditară	De regulă, pozitivă	Absentă
- Sensibilizarea la alergenii	Menageri, polenici, epidermali, bacterieni, virali, fungici etc.	Ag helminților și protozoarelor
- Influența factorilor mediului ambiant, climaterici, fizici etc	Prezentă	Absentă
- Noxele profesionale	Prezente	Absente
- Relația maladii cu ingestia diferitor produse alimentare	Prezentă	Absentă
- Relația acutizării cu alte maladii a sistemului gastrointestinal, endocrin, nervos	Prezentă	Absentă
- Aprecierea eficacității clinice a administrării remediilor antialergice	Eficientă	De scurtă durată
- Informație despre prezența invaziei parazitare la alți membri ai familiei	Negativă	Pozitivă
• Evoluția maladii	Acută	De regulă, cronică sau trenantă
• Probele cutanate cu alergeni de largă răspândire	Pozitive	Negative sau slab manifeste
• Prezența antigenilor helminților și protozoarelor în serul sangvin	Absenți	Prezenți
• Anticorpii specifici la antigenii parazitari	Absenți	Prezenți
• Sinteza anticorpilor policlonali	Absentă	Prezentă
• Particularitățile răspunsului imun	Specificitate înaltă	Slab specific
• Rezultatele testării parazitologice (frotiu nativ și colorat cu soluția Lugol, metoda de flotare Kalantarean etc.)	Fără modificări	Pozitive (identificarea fragmentelor corpului parazitului, ouălelor, larvelor)
• Eficacitatea tratamentului antialergic	Eficace	De scurtă durată (instabil)

unui algoritm de metode de valoare diagnostică, care poate facilita procedeul de diagnosticare la etapa primară de asistența medicală la nivelul instituțiilor raionale cu minorizarea numărului de testări și duratei de investigare a pacientului. Utilizarea acestui algoritm face posibilă stabilirea diagnosticului, identificarea factorilor de dezvoltare a maladiei, administrarea terapiei adecvate în termeni de scurtă durată cu efect economic rezonabil (fig. 5).

În cazul discordanței dintre datele obiective a statusului pacientului și rezultatelor testărilor imunologice și alergologice se recurge la controlul complex al acestor pacienți în instituțiile medicale specializate, care posedă capacitatea de realizare și a metodelor contemporane performante (fig. 5).

În acest caz testarea alergologică cutanată primară (screening-ul primar) se va evalua prin utilizarea pananelor de alergeni complexe (mixt-alergeni), pentru aprecierea sensibilizării la grupele de alergeni inhalatorii, alimentari etc. Aceste teste sunt contraindicate copiilor sub 3 ani, în cazul utilizării remediilor anti-histaminice, hormonilor, dermatografismului urticarian etc. și, se va recurge la utilizarea metodelor Phadiotop pentru testarea alergiei inhalatorii, alimentare pentru screening-ul alergiei la copiii până la 4 ani, care sunt

sensibile și specifice în aprecierea IgE serice sangvine. La obținerea unui rezultat pozitiv la alergeni complex se va proceda testarea separată cu alergeni acestui amestec pentru identificarea alergenui (alergenilor) cauzali atât prin utilizarea cutanată, cât și prin metoda de testare a IgE-alergenspecifice.

Nivelul majorat al triptazei serice este asociat cu riscul dezvoltării anafilaxiei la copiii cu alergii alimentare. Valorile de 5,7 ng/ml și 14,5 ng/ml ale triptazei serice au un prognostic de 50% și 90% (respectiv) de dezvoltare a anafilaxiei moderate și intensive respectiv. Metoda Phadiatop (ImmunoCAP) bazată pe cuantificarea IgE - alergenspecifice posedă prioritate datorită posibilității de testare a sensibilizării la unele componente ale alergenilor (ovalbumin, obomuciod, lizozim, conalbumin pentru panelul „ouă”, cazein pentru „Lapte”, componentele alergene minore ale polenului arborilor, ierburilor etc.). Concomitent testarea IgE-alergenspecifice prin utilizarea Phadiotop mai veridic reflectă prezența sau absența alergiei comparativ cu aprecierea concentrației IgE-totale. De exemplu, în alergii respiratorii numai la 50% dintre pacienți se observă nivel majorat de IgE-totală (>100 kU/l). Sensibilitatea metodei Phadiatop variază între 93%-98%, iar IgE totală doar în 50% din cazuri (60%

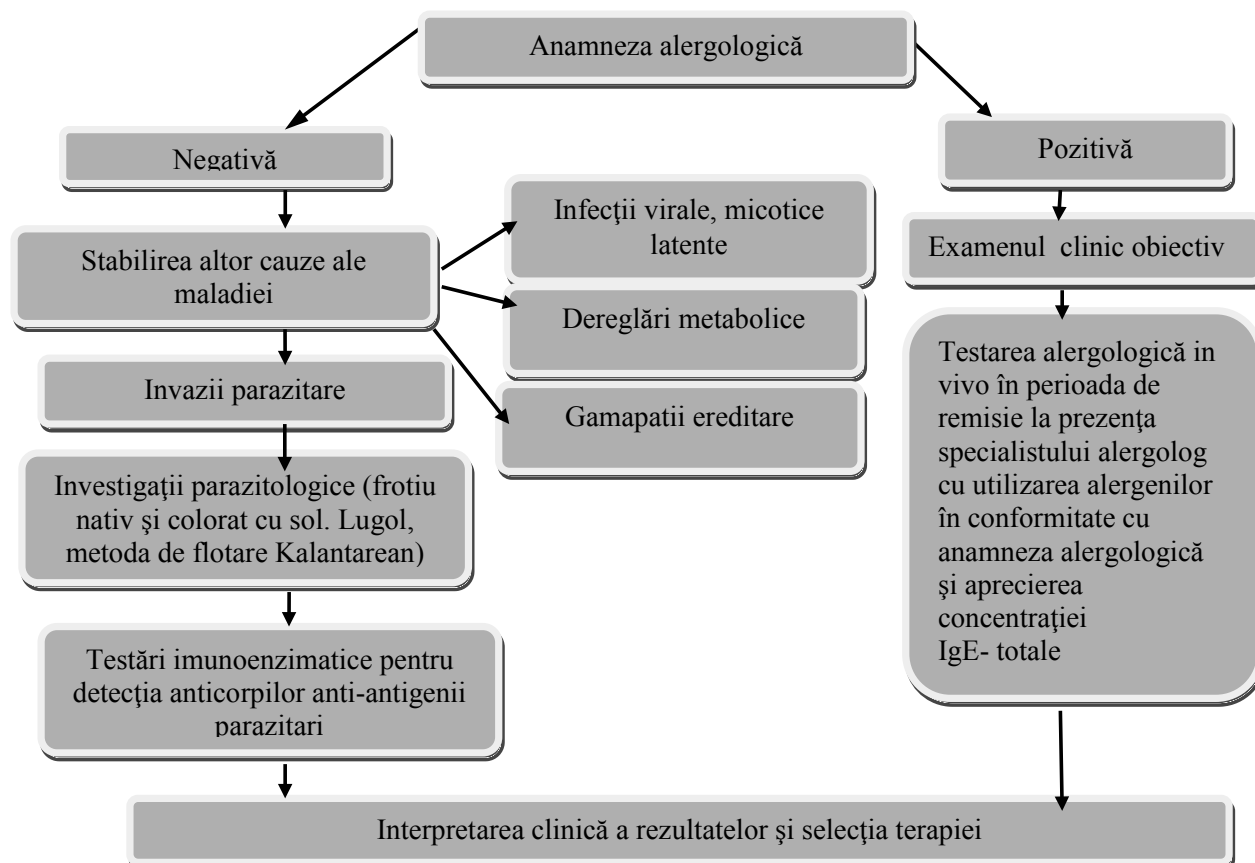


Fig. 5. Algoritm de diagnostic diferențial al pacienților cu maladii alergice asociate invaziilor parazitare în instituțiile de asistență primară la nivel raional

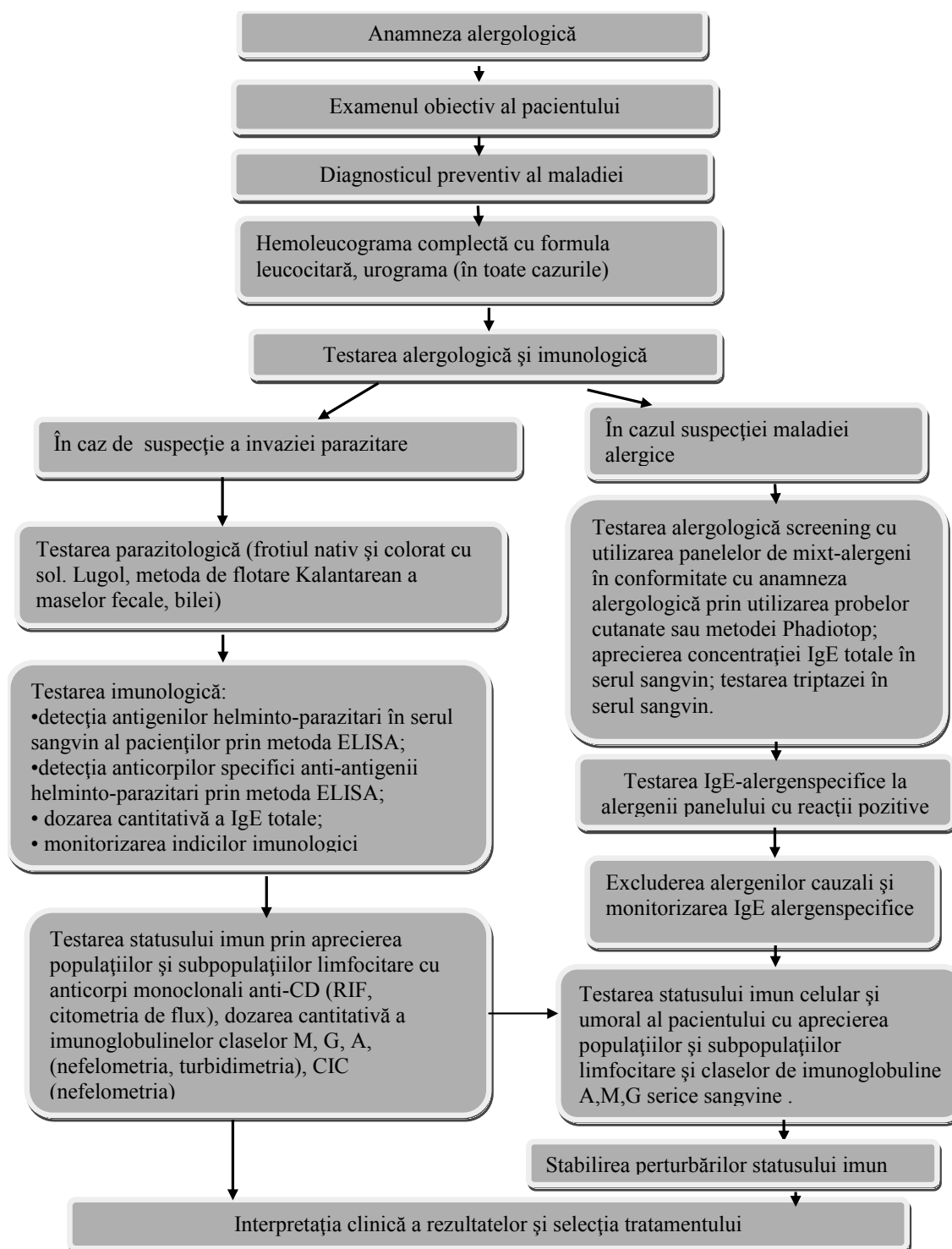


Figura 6. Algoritm de diagnostic diferențial al alergoparazitozelor în instituțiile medico-sanitare publice

în AB și 40% în RA), pe când specificitatea testelor vor fi respectiv, de 89% și 80%. Creșterea nivelului de IgE-totală în ultimul caz poate fi asigurată și de prezența invaziei parazitare, infecțiilor bacteriene, virale etc.

Astfel, diagnosticul diferențial al alergoparazitozelor și maladiilor alergice include două etape principale – la nivelul instituțiilor de asistență primară și celor specializate cu utilizarea metodelor de diversă sensibilitate și specificitate a pacienților în diverse forme nozologice alergice (fig. 6).

Concluzii

1. Datele statisticii oficiale denotă o răspândire largă și crescândă a celor trei forme malade de alergii (AB, DA, RA), precum și indici majori ai invaziilor parazitare la populația Moldovei, dar valorile constatate nu reflectă situația reală a morbidității prin aceste forme nosologice datorită absenței datelor despre afectarea prin urticarie, edem Quincke, conjunctivita alergică etc., precum și reducerea numărului de investigații parazitologice practicate la copiii institu-

țiilor preșcolare și școlare, pentru care sunt utilizate prioritar testările tradiționale parazitologice ce sunt de sensibilitate minoră de diagnostic.

2. Maladiile alergice asociate invaziilor parazitare în premieră au fost stabilite în 26,3% cazuri la pacienții cu diverse forme maladive alergice, cea ce demonstrează o frecvență majoră de asociere a acestora și conduce la dezvoltarea unor mecanisme imunopatogenetice complexe și polifactoriale dificile pentru diagnostic și terapie. Invazia parazitara are, de regulă, caracter monovalent (70,7% cazuri), dar și cu asocieri concomitente a speciilor (2-3) de paraziți (ascaridoza cu enterobioză, lamblioza și enterobiaza - mai frecvente la copii, lamblioza cu ascaridoza, ascaridoza și toxocaroză - prioritară la adulți).

3. Printre particularitățile clinice ale alergoparazitozelor mai frecvent s-au atestat sindromul intestinal, caracteristic fazei cronice a helmentiazelor, urmat ca incidență de sindromul cutanat și cel neuro-vegetativ. Evoluția maladiei, de regulă, are caracter cronic, cu manifestări alergice și pseudoalergice, predominante fiind formele evolutive moderat persistente și cele severe și persistente.

4. La pacienții cu alergoparazitoză s-au constatat perturbări ale statusului imun manifeste prin limfopenia totală moderată, creșterea esențială a concentrației sangvine de IgE-total, sinteza elevată de anticorpi anti-antigenii parazitari, concentrația crescută de imunoglobuline polispecifice IgG, minorizarea valorilor IgA, majorarea concentrației CIC și stabilirea imunodeficienței secundare. Testarea imunoenzimatică a titrelor de anticorpi anti-antigenii parazitare posedă sensibilitate majoră comparativ cu testările tradiționale parazitologice și sunt recomandate pentru utilizarea în diagnosticul alergoparazitozelor. Monitorizarea indicilor statusului imun este un criteriu important în aprecierea eficacității tratamentului administrat și prognosticul procesului evolutiv.

5. Utilizarea remediei imunotrop Licopid de generația a IV în terapia complexă a pacienților cu UCR asociată invaziei parazitare a demonstrat efecte clinice și imunologice benefice, ce și argumentează

recomandarea lui în tratamentul complex al acestei forme maladive.

Bibliografie

1. Andrieș, L. Barba, D., Berezovscaia, E. *Maladiile alergice: aspecte epidemiologice, patogenetice, clinice, de diagnostic, tratament și profilaxie: recomandări metodice*. Chișinău: CEP Medicina, 2010, 36 p. ISBN 978-9975-4163-0-6
2. Barba, D. *Urticaria cronică recidivantă și starea funcțională a ficatului*: autoref. a.tez. dr în șt. med. Chișinău, 2005. 21 p.
3. Bossi, F., Frossi, B., Radillo, O. *Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation*. *Allergy*. 2011, 66(12), 1538-45.
4. Bousquet, J., van Cauwenberge, P., Khaltaev, N. *Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA)*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, 108 (5), 147- 150.
5. Cooper, P. J. Intestinal worms and human allergy. *Parasite. Immunology*. 2004, 26 (11-12), 455-457.
6. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* [online]. Global Initiative for Asthma GINA, 2014, 148 [accesat 12. 12 2014]. Disponibil : http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf
7. Schimbările climatice și sănătatea umană. Cap. 9. *Raportul Național de Dezvoltare Umană în Moldova (2009-2010)*. Chișinău, 2009, 119-129.
8. Selevestru, R. *Evoluția și controlul astmului bronșic la copiii de vârstă școlară*: autoref. tez. dr în șt. med. Chișinău, 2010, 20 p.
9. Бодня, Е. И., Бодня, И. П. *Клинико - иммунологические аспекты паразитарных болезней. Клиническая иммунология, аллергология, инфектология*. Киев. 2007, 8, 55-61.
10. Брюховецкая, Н. А., Бурка, А. А., Руденко, В. А. *Клинико – иммунологические аспекты аллергии к гельминтам. Клінічна імунологія та алергологія*. 2009, 6, 188–196.
11. Зайков, С. В. Гельминтозы и аллергические заболевания. *Клиническая иммунология, аллергология, инфектология*. Киев. 2009, 3, 24-27.
12. Куимова, И. В., Матюхина, С. А. *Эозинофильная реакция крови и уровень общих IgE при лямблиозной инвазии у детей*. [online], [accesat 12.12.2014]. Disponibil: www.med2000.ru

MARKERII BIOLOGICI AI INFLAMAȚIEI ÎN PNEUMONIILE COMUNITARE

Sergiu Matcovschi¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med., director departament,

Tatiana Dumitraș¹ – conf. univ., dr. șt. med.,

Ana Popa¹ – medic rezident,

Marina Domentii¹ – medic rezident,

Diana Fetco¹ – medic rezident,

Grigore Dumitraș² – conf. univ., dr. șt. med. vet.,

¹Departamentul Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice,

²Catedra histologie, citologie și embriologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. + 37369652245, tatiana.dumitras@usmf.md

Rezumat

Pneumonia comunitară continuă a fi una din cele mai răspândite patologii ale sistemului respirator. În ultimii ani se acordă o atenție deosebită studiului markerilor biologici, precum procalcitonina, proteina C-reactivă, citokinele proinflamatorii (Interleukina-6, Interleukina-2, tumor necrosis factor- α), adrenomedulina, peptidul natriuretic cerebral, copeptina, în pneumonii comunitare. În articolul prezent am analizat literatura științifică referitoare la aplicarea biomarkerilor inflamației în diagnosticul pneumoniilor comunitare, aprecierea gradului de severitate, precum și în monitorizarea eficacității tratamentului administrat. Astfel, procalcitonina și proteina C-reactivă pot fi folosite pentru o mai bună diagnosticare precoce a pneumoniei bacteriene și pentru ghidarea tratamentului antibacterian, pro-adrenomedulina – pentru identificarea pacienților cu risc crescut de mortalitate, iar peptidul natriuretic cerebral – pentru diferențierea cu patologia cardiovasculară decompensată.

Cuvinte-cheie: pneumonie comunitară, inflamație, markeri

Summary. Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonias

Community-acquired pneumonia remains to be one of the most frequent diseases of the respiratory system. In recent years a special attention is given to the study of biological markers such as procalcitonin, C-reactive protein, proinflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-2, tumor necrosis factor- α), adrenomedullin, brain natriuretic peptide, copeptin in community-acquired pneumonias. In the present article we analyzed the scientific literature on the application of biomarkers of inflammation in the diagnosis of community-acquired pneumonia, in the assessment of its severity and monitoring the effectiveness of treatment administered. Thus, procalcitonin and C-reactive protein can be used to better early diagnosis of bacterial pneumonia and to guide antibacterial treatment, while pro-adrenomedullin can be used to identify patients with increased mortality risk and brain natriuretic peptide - for the differentiation with a decompensated cardiovascular disease.

Key words: community-acquired pneumonia, inflammation, markers

Резюме. Биологические маркеры воспаления при внебольничных пневмониях

Внебольничная пневмония остается одним из наиболее распространенных заболеваний дыхательных путей. В последние годы особое внимание уделяется изучению биологических маркеров, таких как прокальцитонин, С-реактивный белок, провоспалительные цитокины (интерлейкин-6, интерлейкин-2, фактор некроза опухоли- α), аденомедуллин, натрийуретический пептид, копеппин при внебольничных пневмониях. В настоящей статье мы проанализировали научную литературу по применению биомаркеров воспаления в диагностике внебольничной пневмонии, в оценке тяжести пневмонии, а также при мониторинге эффективности проводимой терапии. Таким образом, прокальцитонин и С-реактивный белок могут быть использованы для ранней диагностики бактериальной пневмонии и контроля антибактериальной терапии, про-аденомедуллин – для выявления пациентов с повышенным риском смертности и натрий уретический пептид – для дифференциации с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, воспаление, маркеры

Actualitatea. Pneumonia comunitară (PC) rămâne să fie una din patologiile actuale ale sistemului respirator, având o incidență anuală de 4-10% în țările Uniunii Europene. În ultimii ani se observă o creștere a cazurilor de pneumonii cu evoluție severă și cu multiple complicații. Astfel, o atenție deosebită

se acordă studierii markerilor biologici ai proceselor infecțioase – o direcție relativ nouă în diagnosticul pneumoniei, la fel și în estimarea riscului de evoluție severă. Actualmente la cei mai studiați markeri ai inflamației, în pneumonia comunitară se referă procalcitonina (PCT), proteina C-reactivă (PCR), citokinele

proinflamatorii (Interleukina-6, Interleukina-2, tumor necrosis factor- α), adrenomedulina, copeptina, proteina fixatoare de lipopolizaharid, peptidul natriuretic cerebral, D-dimerii, receptorii triggerilor aflați pe celulele mieloide [2].

Procalcitonina (PCT). Este un aminoacid – precursor al calcitoninei, sinteza căreia este reglementată de gena Calc-1 localizată pe cromozomul 11. La persoanele sănătoase PCT se găsește în cantități foarte mici ($<0,05$ ng / ml). Concentrația PCT începe să crească peste 2-4 ore după pătrunderea infecției bacteriene și atinge maximum la orele 6-8 ore [4]. Timpul de înjumătățire a PCT în sânge reprezintă 25-35 ore, fiind un marker stabil al inflamației. Sensibilitatea acesteia fiind de 78% și specificitatea de 98%. În infecțiile virale, nivelul PCT crește ușor, rareori atingând 0,5 ng/ml, pe când în cele bacteriene severe el poate crește până la 20 ng/ml [9]. Studiarea rolului PCT în inițierea antibioticoterapiei la pacienții cu pneumonii comunitare a permis de a stabili un algoritm de conduită a pacienților în funcție de valorile markerului. Astfel, antibioticoterapia nu este recomandată dacă valorile sanguine ale PCT constituie 0,1 – 0,25 ng/ml, absolut contraindicată dacă PCT $< 0,1$ ng/ml; tratamentul recomandabil dacă PCT constituie 0,25 – 0,5 ng/ml și absolut indicat atunci când PCT $> 0,5$ ng/ml [9, 11].

Proteina C reactivă (PCR). PCR este un reactant clasic al fazei acute al inflamației, prezent și în pneumonia comunitară. În stadiile precoce majorarea nivelului PCR are loc lent, nivelul maxim înregistrându-se peste 24-72 ore de la debutul procesului infecțios, ceea ce permite de a utiliza acest marker pentru diagnosticul precoce.

Este important de diferențiat creșterea valorilor PCR în diferite patologii. Astfel, valorile PCR de la 10 la 30 mg/l se înregistrează în infecții virale, metastaze canceroase, patologii cronice și boli reumatice sistemice. Valorile de la 40 la 100 mg/l (uneori până la 200) – se întâlnesc în infecții bacteriene, boli inflamatorii cronice în acutizare, lezări tisulare (în intervenții chirurgicale, infarct miocardic). În terapia antibacteriană eficientă nivelul PCR scade deja în ziua următoare, dacă nu, atunci este nevoie de o terapie mai eficientă. Creșterea indicelui PCR până la 300 mg/l și mai mult se întâlnește în infecții generalizate severe, combustii, sepsis [9, 11].

Adrenomedulina (ADM). Reprezintă produsul final al pre-proadrenomedulinei. Aceasta are o perioadă de înjumătățire de 22 minute concentrația plasmatică normală a ADM este de 1-10 ng/ml. Determinarea ADM în circulația sanguină este dificilă, deoarece ADM se leagă imediat de receptori. *Christ-Crain M.* și colegii au constatat că nivelurile MR-pro-

ADM (un fragment stabil, funcțional indiferent de degradarea ADM) cresc în dependență de severitatea pneumoniei comunitare. La fel, pro-ADM este considerată ca un factor de prognostic în pneumoniile comunitare. A fost efectuat un studiu prospectiv la pacienții cu pneumonie comunitară imunocompetenți și s-a evaluat rolul prognostic al pro-adrenomedulinei. S-a descoperit că pro-ADM are o putere de predicție mare cu privire la complicațiile și mortalitatea în pneumoniile comunitare [7].

Proteina fixatoare de lipopolizaharid (PFLPZ). Sinteza PFLPZ se produce în hepatocite sub influența Interleukinei-1 și Interleukinei-6. Valoarea normală a PFLPZ constituie 2,0 – 15,2 mg/l. La pacienții cu evoluție favorabilă a pneumoniei comunitare, concentrația PFLPZ în plasma sanguină nu se modifică deloc, sau crește nesemnificativ. Astfel, asupra elevării concentrației PFLPZ influențează etiologia pneumoniei comunitare și anume prezența preponderent a microorganismelor atipice [8].

Peptidul natriuretic cerebral. Este un hormon cardiac secretat preponderent de ventricule, cunoscut cu denumirea de peptid natriuretic ventricular și stocat în țesutul cardiac. Luând în considerație limitarea scorurilor Pneumonia Severity Index și CURB-65, se presupune că la pacienții cu pneumonii comunitare și cu patologii concomitente, anume acest marker poate fi util în evaluarea riscului apariției complicațiilor. Pe de altă parte, specificitatea peptidului natriuretic la pacienții cu pneumonie comunitară ușoară sau moderată cedează criteriilor standarde ale scorului Pneumonia Severity Index. Totuși, monitorizarea peptidului natriuretic pare a fi promițătoare pentru evaluarea riscului evoluției clinice la pacienții cu PC și stări comorbide, în special patologia cardiovasculară [5]. După datele lui *Seligman R.* și colegii, la pacienții cu pneumonii, complicate cu sepsis, concentrația MR-proANP (un fragment al precursorului peptidului natriuretic) în plasma sanguină crește progresiv [12].

Copeptina (pre-pro-vasopresina). Este un peptid precursor al vasopresinei, fiind mai stabilă în circulație ca aceasta. La fel copeptina reflectă, dar mai subtil nivelul de stres al individului comparativ cu cortizolul. A fost propusă ca un marker de prognostic în stările acute. Astfel, rolul ei a fost demonstrat în sepsis, pneumonie, accidente vasculare cerebrale și alte boli acute [13].

În prezența infecției, concentrația vasopresinei în plasma sanguină crește semnificativ și corelează strâns cu posibilitatea survenirii evoluției clinice nefavorabile. Copeptina reflectă acest lucru în aceeași măsură ca și vasopresina, așa cum concentrația copeptinei este echimolară cu cea a vasopresinei. Este dependentă de sex (la bărbați este mai mare decât la

femei), la fel crește după un efort fizic intens, după consumul de lichide sau alimente. Într-un studiu prospectiv, care a inclus 173 pacienți cu pneumonii comunitare, concentrația copeptinei în plasma sanguină corela strâns cu indicii scorului Pneumonia Severity Index [8, 13].

Citokinele inflamatorii. Sunt markeri inflamatori și peptide reglatoare, produse practic de toate celulele nucleate din organism și care se sintetizează în focarele inflamației de macrofagi [11]. Creșterea valorilor acestora în sânge se atestă până la apariția manifestărilor clinice. Pe parcursul a 12-24 ore a fazei acute a inflamației, are loc majorarea nivelului citokinelor proinflamatorii, care induc producerea proteinelor fazei acute de către hepatocite, precum proteina C- reactivă. În afară de aceasta, tumor necrosis factor- α (TNF- α) acționează asupra endoteliocitelor și macrofagilor, inducând secreția factorilor colinostimulatori, care la rândul lor stimulează hematopoieza, care duce la leucocitoză tranzitorie. Creșterea valorilor Interleukinei-6 și a proteinei C-reactive contribuie și la elevarea vitezei de sedimentare a eritrocitelor [16].

În cadrul procesului inflamator, în mod activ se secretă și citokina Interleukina-6, ceea ce începe să inhibe secreția TNF- α și Interleukina-1. Ulterior, în ficat, se activează proteinele fazei acute a inflamației și stimulează sistemul hipotalamo-hipofizo-suprarenal, ceea ce determină reglarea procesului inflamator [6]. Interleukina-6 este unul din principalii mediatori ai manifestărilor clinice și de laborator ale lezării tisulare precum cașexia, leucocitoza, sindromul toxico-infecțios, trombocitoza, majorarea în sânge a proteinelor fazei acute a inflamației și hipoalbuminemia. Interleukina-6 este un co-factor al proliferării limfocitelor B, asigurării sintezei anticorpilor și eliminarea efectivă a antigenelor. Unele studii arată că creșterea nivelului Interleukinei-6 în sângele bolnavilor cu PC este un marker de diagnostic sensibil în dezvoltarea complicațiilor infecțioase. Este demonstrat că creșterea nivelului Interleukinei-6 servește ca și indicator al evoluției nefavorabile a pneumoniei comunitare și corelează cu volumul lezării țesutului pulmonar [16, 17].

D-dimerii. Sunt produși de degradare a fibrinei reticulate. A fost dovedită o importantă interacțiune dintre mecanismele coagulării și cele inflamatorii în perioada de convalescență: infecția severă determină activarea procesului de coagulare. La pacienții cu infecții severe, inclusiv cei cu pneumonie comunitară gravă, se denotă o hipercoagulare, fapt care determină majorarea la astfel de pacienți a D-dimerilor. Nivelurile ridicate ale acestui marker pot releva tromboza microvasculară sau remodelarea extracelulară cu fibrină în cadrul afecțiunilor pulmonare acute și cronice [1].

Receptorii triggerilor aflați pe celulele mieloid (TREM-1). Reprezintă imunoglobuline implicate în răspunsul inflamator, cresc în cazul proceselor infecțioase, dar nu și în condiții inflamatorii neinfecțioase precum psoriazis, colită ulcerativă și vasculită. TREM-1 este stimulat de către produsele microbiene și este exprimat pe suprafața neutrofilelor, monocitelor și macrofagilor în timpul răspunsului inflamator acut [6]. Niveluri de Strem-1 (forma solubilă a TREM-1) s-au dovedit a fi crescute în lichidele de lavaj bronhoalveolar la pacienții cu pneumonie, în plasma pacienților cu sepsis, în condensatul aerului expirat la pacienții cu pneumonii asociate ventilatorului [10]. *Tejera A.* și colegii au constatat că Strem-1 din serul sanguin este ridicat la pacienții cu pneumonie comunitară și că valoarea de prognostic a Strem-1 este independentă de vârstă, de alți markeri inflamatorii cum ar fi Interleukina-6 și de alimentație. De asemenea, ei au observat că pacienții cu STREM-1 crescut au un pronostic mai rezervat. La pacienții aflați la ventilație mecanică, STREM începe să crească cu 6 zile înainte de stabilirea diagnosticului de pneumonie ventilator asociată, având valori maxime cu 2 zile înainte de confirmarea radiologică [3, 14].

Concluzii. Pneumoniile comunitare necesită investigarea markerilor inflamației pentru a determina severitatea bolii, identificarea sediului de îngrijire medicală și a volumului de tratament. Modificarea nivelurilor markerilor pe parcursul bolii poate permite diagnosticarea pneumoniilor progresive, dar și a efectului pozitiv al tratamentului. Fiecare marker are rolul său în diagnosticul pneumoniilor comunitare. Dacă procalcitonina și proteina C-reactivă pot fi folosite pentru o mai bună diagnosticare a pneumoniei și pentru ghidarea tratamentului cu antibiotice, atunci pro-adrenomedulina ar putea fi folosită pentru identificarea pacienților cu risc crescut de mortalitate, iar peptidul natriuretic pentru diferențierea cu patologia cardiovasculară decompensată.

Bibliografie

1. Abraham E., *Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis*, Am J Respir Cell Mol Biol, 2000; 22 (4), p. 401-4.
2. Bone R.S., *The pathogenesis of sepsis*, Ann Intern Med, 1997; 115 (6), p. 457-469.
3. Bouchon A., Dietrich J., Colonna M., *Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes*, Journal of Immunology, 2000; 164(10), p. 4991-5.
4. Dandola P., Nix D., *Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects*, J Clin Endocrinol Metab, 1994; 79 (6), p. 1605-1608.
5. Dickey D.M., Burnett J.C. Jr., Potter L.R., *Novel bifunctional natriuretic peptides as potential therapeutics*, J Biol Chem, 2008; 283(50), p. 3503-3509.

6. Hesse D.C., Tracey K. J., Fong Y., et al., *Cytokine appearance in human endotoxemia and primat bacteremia*, Surg Gynecol Obstet, 1988; 166, p. 147-153.
7. Hinson J.P., Kapas S., Smith D.M., *Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide*, Endocr Rev, 2000; 21 (2), p. 138-167.
8. Masiá M., Gutierrez F., Llorca B., et al., *Serum concentrations of lipopolysaccharidebinding protein as a biochemical marker to differentiate microbial etiology in patients with communityacquired pneumonia*, Clin Chem, 2004; 50(9), p. 1661-1664.
9. Monneret G., Issac C., *Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections*, ActaPediatr, 1997; 86, p. 209-212.
10. Muller B., Gencay M.M., Gibot S., et al., *Circulating levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)-1 in community-acquired pneumonia*, Crit Care Med, 2007; 35, p. 990-3.
11. Schuetz P., Christ - Crain M., Muller B., *Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections-hope for hype?* Swiss Med Wkly, 2009; 139, p. 318-326.
12. Seligman R., Papassotiriou J., Morgenthaler N.G., et al., *Prognostic value of midregionalproatrial natriuretic peptide in ventilatorassociatedpneumonia*, Intensive Care Med, 2008; 34(11), p. 2084- 2091.
13. Struck J., Morgenthaler N.G., Bergmann A., *Co-peptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients*, Peptides, 2005; 26(12), p. 2500-4.
14. Tejera A., Santolaria F., Diez M.L., et al., *Prognosis of community acquired pneumonia (CAP): value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and other mediators of the inflammatory response*, Cytokine, 2007; 38(3), p. 117-23.
15. Van deer Meer V., *Diagnostic value of C-reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review*, BMJ, 2005; 331(26), p. 142-148.
16. Гельцер Б.И., Проселкова Е.В., Система цитокинов и болезни органов дыхания, Владивосток, 2005; с. 320.
17. Симбирцева А.С., Цитокины: классификация и биологические функции, Цитокины и воспаление, 2004; 3(2), с. 16-21.

COMPLIANȚA MEDICILOR DIN REPUBLICA MOLDOVA LA RECOMANDĂRILE GHIDULUI NAȚIONAL PENTRU PNEUMONII COMUNITARE LA ADULT

Victoria Brocovschii – asistent,

**Departamentul Medicină Internă, Disciplina de pneumologie și alergologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”**

tel. 022205507, victoria.brocovschii@usmf.md

Rezumat

Pneumoniile comunitare reprezintă și la ora actuală o importantă cauză de mortalitate și morbiditate prin boli infecțioase, la nivel mondial. Ghiduri ale societăților de renume în respirologie vin să puncteze pașii esențiali în managementul pacienților cu pneumonii comunitare, ghiduri care fiind adaptate la particularitățile locale ale diferitor țări ajută medicii în luarea celor mai bune decizii în vederea managementului pacienților și, alegerea celor mai adecvate și corecte scheme de tratament. Evaluarea complianței și cunoașterii de către medicii din Republica Moldova a recomandărilor ghidului național pentru pneumoniile comunitare, prezintă un real interes practic, aderență care poate avea un impact direct asupra evoluției bolii. Neaderența la recomandările ghidurilor poate atrage după sine un management deficitar al pacienților cu pneumonii comunitare, costuri suplimentare sau administrarea nerațională a resurselor.

Cuvinte-cheie: pneumonie comunitară, aderență la ghiduri

Summary. Compliance of the doctors of the Republic of Moldova to the recommendations of national guidelines on community-acquired pneumonia

Nowadays community-acquired pneumonia (CAP) is among the leading causes of mortality worldwide. Guidelines developed by internationally recognised expert boards intend to point out the main aspects of CAP management. Adapted to local conditions of different countries, guidelines recommendations help physicians in choosing the most appropriate and adequate treatment schedules for their patients. Assessment of physicians knowledge and adherence to the National Guidelines on CAP management is of great interest as long as the adherence to guidelines recommendations has a direct impact on the clinical course of CAP. Non-adherence to guidelines recommendations can lead to an incorrect management in CAP patients, additional costs and non efficient management of resources.

Key words: community-acquired pneumonia, adherence to guidelines

Резюме. Степень соблюдения врачами Республики Молдова требований протокола по внебольничным пневмониям у взрослых

Повсеместно внебольничные пневмонии занимают лидирующие места по заболеваемости и смертности. Все существующие на сегодняшний день клинические протоколы и рекомендации призваны помочь современному доктору в тактике ведения и выборе правильной схемы антибактериального лечения. Выявление степени знания и соблюдения врачами рекомендаций национального протокола по внебольничным пневмониям представляет собой реальный практический интерес, поскольку может влиять на течение и исход заболевания. Несоблюдение рекомендаций может привести к неблагоприятному исходу пневмонии, дополнительным затратам и нерациональному использованию ресурсов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, соблюдение рекомендаций клинического протокола

Introducere

Deși, se pare că medicina modernă cunoaște totul despre pneumonii și, există o alegere imensă de antibacteriene, pneumoniile rămân a fi o patologie frecventă și, o cauză importantă de mortalitate prin boli infecțioase. Se estimează că ponderea decesurilor în lume atribuite IRJ (cap de listă fiind pneumoniile) va fi 5,5% în 2015 și 4,2% în 2030 [3, 10] și că ele vor fi responsabile de 4,6% din totalul de ani pierduți cu dizabilitate la nivel mondial în 2015 și de 3,2% în 2030 [3, 10, 20]. În UE se înregistrează circa 3,3 mln cazuri de pneumonii pe an [6]. Ghidurile internaționale [5, 9, 15-19, 21] și locale [7] sunt o verigă importantă între medici și pacienți, fiind o etapă esențială în ameliorarea calității serviciilor medicale, dar și evitarea costurilor suplimentare [1, 2, 4, 8, 11-13]. Evaluarea corectă și în timp util a severității bolii, cu inițierea tratamentului empiric concordat cu recomandările ghidurilor, constituie o parte semnificativă a succesului managementului pacienților cu PC [3, 10, 22]. În multe cazuri PC au o evoluție ușoară și nu necesită spitalizare, medicii de familie fiind cei care au rolul esențial în tratamentul și monitorizarea acestor pacienți [14].

Obiective

Evaluarea cunoașterii și aplicării recomandărilor protocolului național pentru PC în practica clinică. Evidențierea preferințelor medicilor privind tratamentul antibacterian administrat, în conformitate sau nu cu recomandările ghidului național pentru PC. Recunoașterea criteriilor de severitate, al criteriilor de management corect în ce privește tratamentul antibacterian al PC, dar și cei mai frecvenți agenți etiologici implicați.

Material și metode

În studiu au participat 298 de medici (interniști și medici de familie) din mai multe localități în perioada 2009-2010 și 2014, participarea fiind anonimă și benevolă. Participanții au completat un chestionar care include întrebări referitoare la aplicarea în practica clinică a ghidului național pentru PC, referitor la agenții etiologici frecvenți implicați, dar și tratamentul și conduita pacientului cu PC la nivel de ambulator

sau staționar. Preferințele în ce privește tratamentul antibacterian, concordat sau nu cu recomandările protocolului, cât și combinațiile de antibacteriene utilizate în practica clinică. Au fost întrebați de asemenea care sunt criteriile pentru stoparea tratamentului antibacterian, sau când trebuie luată decizia de schimbare a antibioticului [7].

Rezultate și discuții

În studiu au participat 298 de medici, dintre care 260 (87,2%) medici de familie, dar și 19 (6,4%) interniști sau 19 (6,4%) medici de alte specialități. Vârsta medie fiind de 46,2 ani și, vechimea medie a muncii de 20,85 ani.

Deși, 26 (8,7%) nu au răspuns la această întrebare, totuși majoritatea dintre ei 246 (82,5%) menționează că țin cont recomandările ghidului național pentru PC și, doar 17 (5,7%) au recunoscut că nu-l aplică. Clasificarea preferată în formularea diagnosticului de pneumonie este doar în 106 (35,5%) cazuri cea care ține cont de mediul unde a fost contractată pneumonia (comunitară, nosocomială, imunocompromișii sau pneumoniile prin aspirație – clasificarea recomandată de ghid și importantă în alegerea antibacterienelor pentru tratamentul empiric). Deși, 45 (15,1%) utilizează paralel ambele tipuri de clasificări, o bună parte dintre colegii 106 (35,5%) o preferă doar pe cea care ține cont de etiologie, patogenie sau forma morfologică.

Printre agenții etiologici ai PC, cel mai frecvent a fost numit pneumococul - 72,5% cazuri, mult mai rar fiind menționați atipicii (doar 1,8% cazuri), virusurile fiind numite de către 5,5% dintre respondenți. Alte microorganisme menționate sunt *K. pneumonia* în 8,2% cazuri, stafilococii (inclusiv aureus) 6,4% cazuri, *H. influenzae* cu 4,5% cazuri.

Cunoașterea criteriilor de internare în staționar sau în ATI a pacienților cu PC este foarte diferită de la caz la caz. În o pătrime cazuri au fost numite zero criterii pentru internarea în staționar a pacienților cu PC, și aproape jumătate (46%) dintre medicii implicați în studiu nu au numit nici un criteriu pentru internarea în ATI (acceptate fiind doar criteriile corecte). Nimeni nu a numit toate criteriile pentru internarea în

terapia intensivă și, doar 9 (4,7%) dintre cei intervievați au numit toate criteriile pentru internarea în spital a unui pacient cu PC.

În ceea ce privește preferințele medicilor pentru antibacterienele utilizate în tratamentul pacienților cu PC, răspunsurile au fost foarte diferite. Ca și preparate de elecție pentru tratamentul empiric al PC ușoare, în regim de ambulator, cele mai frecvente au fost preferate penicilinele sau AMO/AC de către 72,8% respondenți, urmate de macrolide cu 54,7% cazuri și CS de generația II în 29,2% cazuri. Dar se preferă și

alte preparate antimicrobiene, uneori în combinații, care nu își au justificarea în tratamentul PC ușoare (ex. FQ – 10,7%; CS I – 7%; CS III – 6%; SF – 2,3%; AG – 1,7%; sau combinațiile de P+M le preferă 1% dintre medicii intervievați, dar uneori și CS+AG 0,3% cazuri). Pentru tratamentul PC moderate sau severe, se merge cel mai frecvent pe monoterapie, deși la acești pacienți sunt justificate și, uneori chiar obligatorii, combinațiile de antibacteriene. În PC moderate se preferă cel mai frecvent macrolidele (52,3%), urmate de CS II-III (45,6 – 47,7%), apoi de peniciline

Tabelul 1

Antibacterienele preferate de medici în tratamentul pacienților cu PC (N 298)

ATB	PC ușoare			PC moderate			PC severe		
	2010 (N 189)	2014 (N 109)	P	2010 (N 189)	2014 (N 109)	P	2010 (N 189)	2014 (N 109)	P
AMO/AC, P	141 74,6%	76 69,7%	0,41	75 39,6%	19 17,4%	0,0001	8 4,2%	1 0,9%	0,16
M	120 63,5%	43 40%	0,0001	131 69,3%	25 23%	0,0001	78 41,3%	5 4,5%	0,0001
CS I	16 8,4%	5 4,5%	0,24	32 17%	7 6,4%	0,01	3 1,5%	0	0,30
CS II	70 37%	17 15,6%	0,0001	99 52,3%	43 39,4%	0,04	31 16,4%	19 17,4%	0,87
CS III	16 8,4%	2 1,8%	0,02	114 60,3%	22 20,1%	0,0001	86 45,5%	36 33%	0,03
CS IV	-	-	-	-	-	-	18 9,5%	2 1,8%	0,01
FQ	31 16,4%	1 0,9%	0,0001	5 2,6%	6 5,5% resp	0,21	78 41,3%	16 14,6% resp	0,0001
SF	5 2,6%	2 1,8%	1,0	3 1,5%	1 0,9%	1,0	0	0	0
AG	3 1,5%	2 1,8%	1,0	8 4,2%	0	0,02	3 1,5%	0	0,30
MT	-	-	-	1 0,5%	0	1,0	3 1,5%	0	0,30
L	-	-	-	-	-	-	4 2,1%	0	0,30
CP	-	-	-	-	-	-	25 13,2%	5 4,5%	0,01
CS+FQ	-	-	-	33 17,4%	3 2,7%	0,0001	0	9 8,2%	0,0001
CS+M	-	-	-	3 1,5%	16 14,6%	0,0001	8 4,2%	14 12,8%	0,01
AMO/AC sau P+M	-	3 2,7%	0,04	0	9 8,2%	0,0001	0	1 0,9%	0,36
CS+AG	-	1 0,9%	0,36	-	-	-	0	2 1,8%	0,13
FQ+M	-	-	-	0	2 1,8%	0,13	0	3 2,7%	0,04
AMO+CS	-	-	-	0	3 2,7%	0,04	0	1 0,9%	0,36
CS+MT	-	-	-	-	-	-	0	3 2,7%	0,04
CS+SF	-	-	-	-	-	-	0	2 1,8%	0,13

AMO/AC – amoxicilina/acid clavulanic, P – peniciline, M – macrolide, CS – cefalosporine, AG – aminoglicozide, SF – sulfanilamide, MT – metronidazol, L – lincosamide, CP – carbapeneme, FQ – fluorochinolone.

(31,5%), toate în monoterapie. Combinațiile sunt alese de 69 (23,2%) dintre respondenți, însă doar 28/69 (40,5%) aleg să administreze combinațiile recomandate de ghid (AMO/AC ± M sau CS II-III ± M). Unii dintre colegi optează pentru combinații care ar fi argumentate doar în pneumoniile severe (FQ+M în 0,7% cazuri), sau combinații de betalactamice - care nu au nici o argumentare (1% dintre doctori).

Și în PC severe se preferă monoterapia în detrimentul asocierilor de antibiotice, CS III (41%) și FQ (31,5%) fiind cele mai frecvent alese, urmate de M (27,8%). Pentru combinațiile recomandate de protocol optează doar 34/298 (11,4%) dintre respondenți. Asocierile de antibiotice pentru PC severe tind să fie alese mai frecvent în 2014 (35/109 – 32%), comparativ cu 2010 (8/189 - 4,2%). Și la acest grup de pacienți 9/298 (3%) dintre colegi ar administra combinații de antibiotice neraționale sau neconcordante cu recomandările ghidului național pentru pneumonii comunitare.

Deasemenea nu este justificată popularitatea CS I (în special cefazolina) – preferată de 63/298 (21%) dintre medici în monoterapie, mai mult în PC moderate 39/63 (62%), dar și în cele ușoare 21/63 (33,3%) sau severe 3/63 (4,7%). Deși, 53/298 (17,7%) dintre colegi nu au răspuns la această întrebare, opțiunile generale sunt reprezentate în tabelul 1, fiind enumerate preparatele preferate de către medici în tratamentul pacienților cu PC de la cele ușoare până la PC severe.

În anul 2014, comparativ cu 2009 se poate remarca o diminuare a preferințelor medicilor pentru FQ respiratorii în tratamentul PC, justificare doar ca și alternativă în PC severe. Jumătate dintre colegi preferă în ambulator administrarea *per os* (54,1% cazuri), dar frecvent se administrează și parenteral – cale de administrare rezervată doar pacienților spitalizați, fiind o manevră invazivă și uneori inaccesibilă la domiciliu (pentru administrare i/m optează 52,3% și i/v 17,4% dintre colegi).

Preparate antivirale (oseltamivir sau altele) au fost menționate doar în 70/189 (37%) cazuri în chestionarele din 2009 - 2010, fiind condiționat probabil de recenta pandemie gripală din 2009, uitată de către medici în anii următori.

Deși în jumătate dintre cazuri nu am primit un răspuns la întrebarea privind criteriile pe care se bazează colegii pentru alegerea preparatului antibacterian, cel mai frecvent au fost menționate semnele clinice (23%), evoluția bolii (22%) și comorbiditățile (19,2%). Starea socială a pacienților, probabil pentru a alege un preparat mai ieftin, a fost menționată de 4,5% dintre medicii intervievați, și doar 3,6% se ghidează după modificările radiologice sau alte examene paraclinice tabelul 2.

Tabelul 2

Criterii pentru alegerea antibacterienelor administrate pacienților cu PC enumerate de către medicii intervievați

	N 109	%	CI 95%
Semnele clinice și evoluția	25	23	15,66 – 32,17
Etiologia (ATB grama)	24	22	14,88 – 31,17
Comorbiditățile	21	19,2	12,58 – 28,17
Vârsta	14	12,8	7,45 – 20,94
Spectrul larg al ATB	11	10,1	5,39 – 17,72
Pneumonii nosocomiale	7	6,4	2,84 – 13,24
Alergie la medicamente sau toxicitate	6	5,5	2,25 – 12,08
Starea socială	5	4,6	0,17 – 10,9
Examene paraclinice + Rx	4	3,6	1,18 – 9,68
Lipsă răspuns	55	50,5	40,78 – 60,11

Când stopăm administrarea de antibiotice într-o pneumonie comunitară? Doar o parte dintre colegi 37/109 (34%) au menționat ameliorarea clinică și paraclinică ca și criteriu pentru întreruperea antibioticului. Majoritatea dintre colegi 47/109 (43%) au dat un răspuns contradictoriu cu recomandările ghidurilor (ineficiența, intoleranța, evoluția negativă sau complicațiile), conform recomandărilor în aceste situații tratamentul ar trebui obligator continuat, revizuit/modificat, sau chiar administrate combinații de antibacteriene. Pentru schimbarea antibioticului pe parcursul tratamentului ar opta 85/109 (78%) dintre medici, argumentele ar fi ineficiența (evaluată la 3 zile de tratament), progresarea infiltrației sau persistența febrei.

Combinații de antibacteriene preferă 65,1% dintre respondenți, cea mai frecventă asociere ar fi CS+M în proporție de 31,2%, urmată de AMO+CS 13,7% și AMO+M 12,8%. Dar se prescriu și combinații nejustificate: betalactamice cu CS (13,7%) sau cu FQ (7,3%). Ca și argumente menționate pentru prescrierea combinațiilor de antibacteriene sunt menționate: recomandările protocolului național pentru PC, etiologia polimicrobiană sau rezultatele sensibilității germenilor, lipsa efectului, comorbiditățile, severitatea bolii sau chiar vârsta pacienților. Efectivitatea tratamentului se apreciază cel mai frecvent la 3 zile – 72,5% cazuri, diapazonul fiind cuprins între 1 (0,9%) zi și 21 de zile (3,6%).

Concluzii:

Rămân încă prezente deficiențe la nivelul cunoașterii și aplicării în practica medicală a ghidului național pentru pneumonii comunitare.

Criteriile de bază pentru a decide spitalizarea unei pneumonii în departament general sau în ATI nu sunt suficient cunoscute, astfel se riscă tratarea la domiciliu a pneumoniilor de gravitate medie sau chiar severe.

Medicii insuficient cunosc schemele de tratament recomandate de ghiduri pentru tratamentul empiric al PC. Se utilizează frecvent antibacterienele în monoterapie, care de multe ori vin în disconcordanță cu recomandările ghidurilor, dar și combinațiile neraționale de antibacteriene sunt pe larg administrate de către medicii de practică generală.

Bibliografie

- Adler N.R., Weber H.M., and Gunadasa I., *Adherence to Therapeutic Guidelines for Patients with Community-Acquired Pneumonia in Australian Hospitals*. Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine, 2014. **8**: p. 17-20.
- Almatar M.A., Peterson G.M., and Thompson A., *Community-acquired pneumonia: why aren't national antibiotic guidelines followed?* International Journal of Clinical Practice, 2014.
- Annesi-Maesano I., Lundbäck B., and Viegi G., *Respiratory Epidemiology*. ERS Monogr, 2014. **65**.
- Asadi, L., et al., *Impact of guideline-concordant antibiotics and macrolide/beta-lactam combinations in 3203 patients hospitalized with pneumonia: prospective cohort study*. Clin Microbiol Infect, 2013. **19**(3): p. 257-64.
- Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. et al., *Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults*. Clin Infect Dis 2000. **31**: p. 347-82.
- Blasi F., *Acute lower respiratory tract infections*. In: Gibson GJ, Loddenkemper R, Sibille Y, Lundbäck B, eds. European Lung White Book: Respiratory Health and Disease in Europe. Sheffield, European Respiratory Society, 2013: p. 210-223.
- Botnaru V., Rusu, D., *Pneumonia comunitară la adult*. Protocolul Clinic Național. 2008, update 2012, 2014: p. 44.
- Cabana M.D., Rand C.S., and Powe N.R., *Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement*. JAMA, 1999. **282**: p. 1458-1465.
- Centers for Disease Control and Surveillance., *USPHS/IDSA guidelines for prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus*. MMWR Morb Mortal Wkly Rev, 1999. **48**: p. 1-66.
- Chalmers J.D., Mathias W., and Aliberti S., *Community-Acquired Pneumonia*. Eur Respir Monogr, 2014. **63**: p. 289.
- Christensen D., L.C.M., Martínez J., et al., *Adherence with national guidelines in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Results of CAPO study in Argentina*. Medicina (B Aires)., 2007. **67**(6 Pt 2): p. 709-13.
- Collini P., Beadsworth M., and Anson J., *Community-acquired pneumonia: doctors do not follow national guidelines*. Postgrad Med J, 2007. **83**: p. 552-555.
- Dambrava P.G., Torres A., and Valles X., *Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome*. Eur Respir J, 2008. **32**(4): p. 892-901.
- Fine, M.J., Auble, T.E., Yearly D.M., et al., *A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia*. N Engl J Med, 1997. **336**: p. 243-250.
- Lim, W.S., Baudouin, S.V., George, R.C., et al., *British Thoracic Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults - update 2009*. Thorax, 2009. **64**: p. iii1-55.
- Macfarlane J., *British Thoracic Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults*. Thorax, 2001. **56** (Suppl 4): p. 1-64.
- Mandell L. A., Wunderink, R. G., Anzueto, A. et al., *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults*. Clin Infect Dis, 2007. **44**: p. s27-72.
- Mandell L. A., B.J., Dowell S. et al., *Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults*. Clin Infect Dis 2003. **37**: p. 1405-33.
- McCabe C., Kirchner C., and Zhang H., *Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules*. Arch Intern Med, 2009. **169**(16): p. 1525-31.
- Murray C.J., Vos T., and Lozano R., *Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**: p. 2197-2223.
- Niederman M. S., M.L.A., Anzueto A. et al., *Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity antimicrobial therapy, and prevention.. Amer. J. Respir. Crit. Care Med., 2001. 163: p. 1730-1754.*
- Рачина С.А., К.С.Н., Иделевич Е.А., et al., *Представления врачей поликлиник об этиологии и тактике лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях*. Пульмонология, 2004. **2**: p. 6-12.

PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI MORFOPATOLOGICE ALE INFILTRATELOR PULMONARE DE DIFERITĂ GENEZĂ

Olga Caraiani¹ – doctorand,
Radu Niguleanu² – conf. univ., dr. șt. med.,
Evelina Lesnic¹ – asistent, dr. șt. med.,

¹Catedra de pneumoftiziologie,

²Catedra de morfopatologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

+37369883302, evelinalesnic@yahoo.com

Rezumat

Tuberculoza este o provocare a sănătății publice din R. Moldova, cu o incidență plasând-o pe locul III printre țările cu povară înaltă a tuberculozei. Pneumonia cuprinde un grup nozologic cu impact asupra sănătății publice cu un risc înalt al decesului. Material și metode: A fost realizat un studiu pe 194 pacienți (eșantionul de studiu - 125 pacienți cu tuberculoză pulmonară și eșantionul de referință 65 pacienți cu pneumonie comunitară severă). A fost demonstrat că vârsta comparativ mai tânără, adresarea directă către medicul de familie, simptomatologia specifică de lungă durată a sindromului de intoxicație endogenă și bronhopulmonar (astenia, scăderea vădită în greutate, subfebrilitatea, transpirații profuze, tusea non-responsivă la medicația simptomatică) sunt particularități ale infiltratului pulmonar de geneză tuberculoasă. Iar vârsta înaintată, debutul simptomatic acut, starea generală grav alterată condiționată de dispnee de grad înalt și febră caracterizează infiltratele pulmonare din pneumonia comunitară. Afectarea polisegmentară și bilaterală a plămânilor, cu componentele distructive și de diseminare au caracterizat radioimagic infiltratele pulmonare din tuberculoza pulmonară. Afectarea unui număr redus de segmente pulmonare, uni sau bilateral, nefiind acompaniate de destrucții și diseminare au definit radioimagic infiltratele pulmonare din pneumoniile comunitare. Evoluția rapid pozitivă spre o resorbție considerabilă cu o ulterioară vindecare a predominat la bolnavii cu pneumonii comunitare, iar rata înaltă a deceselor și a bolnavilor pierduți din supravegherea medicală a caracterizat evoluția finală a tuberculozei.

Cuvinte-cheie: tuberculoza, pneumonia, factori de risc, morfopatologie

Summary. Clinical and morphopathological features of pulmonary infiltrates of different genesis

Tuberculosis is a big challenge for public health in R.Moldova, with an incidence ranking it on the third place among high TB burden countries. Pneumonia is a distinct nosologic entity with an impact on public health, showing a high risk for a poor outcome. Material and methods: The conducted study was retrospective selective and descriptive realised on a sample of 194 patients (study group-125 patients with pulmonary tuberculosis and reference group – 65 patients with community acquired pneumonia). Results: It was established that younger age, direct addressing to general practitioner, long lasting specific intoxication and broncho-pulmonary symptomatology (asthenia, loss of weight, fever, night sweats, cough) are the features of tuberculous pulmonary infiltrate. Old age, acute onset of the symptoms, bad general condition, dyspnea and fever characterised the pulmonary infiltrate from community acquired pneumonia. Polisegmentary localisation, affecting both lungs, with destruction and dissemination characterised pulmonary infiltrate from pulmonary tuberculosis. Localisation in a limited number of segments, with unilateral and bilateral localisation, without accompanied destruction and dissemination define infiltrates from community acquired pneumonia. Rapid evolution to a considerable resorption with healing predominated in community acquired pneumonia, high rate of deaths and patients lost from supervision characterised final evolution in tuberculosis.

Key words: tuberculosis, pneumonia, morphopathology, risk factors

Резюме. Клиническая и морфопатологическая характеристики легочных инфильтратов различного генеза

Туберкулез является важной проблемой общественного здравоохранения в Республике Молдова и располагается на 3-ем месте среди стран с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом. Пневмонии представляют особую нозологическую форму патологии связанную с высоким риском смертности и приводящую к экономическому и социальному ущербу общественному здоровью. Материал и методы: исследование проводилось на 194 больных (125 больных туберкулезом легких в группе исследования и 65 пациентов с тяжелой пневмонией в группе сравнения). Было продемонстрировано, что сравнительно молодой возраст, непосредственное обращение к семейному врачу, симптомокомплекс, характеризующийся длительной эндогенной интоксикацией в сочетании с бронхолегочными симптомами (усталость, снижение веса, субфебрильная температура, обильное потоотделение, кашель не реагирующий на симптоматическое лечение) присущи легочному инфильтрату туберкулезной этиологии. Пожилой возраст, острое начало, тяжелые нарушения общего состояния, выраженная одышка, лихорадка характерны для легочных пневмонических инфильтратов. Полисегментарное, двустороннее поражение легких наличие деструктивных изменений и диссеминации являются характерными радиологическими признаками туберкулеза легких. Вовлечение небольшого числа сегментов легких, одностороннее или дву-

стороннее поражение, не сопровождающееся деструктивными процессами, являются радиологическими признаками пневмонических инфильтратов внебольничной пневмонии. Для пациентов с внебольничной пневмонией характерен благоприятный прогноз с быстрой резорбцией и выздоровлением, а для пациентов с перерывами в лечении туберкулеза был выявлен высокий уровень смертности.

Ключевые слова: туберкулез, пневмония, морфопатология, факторы риска

Introducere. Tuberculoza reprezintă o cauză majoră a morbidității și mortalității populației la nivel global, fiind declarată de către OMS urgență mondială în 1993 [10]. Conform raportului OMS actual o treime din populația mondială este infectată cu *M.tuberculosis*, anual înregistrându-se peste 9 milioane de cazuri noi de tuberculoză și 2 milioane de decese prin progresia tuberculozei. Republica Moldova se situează pe locul 3 din cele 18 țări cu povară înaltă a tuberculozei din Regiunea Europeană [10]. Evoluția tuberculozei a căpătat caracter epidemic în anii 1990, cauzând valoarea maximă a incidenței în anul 2006 de 134 la 100.000 populație și o mortalitate de 19 la 100.000 populație. Acești indici manifestă o descreștere lentă, ca în anul 2013 să se înregistreze o incidență a tuberculozei de 110 la 100.000 populație și o mortalitate de 11 la 100.000 populație. În 2001 R. Moldova a adoptat strategia recomandată de OMS, numită DOTS (Directly Observed Treatment Short Course Chemotherapy). Programul Național de Control al Tuberculozei, la baza căruia stă strategia DOTS este adoptat la fiecare 5 ani și are la bază 2 obiective: să atingă depistarea 70% din cazurile noi de tuberculoză pulmonară prin microscopia frotiului sputei și să vindece cel puțin 85% din cazurile noi de tuberculoza pulmonară. În pofida tuturor investițiilor financiare, măsurilor de optimizare a depistării bolnavilor de tuberculoză și instruirea personalului asistenței medicale primare, nici depistarea prin microscopia frotiului sputei și nici rata succesului terapeutic nu a atins obiectivele stabile [6]. Conform datelor raportate ponderea formelor de tuberculoză pulmonară bacilară în R. Moldova rămâne în platou fără modificări semnificative: 2007 – 44,1%, 2008 – 44,1%, 2009 – 39,5%, 2010 – 38,1%, 2011 – 37,4%, 2012 – 39,2%, deși se atestă o rată îngrijorător de mare a formelor de tuberculoză pulmonară cu destrucții parenchimatose: 2007 – 43,7%, 2008 – 46,3%, 2009 40,1%, 2010 40,3%, 2011 – 38,0%, 2012 – 37,3%. Conform Protocolului Clinic Național-123 diagnosticul tuberculozei se efectuează conform unui algoritm bine stabilit, ce include examenul sputei prin colorația Ziehl-Neelson, radiografia toracică, cultura bacteriologică și testarea sensibilității pentru preparatele antituberculoase de linia 1-a [8]. Actualmente a fost inclus în acest algoritm testarea sensibilității la rifampicină prin intermediul testului Xpert-MTB/RIF. În pofida unui algoritm de diagnostic bine prestabilit, în circa 30%

din cazurile de tuberculoză, diagnosticul prezumptiv eronat stabilit de „pneumonie comunitară” cauzează tergiversarea depistării tuberculozei, astfel condiționând dezvoltarea formelor severe, extinse, cronice cu evoluție rapid fatală [3]. Însă, gravitatea majoră a bolnavilor cu diagnostic eronat constă în pericolul epidemiologic pe care aceștia îl expun asupra populației sănătoase în calitate de sursă de infecție tuberculoasă.

Pneumonia reprezintă o entitate nozologică distinctă printre patologiiile respiratorii cu impact asupra sănătății publice având un risc major pentru o evoluție nefavorabilă [2]. Astfel în țările Regiunii Europene, pneumonia se situează pe locul IV în structura generală a mortalității fiind precedată de boala ischemică, bolile cerebrovasculare și cancerul pulmonar [1]. De asemenea pneumonia este complicația terminală, determinantă a decesului la pacienții cu afecțiuni oncologice, cardiovasculare, infecțioase și chirurgicale preexistente [2]. Multiplele studii epidemiologice au constatat o incidență înaltă a bolii la adulți (5-16 cazuri la 1000 populație), cu valori variind în dependență de grupurile de vârstă, comorbidități și regiuni geografice [1]. Astfel că la vârstnici este înregistrată în 25-40 cazuri la 1000 populație. În R. Moldova în ultimii 10 ani incidența pneumoniilor variază mult cu tendință spre majorarea de la 19177 până la 23022 cu un indice a morbidității de la 4 la 5,9 la 1000 populație. În SUA anual se înregistrează 3-4 mln cazuri de pneumonii (indicele morbidității 10-16 la 1000 locuitori), dintre care 900000 se spitalizează.

Anual, în lume se înregistrează peste 3 mln cazuri de îmbolnăviri prin pneumonie. Estimativ se consideră că acest număr este determinat de formele cu evoluție moderată și severă, deoarece formele ușoare sunt tratate în condiții de ambulator, unde diagnosticul de „pneumonie” este subapreciat. Conform PCN investigațiile obligatorii realizate pacientului cu opacități infiltrative pulmonare sunt: hemoleucograma, glicemia, examenul radiologic al cutiei toracice în 2 incidente, analiza sputei la BAAR, sumarul urinei, spirometria și puls-oximetria. Investigațiile recomandabile sunt: analiza biochimică a sângelui, bacterioscopia sputei precedată de evaluarea citologică, examenul bacteriologic al sputei (doar în pneumonii cu evoluție severă și de gravitate medie). În cazurile anterior menționate se pot recomanda selectiv, în dependență de anamneză și particularități clinice aprecierea antigenilor spe-

cifici urinari (ELISA, testul imunocromatografic) ai legionelei și pneumococului, hemoculturi, toracocenteza, gazimetria sângelui arterial, examenul ecografic al organelor interne, ECG și doar în cazuri complicate cu dificultăți de diagnostic, se recomandă tomografia computerizată [7]. În pofida tuturor investițiilor manageriale și financiare, în activitatea clinică, specificitatea infiltratului pulmonar nu este apreciată în o treime din cazuri datorită tabloului clinic necaracteristic, dar mai mult ca atât, informativitatea redusă a metodelor microbiologice utilizate [3].

Scopul cercetării. Studiarea particularităților clinice și morfopatologice ale tuberculozei pulmonare infiltrative și pneumoniei comunitare. **Obiective:** studierea particularităților generale, clinice, morfopatologice și ale indicatorilor de laborator ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă și pneumonie comunitară; elucidarea dificultăților de diagnostic diferențial ale infiltratelor pulmonare de diferită geneză.

Material și metode. A fost îndeplinit un studiu retrospectiv, selectiv și descriptiv a unui volum total de 194 bolnavi cu infiltrate pulmonare parenchimoase, în vârstă de 18 - 70 de ani, internați în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 01.01.2011-01.01.2013, distribuiți în 2 eșantioane: eșantionul de studiu – 192 de bolnavi de tuberculoză pulmonară infiltrativă și eșantionul de comparație 65 bolnavi de pneumonie comunitară. Criteriile de includere în eșantionul de studiu: vârsta de > 18 ani; tip pacient „caz nou”; înregistrat și tratat în cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 01.01.2011-01.01.2013; eșantion de comparație – 65 de bolnavi de pneumonie comunitară de vârstă de > 18 ani; tratați în cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 01.01.2011-01.01.2013. Pentru colectarea materialului primar a fost utilizată metoda extragerii informației din fișele de observație. Metodele de analiză: de comparație; de sinteză; determinarea veridicității; analiza discriminantă; Prelucrarea matematico-statistică a materialului a fost efectuată prin verificarea cantitativă și calitativă a materialului acumulat, mai apoi s-a procedat la repartizarea materialului în grupări simple și grupări complexe. Materialul prelucrat a fost tabelat, folosind tabele simple, de grup și combinate. Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului s-a efectuat computerizat, utilizând aplicațiile programelor Microsoft Excel XP și Statistica 10,0.

Rezultate și discuții. Particularități generale și manageriale ale bolnavilor cu opacități infiltrative pulmonare. Conform repartiției după gen am apreciat o predominare semnificativă a bărbaților comparativ cu femeile în ambele eșantioane, astfel că în eșan-

tionul de studiu au fost 97 (75,19 ± 3,80%) bărbați și 41 (63,07 ± 5,98) femei, iar în cel de comparație 41 (63,07 ± 5,98%) bărbați și 24 (36,92 ± 5,98%) femei, cu același grad de concludență $p < 0,01$. Comparând raportul de genuri (bărbați/femei) am constatat că acesta a fost similar în ambele eșantioane (2,31 în eșantionul de studiu și 1,71 în eșantionul de comparație). Vârsta medie a pacienților eșantionului de studiu a constituit 35,6 ani și a eșantionului de comparație 54,5 ani, cu diferență semnificativă atestată ($p < 0,01$). După locul de trai, am apreciat o predominare majoritară a pacienților veniți din mediul rural în eșantionul de comparație (54 (83,07±4,65%) bolnavi comparativ cu 77 (59,69±4,31%) bolnavi din eșantionul de studiu, $p < 0,001$). Această constatare demonstrează accesibilitatea redusă a serviciilor medicale a populației rurale și aglomerarea surselor de infecție tuberculoasă în grupurile populaționale urbane.

Studiind managementul cazului am constatat că nu este vreo diferență semnificativă între tipul personalului medical calificat care a identificat și diagnosticat bolnavii cu pneumonie sau cu tuberculoză. Majoritatea acestora s-au adresat serviciilor medicale primare pentru acordarea îngrijirilor în sănătate (95 (73,64±3,87%) bolnavi ai eșantionului de studiu și 51 (78,46±5,09%) bolnavi ai eșantionului de comparație). Specialistul pneumoftiziolog a confirmat mai frecvent diagnosticul de pneumonie comunitară în cercetarea expusă (14 (21,53±5,09%) cazuri) decât a depistat cazurile de tuberculoză (13 (10,07±2,65%) cazuri), însă gradul de concludență statistică nu a fost atins. O particularitate distinctă este durata de evoluție a simptomatologiei evocatoare. Astfel o simptomatologie evocatoare cu o durată de până la 7 zile a predominat în eșantionul pneumoniilor comunitare 61 (93,84±2,98%) cazuri, iar o simptomatologie cu o durată de mai mult de 1 lună a predominat în eșantionul bolnavilor cu tuberculoză în 110 (85,27±3,12%).

Deoarece severitatea stării clinice este un criteriu al calității vieții am constatat că starea clinică mediu alterată a bolnavilor a predominat ne semnificativ în eșantionul de studiu: 31 (24,03±3,76%) cazuri și respectiv 11 (16,92±4,65%) cazuri în eșantionul de comparație. Iar în eșantionul de comparație au predominat bolnavii în stare gravă 33 (50,76±6,20%) cazuri și extrem de gravă în 21 (32,30±5,80%) cazuri, comparativ cu 53 (41,08±4,33%) și respectiv 45 (34,88±5,80%). Deci, gravitatea stării generale este particularitate definitorie a pneumoniei comunitare tratate în condiții de staționar.

Diferențierea aspectelor clinice a determinat o prezență similară a sindromului de intoxicație și bronhopulmonar la întreg contingentul ambelor eșantioane 129 (100%) cazuri în eșantionul de stu-

diu și 65 (100%) cazuri în eșantionul de comparație. Anumite componente ale sindromului de intoxicație au fost similar repartizate între eșantioane, precum: astenia 129 (100%) cazuri în eșantionul de studiu și 65 (100%) cazuri în eșantionul de comparație, inapetența în 114 (88,37±2,82%) cazuri în eșantionul de studiu și 53 (81,53±4,81%) cazuri în eșantionul de comparație.

Scăderea în greutate, ca indicator al persistenței sindromului de intoxicație s-a constatat la majoritatea pacienților cu tuberculoză pulmonară 109 (84,49±3,18%) cazuri și doar la o mică parte din cei cu pneumonie 8 (12,30±4,07%) cazuri. Transpirațiile profuze ca componentă a sindromului de intoxicație tuberculoasă s-au identificat la fiecare al doilea pacient al eșantionului de studiu (76 (58,91 ± 4,33%) bolnavi) și doar la o mică parte din eșantionul de comparație în 16 (24,61±5,34%) cazuri, atingând un prag înalt al concluziei statistice ($p < 0,001$). Febra, ca indicator al unui proces infecțios acut și indicator al severității lui a predominat în eșantionul de comparație (54 (83,07±4,85%) cazuri comparativ cu 26 (20,15±3,53%) cazuri în eșantionul de studiu), pe când subfebrilitatea s-a apreciat într-o proporție similară în ambele eșantioane (11 (8,52±2,45%) cazuri în eșantionul de studiu și 11 (16,92±4,65%) cazuri în eșantionul de comparație). Explicăm prezența subfebrilității în eșantionul de comparație ca o febră decapitată de antibioterapie și antipiretice, iar în eșantionul de studiu ca un indicator al intoxicației tuberculoase. Spectrul clinic a fost expus în tabelul 1.

În privința componentelor sindromului bronhopulmonar am constatat prezența acestora la întregul contingent al ambelor eșantioane. Repartiția componentelor acestuia nu a demonstrat diferențe

semnificative între eșantioane, fapt ce demonstrează că aparatul respirator răspunde quasiidentific în orice afecțiune bronhopulmonară. Deci, tusea s-a determinat la întregul contingent de bolnavi. Expectorările seromucoase s-au identificat într-o proporție similară în ambele eșantioane, în eșantionul de studiu în 40 (31,00±4,07%) cazuri și 19 (29,23±5,64%) cazuri în eșantionul de comparație, expectorațiile mucopurulente au predominat în eșantionul de comparație în 46 (70,76±5,64%) și în 75 (60,00±4,38%) cazuri și eșantionul de studiu, durerea toracică s-a apreciat similar în 8 (6,20±2,12%) cazuri în eșantionul de studiu și 3 (4,61±2,60%) cazuri în eșantionul de comparație, hemoptiziile s-au apreciat similar între eșantioane 14 (10,85±2,73%) cazuri în eșantionul de studiu și 5 (7,69±3,30%) cazuri în eșantionul de comparație. Însă, este necesar de menționat că hemoptiziile în tuberculoză au avut aspectul unor filamente de sânge proaspăt integrate în spută, iar în pneumonie au avut aspectul unei spute ruginie.

Este importantă ponderea bolnavilor cu dispnee în eșantionul de comparație (59 (90,76±3,59%) cazuri comparativ cu 95 (73,64±3,87%) cazuri în eșantionul de studiu, $p < 0,01$). Această constatare devine o particularitate evidentă a eșantionului cu pneumonii tratate în condiții de staționar. Diferențind gradul dispneei conform criteriilor MRC, am apreciat că dispneea la efort fizic de urcare pantă (gradul II) a predominat semnificativ în eșantionul de studiu (45 (47,36±5,12%) cazuri comparativ cu 6 (10,16±3,93%) cazuri în eșantionul de comparație), dispneea la mers de 100 m (gradul III) a predominat în eșantionul de comparație (39 (66,10±6,16%) cazuri față de 40 (42,10±5,06%) cazuri în eșantionul de studiu), iar dispneea de repaus (gradul IV) a predo-

Tabelul 1

Spectrul simptomatologiei clinice

Semne clinice	Eșantion de studiu n = 129		Eșantion de comparație n = 65		P
	Abs.	M ± m (%)	Abs.	M ± m (%)	
Astenie	129	100	65	100	>0,05
Scădere în greutate	109	84,49±3,18	8	12,30±4,07	<0,001
Inapetență	114	88,37±2,82	53	81,53±4,81	>0,05
Transpirații	76	58,91±4,33	16	24,61±5,34	<0,001
Febră	26	20,15±3,53	54	83,07±4,85	<0,001
Subfebrilitate	11	8,52±2,45	11	16,92±4,65	>0,05
Tuse	129	100	65	100	>0,05
Expectorații seromucoase	40	31,00±4,07	19	29,23±5,64	>0,05
Expectorații mucopurulente	75	58,14±4,34	46	70,76±5,64	>0,05
Durere toracică	8	6,20±2,12	3	4,61±2,60	>0,05
Hemoptizii	14	10,85±2,73	5	7,69±3,30	>0,05
Dispnee	95	73,64±3,87	59	90,76±3,59	<0,01
Dispnee MRC2	45 din 95	47,36±5,12	6 din 59	10,16±3,93	<0,001
Dispnee MRC3	40 din 95	42,10±5,06	39 din 59	66,10±6,16	<0,001
Dispnee MRC4	10 din 95	10,52±3,14	20 din 59	33,89±6,16	<0,001

minat în eșantionul de comparație (20 (33,89±6,16%) cazuri, comparativ cu 10 (10,52±3,14%) cazuri în eșantionul de studiu).

Datele examenului obiectiv pulmonar a determinat o pondere majoritară a bolnavilor cu ralurilor crepitante în eșantionul de comparație (53 (81,53±4,81%) vs 21 (16,27±3,25%) cazuri în eșantionul de studiu, acestea fiind semn obiectiv al condensării alveolare). Iar ralurile subcrepitante, marker al prezenței secretului lichid în căile aeriene mici au predominat la bolnavii eșantionului de studiu (88 (68,21±4,10%) vs 3 (2,40±1,36%) în eșantionul de comparație). Indicatorul obiectiv al sindromului bronhoobstructiv (ralurile sibilante) au fost auscultate predominant în eșantionul de studiu. Deci, asocierea ralurilor subcrepitante și sibilante au fost auscultate mai frecvent în eșantionul de studiu 15 (11,62±2,82%) vs 9 (7,20±2,31%) cazuri în eșantionul de comparație). Suflu amforic, care denotă prezența unei cavități subiacent zonei de auscultatie s-a apreciat doar în eșantionul bolnavilor cu tuberculoză 2 (1,60±1,12%) Datele sunt prezentate în tabelul 2.

Studiind aspecte radiologice am constatat afectarea extinsă pe mai mult de 3 segmente a parenchimului pulmonar la întreg contingentul bolnavilor investigați 129 (100%) cazuri în eșantionul de studiu și 52 (80,00±4,96%) cazuri în eșantionul de comparație.

În cadrul eșantionului de studiu localizarea bilaterală a predominat semnificativ statistic în 120 (93,02±2,24%) cazuri comparativ cu cea unilaterală în 9 (6,97±2,24%) cazuri, $p < 0,001$. Iar în eșantionul de comparație ambele tipuri de localizări au fost practic similar identificate 35 (53,84±6,18%) cazuri bilaterală și 30 (46,15±6,18%) cazuri unilaterală. Comparând eșantioanele am apreciat că localizarea bilaterală a predominat semnificativ în eșantionul de studiu (120 (93,02±2,24%) vs (53,84±6,18%) în eșantionul de comparație), iar localizarea unilaterală a predominat în eșantionul de comparație (30 (46,15±6,18%) vs 9 (6,97±2,24%) în eșantionul de studiu, la același gradient statistic, $p < 0,01$.

Opacități infiltrative de intensitate medie, de diferite dimensiuni, confluențe cu sectoare de destrucție au fost identificate la toți pacienții eșantionului

de studiu. În cadrul eșantionului de comparație opacități infiltrative segmentare s-au determinat la 53 (81,53±4,81%) pacienți, iar de tip reticulo-nodular (semn al afectării interstițiale) la 12 (18,46±4,81%) pacienți. Destrucții parenchimotoase s-au descris la toți pacienții eșantionul de studiu și doar la 2 (3,07±2,14%) pacienți ai eșantionului de comparație. Opacități micronodulare și nodulare de dimensiuni medii, indicator al diseminației canaliculare s-au constatat la întreg eșantionul de studiu și la nici un pacient al eșantionului de comparație. Deci, destrucția parenchimotoasă și diseminația s-au adevărat particularitățile radiologice definitorii ale bolnavilor cu tuberculoză pulmonară. Fibroza pulmonară, semn radiologic al evoluției îndelungate a procesului inflamator s-a descris predominant în eșantionul de studiu (32 (24,80±3,80%) vs 11 (16,92±4,65%) cazuri în eșantionul de comparație, fără a atinge concludența statistică). Iar aderențele pleurale au fost descrise mai frecvent în eșantionul de comparație (15 (23,07±5,22%) vs 10 (7,75±2,35%) cazuri în eșantionul de studiu, $p < 0,05$) probabil datorită antecedentelor infecțioase respiratorii predecesoare actualei pneumonii. Evoluția infiltrației pneumonice în fibroză pulmonară a predominat în eșantionul de studiu (32 (24,80±3,80%) vs 11 (16,92±4,65%) cazuri în eșantionul de comparație). Aderențele pleurale s-au identificat la proporție mică de cazuri (10 (7,75±2,35%) cazuri în eșantionul de studiu și 15 (23,07±5,22%) cazuri în eșantionul de comparație). Datele sunt prezentate în tabelul 3.

Am apreciat evoluția tabloului radiologic sub acțiunea tratamentului, constatând că la finele fazei intensive a tratamentului s-a identificat o resorbție parțială a infiltratelor pulmonare mai frecventă în eșantionul de studiu 93 (72,09±3,94%) comparativ cu 12 (18,46±4,81%) $p < 0,001$. Iar resorbția considerabilă a condensărilor parenchimotoase a fost apreciată mai frecvent în eșantionul proceselor infecțioase nespecifice 48 (73,84±5,45%) comparativ cu 5 (3,87±1,69%) în eșantionul de studiu, $p < 0,001$. Intervenim anticipat cu afirmația că în cadrul eșantionului de comparație 2 a survenit trei decese în primele ore de la internare. În eșantionul de studiu n-au fost evaluați în dinamică radiologică 17 pacienți (decedați și pierduți din su-

Tabelul 2

Datele examenului obiectiv al aparatului respirator

Semne obiective	Eșantion studiu n = 125		Eșantion comparație n = 65		P
	n	M ± m (%)	n	M ± m (%)	
Crepitante	21	16,27±3,25	53	81,53±4,81	<0,001
Subcrepitante	88	68,21±4,10	3	2,40±1,36	<0,001
Subcrepitante și sibilante	15	11,62±2,82	9	7,20±2,31	>0,05
Sibilante	3	2,32±1,32	0	0	>0,05
Suflu amforic	2	1,60±1,12	0	0	>0,05

Tabelul 3

Particularitățile radiologice și evolutive

Semne radiologice	Eșantion de studiu n =129		Eșantion comparație n= 65		P
	n	M ± m (%)	n	M ± m (%)	
2 segmente	0	0	13	20,00±4,96	<0,001
≥ 3 segmente	129	100	52	80,00±4,96	<0,001
Unilateral	9	6,97±2,24	30	46,15±6,18	<0,01
Bilateral	120	93,02±2,24	35	53,84±6,18	<0,01
Infiltrație	129	100	65	100	>0,05
Distrucție	129	100	2	3,07±2,14	<0,001
Diseminație	129	100	0	0	<0,001
Fibroză pulmonară	32	24,80±3,80	11	16,92±4,65	>0,05
Aderențe pleurale	10	7,75±2,35	15	23,07±5,22	<0,05

praveghere). Iar progresarea infiltratelor pulmonare au survenit la un număr similar de mic în ambele eșantioane. Evoluția fără dinamică radiologică s-a apreciat doar la 9 (6,97±2,24%) cazuri din eșantionul de studiu (tabelul 4).

Analizând sintetic datele anterior expuse, constatăm că particularitățile radiologice ce demonstrează everitatea procesului specific este localizarea extinsă a tuberculozei, cu afectarea ambilor plămâni. Fibroza pulmonară poate fi apreciată ca particularitate deoarece demonstrează capacitatea de reabilitare limitată a funcției pulmonare.

Particularitățile bacteriologice ale bolnavilor cu pneumonie severă și tuberculoză severă sunt incomparabile. Astfel, încât spectrul etiologic al pneumoniilor comunitare a fost într-o mare măsură stabilit prin microscopia sputei și cultura adaptată germenilor identificați. Totalitatea pacienților luați în studiu, în urma notificării și înregistrării diagnosticului de caz nou de tuberculoză pulmonară au fost supuși tratamentului antituberculos. Eșantionul de comparație a fost tratat conform protocolului clinic în vigoarea pe-

rioadei date. Rezultatele tratamentului au demonstrat o eficacitate terapeutică net superioară în eșantionul de comparație, unde au fost vindecați 62 (95,38±2,60) bolnavi. Decese s-au înregistrat mai frecvent semnificativ în eșantionul de studiu 14 (10,85±2,73%) cazuri și doar 3 (4,61±2,6%) cazuri în eșantionul de comparație 2 (p <0,001), tabelul 5.

Examenul morfopatologic al prelevatelor țesutului pulmonar obținut de la bolnavii decedați de tuberculoză pulmonară severă au pus la iveală prezența formelor extinse distructive – pneumonie cazeoasă. Aspectul microscopic a fost dominat de prezența a multiplelor focare de necroză cazeoasă de culoare alb-gălbui, de formă ovalară cu diametru 2-5 cm, circumscrise de cordoane groase de celule (leucocite, celule epitelioid, macrofage, celule gigante Langhans). Pe alocuri focarele de necroză comunicau cu alveolele pulmonare și lumenul bronșiilor. Pneumonia cazeoasă era confirmată prin confluarea focarelor de necroză cazeoasă cu formarea unor infiltrate masive gălbui, „brânzoase”. Parenchimul pulmonar era hi-

Tabelul 4

Evoluția semnelor radiologice la finele tratamentului

Semne radiologice	Eșantion studiu n = 129		Eșantion comparație n=65		P
	n	M ± m (%)	n	M ± m (%)	
Resorbție parțială	93	72,09±3,94	12	18,46±4,81	<0,001
Resorbție considerabilă	5	3,87±1,69	48	73,84±5,45	<0,001
Progresare	5	3,87±1,69	2	3,07±2,14	>0,05
Staționar	9	6,97±2,24	0	0	<0,001
Neevaluat	17	13,17±2,97	3	4,61±2,60	<0,05

Tabelul 5

Rezultatele finale ale tratamentului

Semne radiologice	Eșantion studiu n = 129		Eșantion comparație 2 n =65		P
	n	M ± m (%)	n	M ± m (%)	
Succes terapeutic	75	58,14±4,34	62	95,38±2,60	<0,001
Eșec terapeutic	12	9,30±2,55	0	0	<0,001
Abandon	6	4,54±1,85	0	0	>0,05
Deces	14	10,85±2,73	3	4,61±2,60	<0,001

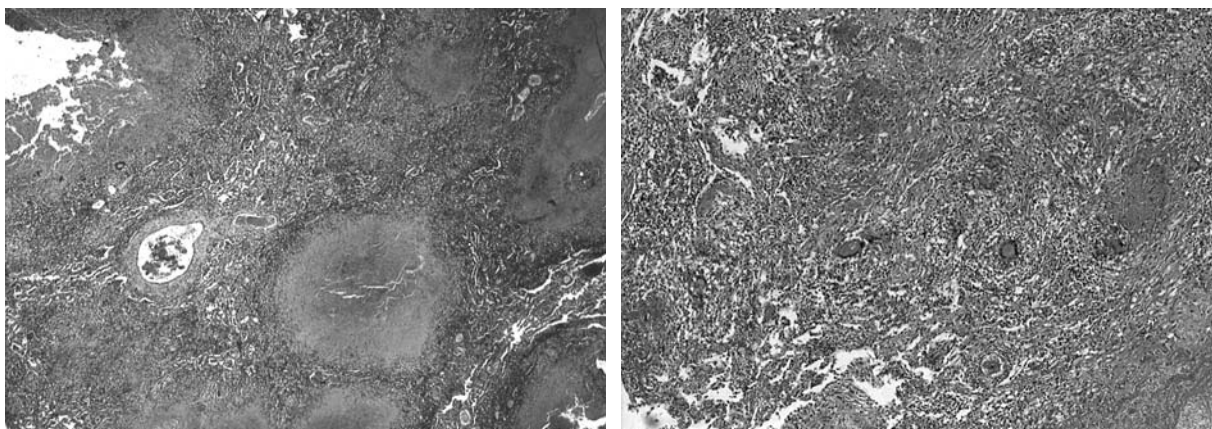


Fig. 1. Aspect microscopic de pneumonie cazeoasă (colorație hematoxină-eozină x 40)

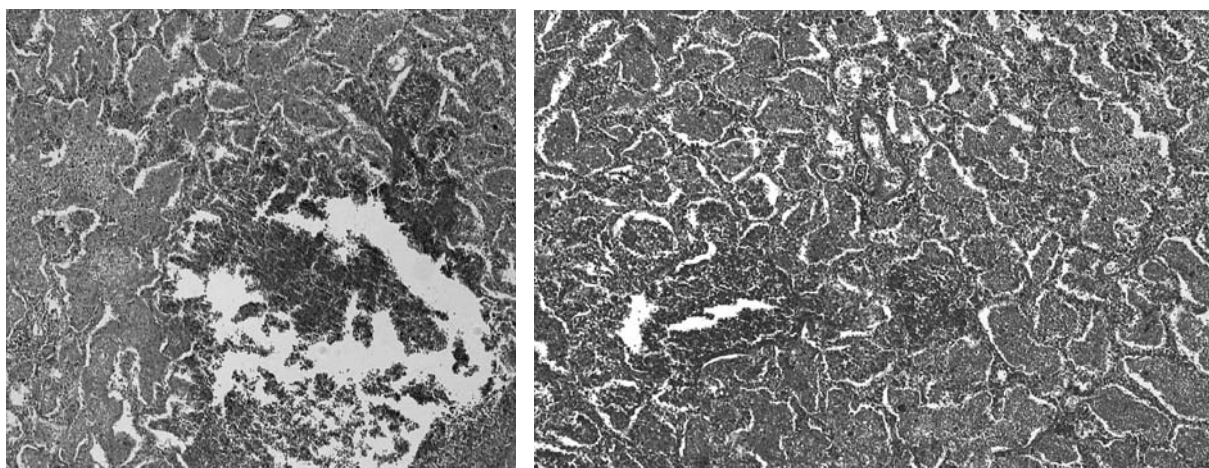


Fig. 2. Aspect microscopic de pneumonie (colorație hematoxină-eozină x 40)

peremiat, pe alocuri cu proliferări de țesut conjunctiv și cu atelectazii lobulare (figura 1).

Examenul histologic al secțiunilor țesutului pulmonar prelevate din cadavrele bolnavilor decedați de pneumonie comunitară severă au evidențiat multiple focare de inflamație și acumulări de exudat, mucus, neutrofile, macrofage, eritrocite în alveole. Septurile interalveolare au fost îngroșate printr-un infiltrat celular nespecific. Pe alocuri deteriorarea septurilor intralveolare, au permis dezvoltarea microabceselor (figura 2).

Concluzii. Aprecierea rezumativă a particularităților generale, de management și clinice ale bolnavilor cu procese infiltrative pulmonare de diferită genă a demonstrat, că vârsta comparativ mai tânără, adresabilitatea directă către medicul de familie, simptomatologia specifică de lungă durată a sindromului de intoxicație endogenă și bronhopulmonar (astenia, scăderea vădită în greutate, subfebrilitatea, transpirațiilor profuze, tusea non-responsivă la medicația simptomatică) sunt particularități ale infiltratului pulmonar de genă tuberculoasă. Iar vârsta înaintată, debutul simptomatic acut, starea generală grav alterată condiționată de dispnee de grad înalt și febră caracterizează infiltratele pulmonare din pneumonia comunitară.

Afectarea polisegmentară și bilaterală a plămânilor, cu componente distructive și de diseminare au caracterizat radioimagnostic infiltratele pulmonare din tuberculoza pulmonară. Afectarea unui număr redus de segmente pulmonare, uni sau bilateral, nefiind acompaniate de destrucții și diseminare au definit radioimagnostic infiltratele pulmonare din pneumoniile comunitare.

Evoluția rapid pozitivă spre o resorbție considerabilă cu o ulterioară vindecare a predominat la bolnavii cu pneumonii comunitare, iar rata înaltă a deceselor și a bolnavilor pierduți din supravegherea medicală a caracterizat evoluția finală a tuberculozei.

Examenul morfopatologic al prelevatelor țesutului pulmonar a detectat forme extinse distructive de tuberculoză, cu aspecte tipice de multiple focare de necroză cazeoasă de culoare alb-gălbui, de formă ovalară, circumscrise de cordoane groase de celule, confluențe, cu formarea unor infiltrate masive gălbui, „brânzoase”. În secțiunile histologice din prelevatele cu pneumonie comunitară severă s-au evidențiat focare de inflamație nespecifică, acumulări de exudat, mucus, neutrofile, macrofage, eritrocite în alveole, pe alocuri confluențe cu dezvoltarea microabceselor.

Bibliografie

1. Bolile aparatului respirator [Respiratory diseases]. Chișinău, 2001, 637 p.
2. Botnaru V. Pneumonia extraspitalicească la adult: recomandări practice [Community acquired pneumonia: practical recommendations]. Chișinău, 2004, 67 p.
3. Ciobanu S., Kavtaradze M. Raport de studiu: Analiza comună a Programului Național de Profilaxie și Combatere a Tuberculozei din R. Moldova [Commune analysis

of National Tuberculosis Control and Prophylaxie of Programme of Tuberculosis]. Chișinău: Imprintstar, 2010;46.

4. Protocol Clinic Național - 3 Pneumonia Comunitară la Adult [National Clinical Protocol Community acquired pneumonia in adults]. Chișinău, 2014: 43.

5. Protocol Clinic Național - 123 Tuberculoza la Adult [National Clinical Protocol Tuberculosis in adults]. Chișinău, 2014;24.

6. Global tuberculosis report. WHO, Geneva, Switzerland, 2014.

PNEUMONIA TRENANTĂ – ASPECTE CLINICE ȘI DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ÎN CONDIȚIILE DE SPITAL CU PROFIL SOMATIC

**Olga Caraiani¹ – doctorand,
Serghei Ghinda² – prof. cons., dr. hab. șt. med.,
Boris Meșteșug² – MD,
Evelina Lesnic¹ – asistent, dr. șt. med.,**

¹**Catedra de pneumoftiziologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,**

²**IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”**

+37369883302, e-mail: evelinalesnic@yahoo.com

Rezumat

Pneumonia reprezintă o entitate nozologică distinctă printre patologiiile respiratorii cu impact asupra sănătății publice, având un risc major pentru o evoluție nefavorabilă. Pneumonia trenantă este definită conform standardului național ca persistența opacității infiltrative pulmonare mai mult de 30 de zile, sau cel puțin după 10 zile de antibioterapie, asociate cu persistența unor semne clinice sau biologice. Multitudinea cauzelor asociate concură la rata joasă a vindecării. Scopul studiului a constat în aprecierea aspectelor clinice și a dificultăților de diagnostic al pneumoniilor trenante. A fost realizat un studiu retrospectiv, selectiv și descriptiv a unui eșantion de 55 bolnavi. Vârsta înaintată, accesibilitatea redusă a serviciilor specializate înalt calificate, comorbiditățile, deprinderile nocive au favorizat evoluția trenantă. Antibioterapia anterior administrată a decapitat sindromul de intoxicație și bronhopulmonar favorizând localizarea bisegmentară și unilaterală. Metodele microbiologice a permis identificarea agentului etiologic doar la o treime din pacienți. Tratamentul etiologic a concordat cu recomandările standardelor naționale, atingând o rată optimă a cazurilor vindecate deși, decesul nu a putut fi prevenit în câteva cazuri unitare. Abordul complex al cazurilor cu opacități pulmonare infiltrative trenante, dar și administrarea unui tratament individualizat corespunzător particularităților biologice ale bolnavului vor diminua riscul decesului precoce.

Cuvinte-cheie: pneumonie, factori de risc, etiologie, tratament

Summary. Pneumonia with trenant evolution – clinical aspects and diagnostic difficulties in the hospital with somatic profile

Pneumonia is a distinct nosologic entity included in the frame of respiratory pathologies with an impact on public health, showing a high risk for a poor outcome. Pneumonia with trenant evolution is defined according to the national standard as an infiltrative lung opacity with a persistence of more than 30 days, or at least for 10 days after the end of previous antibiotic therapy associated with persistence of clinical or biological signs. The trenant evolution is determined by numerous associated causes and low rate of healing. The aim of the study was to assess clinical and diagnostic difficulties of pneumonia with trenant evolution. The conducted study was retrospective, selective and descriptive realised on a sample of 55 patients. It was established that the old age, reduced availability to high qualified medical services, comorbidities, harmful habits favored the trenant evolution of pneumonia. Previous administered antibiotic therapy, diminished the expression of the intoxication and broncho-pulmonary syndromes, favoring the location of pneumonia in a limited number of segment affecting predominantly one lung. Microbiologic methods allowed identification of the etiologic agent only in one third of patients. Etiologic treatment was prescribed according the national recommendational standards, achieving an optimal rate of cured cases although the death could not be prevented in a limited numbers of cases. A complex approach of cases with infiltrative pulmonary opacities with trenant evolution and individualised therapeutical management according to biological features of the patient will properly reduce the risk of early death.

Key words: pneumonia, risk factors, etiology, treatment

Резюме. Затяжная пневмония - клинические аспекты и диагностические трудности в больнице с соматическим профилем

Пневмония является особой нозологической формой, с воздействием на общественное здравоохранение с высоким риском неблагоприятного исхода. Затяжная пневмония определяется, в соответствии с национальным стандартом, как сохранение легочной инфильтрации более чем на 30 дней, или по крайней мере, не менее 10 дней после окончания предыдущего лечения антибиотиками с сохранением клинических или биологических признаков. Многочисленные связанные факторы риска приводят к низкому уровню исцеления. Целью исследования была оценка клинических и диагностических трудностей в диагностике затяжной пневмонии. Проведенное исследование было ретроспективным, селективным и описательным на выборке из 55 пациентов. Было установлено, что старость, снижение доступности для высококвалифицированных медицинских услуг, сопутствующие заболевания, вредные привычки приводят к развитию затяжной пневмонии. Предшествующая антибиотикотерапия снизила экспрессию интоксикационного и бронхо-легочного синдрома, что привело к локализации пневмонии в ограниченном количестве сегментов. Микробиологические методы позволили установить этиологию процесса только у одной трети из пациентов. Этиотропное лечение было проведено в соответствии с положениями национальных стандартов, что привело к достижению оптимальных результатов, хотя и не смогло предотвратить смертельный исход в ограниченном числе случаев. Комплексный подход к лечению пневмонии с затяжной эволюцией, индивидуализация терапевтических мероприятий, в соответствии с биологическими особенностями пациента, должным образом снижают риск ранней смерти.

Ключевые слова: пневмония, факторы риска, этиологии, лечение

Introducere. Pneumonia reprezintă o entitate nозologică distinctă printre patologiiile respiratorii cu impact asupra sănătății publice având un risc major pentru o evoluție nefavorabilă. Astfel în țările Regiunii Europene, pneumonia se situează pe locul IV în structura generală a mortalității fiind precedată de boala ischemică, bolile cerebrovasculare și cancerul pulmonar [4]. De asemenea pneumonia este complicația terminală, determinantă a decesului la pacienții cu afecțiuni oncologice, cardiovasculare, infecțioase și chirurgicale preexistente [4]. Multiplele studii epidemiologice au constatat o incidență înaltă a bolii la adulți (5-16 cazuri la 1000 populație), cu valori variind în dependență de grupurile de vârstă, comorbidități și regiuni geografice [1]. Anual, în lume se înregistrează peste 3 mln cazuri de îmbolnăviri prin pneumonie. Estimativ se consideră că acest număr este determinat de formele cu evoluție moderată și severă, deoarece formele ușoare sunt tratate în condiții de ambulator, unde diagnosticul de „pneumonie” este subapreciat. În R. Moldova incidența pneumoniilor variază de la 6 la 8,7 cazuri la 1000 populație, anual fiind diagnosticate între 22.000 și 29.000 cazuri [2].

Definiția „**pneumonia trenantă**” este utilizată în „Protocolul Clinic Național Pneumonia Comunitară la Adult” pentru cazurile cu persistență a opacității infiltrative pulmonare mai mult de 30 de zile (sau 4 săptămâni), sau cel puțin după 10 zile de antibioterapie, asociate cu persistența unor semne clinice sau biologice [3]. Cauzele generale ale evoluției trenante ale pneumoniilor comunitare sunt: factorii de risc (vârsta > 65 ani, comorbiditățile, imunodepresie), eroare de diagnostic etiologic (tuberculoza, pneumoniile fungice, pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci* etc.), dezvoltarea complicațiilor (abcedarea, empiemul,

suprainfecțiile bacteriene), antibiorezistența. Evoluția trenantă este favorizată de obstrucția drenajului bronșic consecutiv progresării patologiiilor: cancerul bronșopulmonar, tuberculoză, bronșiectazii, corpi străini intrabronșici și unele boli neinfecțioase. Rezoluția întârziată a infiltrațiilor parenchimotoase pulmonare este determinată de următorii factori de risc: pneumonia determinată de *S.pneumoniae*, *Legionella spp.*, *M. catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, bacili gram negativi, bacili anaerobi, *P.jiroveci*, *Nocardia*; pneumonia determinată de agenți rezistenți (*S. pneumoniae* rezistent la peniciline, *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent, agenți atipici rezistenți la fluoroquinolone și macrolide); complicații: pleurezie, pneumotorax, piopneumotorax, abcedare; factori medico-biologici predispozanți: vârstă înaintată, comorbidități, imunodeficiență, microfloră orofaringiană patologică, colonizarea arborelui bronșic cu agenți patogeni sau condiționat patogeni; deprinderi nocive: alcoolismul cronic, fumatul, utilizarea drogurilor; factori manageriali: tergiversarea diagnosticului, tratament eronat, spitalizări frecvente, instituționalizarea în aziluri sau centre de plasament; comorbidități: BPOC, bronșiectazii, cancerul bronhopulmonar, insuficiența cardiacă, insuficiența renală, boli neoplazice, diabetul zaharat; factori fiziopatologici: aspirația, perturbarea transportului mucociliar, ineficiența tusei, scăderea activității surfactantului, subnutriție, aspirația de corp străin; factori evolutivi: severitatea și extensia pneumoniei.

Conform PCN investigațiile obligatorii realizate pacientului cu opacități infiltrative pulmonare sunt: hemoleucograma, glicemia, examenul radiologic al cutiei toracice în 2 incidente, analiza sputei la BAAR, sumarul urinei, spirometria și puls-oximetria. Investigațiile recomandabile sunt: analiza biochimică a sân-

gelui, bacterioscopia sputei precedată de evaluarea citologică, examenul bacteriologic al suptei (doar în pneumonii cu evoluție severă și de gravitate medie). În cazurile anterior menționate se pot recomanda selectiv, în dependență de anamneză și particularități clinice aprecierea anticorpilor IgM (ELISA) către agenți atipici, antigenele specifice urinare (ELISA, testul imunocromatografic al legionelei și pneumococului), hemoculturi, toracocenteza, gazimetria sângelui arterial, examenul ecografic al organelor interne, ECG și doar în cazuri complicate cu dificultăți de diagnostic se recomandă tomografia computerizată [3]. În pofida tuturor investițiilor manageriale și financiare, în activitatea clinică spitalicească diagnosticul etiologic este pus în 10-70% din cazuri în dependență de regiunea geografică. Rata redusă a stabilirii diagnosticului etiologic este determinată de următoarele cauze: nespecificitatea tabloului clinic, dar mai mult ca atât, informativitatea redusă a metodelor microbiologice utilizate în laboratorul instituțional.

Scopul studiului reprezintă aprecierea aspectelor clinice și a dificultăților de diagnostic al pneumoniilor trenante în condițiile de spital cu profil somatic. **Obiectivele** formulate au fost: identificarea caracteristicilor biologice și a factorilor de risc predispozanți; aprecierea aspectelor radiologice evocatoare; identificarea particularităților de diagnostic etiologic, tratament și rezultat terapeutic.

Material și metode: a fost realizat un studiu retrospectiv, selectiv și descriptiv a unui eșantion de 55 bolnavi de pneumonie comunitară cu evoluție trenantă. Cazurile au fost spitalizate, investigate și tratate în cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 2010-2012. A fost utilizată definiția de caz conform PCN [3]. Investigațiile au fost realizate conform standardului național, adaptat complexității cazului și disponibilității investigațiilor.

Rezultate: eșantionul format din 55 bolnavi a fost constituit din 33 (60,00±6,60%) bărbați și 22 (40,00±6,60%) femei (bărbații au predominat comparativ cu femeile cu $p < 0,01$). Mediul de reședință a fost predominant cel rural comparativ cu urban 37 (67,27±6,32%) și 18 (32,72±6,32%), ($p < 0,05$), fapt ce demonstrează inaccesibilitatea populației rurale la investigații medicale înalt calificate. Vârsta medie a constituit 56,8 ani.

Analizând complexitatea factorilor predispozanți am constatat că persoane migrante au fost 13 (23,63±5,72%), fumători activi au fost 13 (31,70±7,26%), utilizatorii de droguri intravenoase s-au constatat a fi 2 (4,87±3,36%) pacienți și un singur consumator cronic de alcool (1 (2,43±2,40%) pacient).

Analizând particularitățile de management al ca-

zului am constatat că diagnosticul de pneumonie cu evoluție trenantă a stabilit mai frecvent de către specialistul pneumoftiziolog comparativ cu medicul generalist (34 (61,81±6,55%) și 21 (38,18±6,55%) cazuri, $p < 0,01$).

Starea generală a bolnavului a fost apreciată ca un criteriu de determinare a calității vieții, care s-a apreciat ușor alterată în 3 (5,45±3,06%) cazuri și mediu alterată în 41 (74,54±5,87%) cazuri.

Spectrul semnelor clinice, care evocă pneumonia sunt componentele sindromului de intoxicație endogenă cât și a celui bronhopulmonar. Componentele sindromului de intoxicație: astenia a fost prezentă la 49 (87,50±4,41%) bolnavi, inapetența la 26 (47,27±6,73%) bolnavi, scăderea marcată în greutate la 18 (32,72±6,32%) bolnavi, transpirațiile profuze la 30 (54,54±6,71%) bolnavi, febra (inclusiv și subfebrilitatea) la 30 (54,54±6,71%) pacienți. Componentele sindromului bronhopulmonar identificate au fost: tusea cu expectorații muco-purulente la 47 (85,45±4,75%) bolnavi, tusea cu expectorații seromucoase la 8 (14,54±4,75%) pacienți, dureri toracice s-au constatat la 9 (16,36±4,98% pacienți) și doar la 3 (5,45±3,06%) s-au identificat hemoptizii (tabelul 1).

Tabelul 1

Spectrul simptomatologiei clinice

Semne clinice	n	M ± m(%)
Astenie	49	87,50±4,41
Scădere în greutate	18	32,72±6,32
Inapetență	26	47,27±6,73
Transpirații	30	54,54±6,71
Febră	30	54,54±6,71
Expectorații seromucoase	8	14,54±4,75
Expectorații mucopurulente	47	85,45±4,75
Durere toracică	9	16,36±4,98
Hemoptizii	3	5,45±3,06
Dispnee	38	67,85±6,24
Dispnee MRC4	3 din 38	10,71±5,84
Dispnee MRC3	19 din 38	67,85±8,82
Dispnee MRC2	6 din 38	21,42±7,75

Apreciem o pondere semnificativă a bolnavilor dispneici 38 (67,85±6,24%). Criteriile MRC utilizate pentru stadializarea dispeei au constatat că o dispnee la efort minim (MRC 4) s-a determinat la 3 (10,71±5,84%) cazuri, iar majoritatea au avut dispnee la efort mediu (MRC 3) respectiv 19 (67,85±8,82%). Comorbidități au fost diagnosticate la 39 (60,00±6,08%) cazuri. Iar bolile cardiovasculare, pe contul hipertensiunii arteriale și cardiopatiei ischemice au predominat concludent față de celelalte comorbidități (16 (41,02 ± 7,87% cazuri), urmat de bolile gastro-intestinale (8 (11,44±3,80%) cazuri) și câte 4 (7,27 ± 3,50%) cazuri la fiecare nozologie

Tabelul 2

Aspecte radiologice caracteristice și agenți etiologici izolați

Indicatori	n	M ± m (%)	Agent	n	M ± m (%)
1 segment	5	9,09±3,87	<i>St. aureus</i>	2	3,64±2,52
2 segmente	48	87,27±4,49	<i>S.pneumoniae</i>	16	29,09±6,12
≥ 3 segmente	2	3,63±2,52	<i>Candida</i>	12	21,82±5,57
Unilateral	40	72,72±6,00	<i>Br.catarrhalis</i>	1	1,82±1,80
Bilateral	15	27,27±6,00	<i>Str. viridans</i>	5	9,09±3,88
Infiltrație	55	100	<i>K.pneumoniae</i>	3	5,46±3,07
Destrucție	3	5,45±3,06	<i>Neisseria spp.</i>	1	1,82±1,80
Fibroză plm	10	18,18±5,20	Absent	10	18,19±4,02
Aderențe pleurale	18	32,72±6,32	<i>P. mirabilis</i>	1	1,82±1,80

enumerată: boli respiratorii cronice nespecifice, boli hepatice cronice, diabetul zaharat. Câte 1 caz (2,56 ± 2,53%) s-a identificat de pielonefrită cronică, HIV infecție și cancer bronhopulmonar.

Datele examenului obiectiv pulmonar a determinat raluri crepitante (semn de condensare alveolară) în 35 (77,77±6,19%) cazuri, raluri bronșice (subcrepitante) la 8 (17,77±5,69%) și o asociere între raluri bronșice și sibilnate la 2 (4,44±3,07%) cazuri.

Studiind aspecte radiologice am constatat afectarea extinsă a parenchimului pulmonar la 2 bolnavi (3,63±2,52%), bisegmentară la majoritatea acestora - 48 (87,27±4,49%) cazuri. Ambii plămâni au fost afectați la 15 (27,27±6,00) cazuri iar pneumonie unilaterală la 40 (72,72±6,00%) cazuri. Evoluția infiltrației pneumonice către fibroză pulmonară s-a determinat la 10 (18,18±5,20%) cazuri, iar cu aderențe pleurale la 18 (32,72±6,32%) cazuri (tabelul 2).

Componenta fazei evolutive, precum infiltrația radiologică pulmonară a fost determinată la întreg volumul de bolnavi investigați. Totuși particularitatea, care demonstrează severitatea cazurilor, precum distrucția parenchimatosa pulmonară s-a identificat doar într-un număr redus de cazuri (3 (5,45±3,06%)). Evoluția tabloului radiologic sub tratamentul nespecific a constatat o resorbție considerabilă doar la 10 (18,19±5,20%) bolnavi, iar resorbția parțială a predominat concludent - 42 (76,36±5,73%) cazuri, (cu $p < 0,001$). Din cauza decesului la 3 (5,46±3,07%) bolnavi evoluția radiologică nu a fost stabilită.

Evaluând particularitățile bacteriologice am constatat o proporție redusă a bolnavilor, la care s-a putut izola agentul cu probabilitate mărită de a fi agent etiologic - 28 (50,90%) cazuri și o proporție semnificativă de contaminare a sputei - 12 (21,82±5,57) cazuri. Agenții etiologici identificați într-o proporție semnificativă a fost *Streptococcus pneumoniae* la 16 (29,09±6,12%) cazuri, urmat de *Streptococcus viridians* 5 (9,09±3,88%) cazuri, *Klebsiella pneumoniae* s-a izolat la 3 (5,46±3,07%) cazuri.

Totalitatea pacienților luați în studiu, au fost su-

puși tratamentului antibioterapic conform protocolului în vigoare în momentul respectiv, iar la cazurile cu confirmare etiologică a fost adaptat spectrului de sensibilitate al agentului izolat. Deci, asocierea antibioticelor β -lactamice cu macrolide s-a administrat la 11 (20,00±5,39) cazuri, asocierea cefalosporinelor cu macrolide la 20 (36,36±6,49%) cazuri, a fluoroquinolonelor cu macrolide la 13 (23,64±5,73) cazuri și a cefalosporinelor cu fluoroquinolone la 11 (20,00±5,39%) cazuri. Rezultatul terapeutic a apreciat prin „caz vindecate” 52 bolnavi. În pofida tuturor intervențiilor de stabilire a unui diagnostic etiologic oportun și de optimizare a rezultatului terapeutic, au decedat 3 (5,46±3,062%) bolnavi.

Concluzii: Pneumonia trenantă, entitate nozologică distinctă în cadrul grupului de boli infecțioase ale tractului respirator inferior reprezintă o provocare în cadrul activității spitalicești curente.

Multitudinea factorilor de risc implicați, precum: vârsta înaintată, accesibilitatea redusă a serviciilor specializate înalt calificate, comorbiditățile, deprinderile nocive favorizează evoluția trenantă a procesului infecțios pulmonar.

Expresivitatea moderată a semnelor sindromului de intoxicație și bronhopulmonar demonstrează aspectul clinic decapitat de antibioterapia anterior administrată.

Localizarea predominant bisegmentară și într-un singur plămân, cu o resorbție predominant parțială sub influența antibioterapiei, explică torpiditatea evoluției procesului infecțios infiltrativ parenchimos pulmonar.

Metodele microbiologice în prezent disponibile în cadrul instituției cu profil somatic a permis identificarea agentului etiologic doar la o treime din pacienți.

Tratamentul antibiotic/chimioterapic a concordat cu recomandările standardelor naționale, atingând o rată optimă a cazurilor vindecate. În pofida investițiilor terapeutice, manageriale și financiare, decesul nu a putut fi prevenit în câteva cazuri unitare.

Discuții: Definiția „pneumonia trenantă” nu este

regăsită în nomenclatoarele internaționale ale morbidităților. Explicăm aceasta printr-un abord mult mai vast și agresiv în examinarea cu scop de depistare a cauzelor evoluției trenante a proceselor infiltrative parenchimotoase prezent în țările înalt dezvoltate. Expresivitatea clinică redusă și sensibilitatea suboptimală a metodelor microbiologice de identificare a agentului etiologic se reflectă asupra rezultatelor radiologice de rezorbție parțială a infiltratelor pulmonare. Decesele survenite în pofida tuturor măsurilor de optimizare a tratamentului, demonstrează necesitatea abordului complex al cazurilor cu opacități pulmonare infiltrative trenante dar și administrarea unui tratament individualizat corespunzător particularităților biologice ale bolnavului.

Bibliografie

1. Bolile aparatului respirator. Chișinău, 2001, 637 p.
2. Botnaru V. Pneumonia extraspitalicească la adult: recomandări practice. Chișinău, 2004, 67 p.
3. Protocol Clinic Național - 3 Pneumonia Comunitară la Adult. Chișinău, 2014, 43 p.
4. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. ERS Task Force in collaboration Oith ESCMID: Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J. 2005;26:1138-1180.
5. Чучалин А., Синопальников А., Яковлев С. и др. - Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике - пособие для врачей. Министерство Здравоохранения РФ. Москва: 2005. с. 198.

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОГРАНИЧЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ И ТРУДОСПОСОБНОСТИ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ (Пневмонии, обструктивный хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь)

**Ион Цыбырнэ – профессор, доктор хабилитат мед. наук,
Василий Андреев – профессор, доктор хабилитат мед. наук,
Геннадие Безу – доцент, доктор мед. наук,**

**Департамент внутренней медицины,
Дисциплина внутренних болезней,
Публичное Учреждение**

**Государственный университет медицины и фармации
им. «Николае Тестемицану»**

тел. +373 22292674, iontibirna@yahoo.com

Rezumat. Evaluare expertă a determinării posibilităților și capacității de muncă în bolile respiratorii (Pneumonia, bronșita cronică obstructivă, boala bronșiectatică)

Trecând în revistă literatura de specialitate prezentăm, la nivel științific contemporan, problemele de incidență, cauze, patogeneză, clasificare, tablou clinic cu caracteristicile și formele de dezvoltare și diagnosticare a bolii, inclusiv diagnosticul diferențiat. Problema măsurilor de reabilitare având în vedere formele, variantele și gradul de dezvoltare a bolii, profilaxia secundară și primară în condiții de ambulator, problemele de temporală, scurtă și îndelungată până la stabilirea gradului de invaliditate și a capacității de muncă limitate pentru cei cu pneumonie acută și cronică, bronșită obstructivă cronică, bronșiectazie.

Cuvinte-cheie: pneumonie, bronșită obstructivă cronică, bronșiectazie

Summary. Expert assessment determining limited potentialities and working capacities in respiratory disorders (Pneumonia, chronic obstructive bronchitis, bronchiectasis)

This is a survey of literature treating, on a contemporary scientific level, the problems of incidence, causes, pathogenesis, classification, clinical picture with the forms, variants and degrees of the disease development, complications and diagnosis, including the differential one. The work analyzes the rehabilitation measures taking into consideration the forms, variants and degrees of the disease development, secondary and primary prevention in ant-patient conditions, problems of temporary, short and prolonged capacities up to determining the limited potentialities and working capacities, indications for employment with changed working conditions for those with acute, chronic pneumonia, chronic obstructive bronchitis, bronchiectasis.

Key words: pneumonia, chronic obstructive bronchitis, bronchiectasis

Резюме

В обзоре литературы на современном научном уровне отражены вопросы распространенности, причин, патогенеза, классификации, клиники с формами, вариантами и степенями течения, осложнениями, диагностики в том числе и дифференциальной. В работе также рассматриваются реабилитационные мероприятия с учетом форм, вариантов, степеней течения, вторичная и первичная профилактика в поликлинических условиях, вопросы временной короткой и продолжительной вплоть до установления степени ограничения возможностей и трудоспособности, показания к трудоустройству с изменениями условий труда при острой, хронической пневмониях, хроническом обструктивном бронхите, бронхоэктатической болезни, бронхиальной астме, хроническом легочном сердце.

Ключевые слова: пневмонии, хронический обструктивный бронхит, бронхоэктатическая болезнь

Обзор литературы

Пневмонии. Проблема пневмоний является актуальной в клинической и экспертной практике. Пневмонии характеризуются большой распространенностью во всем мире.

Например, в России ежегодно диагностируется 500000 случаев. А.Г.Чучалин (2001) считает что пневмониями болеет более одного миллиона человек в год, т.к. она (пневмония) у многих не диагностируется. По официальным данным, отмечается также и высокая летальность от пневмоний – более 10% (А.Г.Чучалин, 2001). Пневмонии, приводящие к временной нетрудоспособности, имеют довольно высокий удельный вес, а увеличение числа вялотекущих форм пневмоний нередко обуславливают наступление стойкой утраты трудоспособности у лиц молодого возраста.

Этиология, патогенез. В настоящее время известно, что в развитии пневмоний принимает участие разнообразная флора: микробная – пневмококки, стафилококки, стрептококки; вирусная – гриппа, парагриппа, аденовирусы, герпеса, респираторно-синцитиальные, орнитозные и риккетсиозные: синегнойная палочка; грибная инвазия; смешанная бактериальная и вирусная флора (В.А.Еренков, Ф.М.Китикарь, 1980) и др. За последние 25-30 лет открыты новые возбудители пневмоний – микоплазмоз, легионеллез, хламидиоз и др. В общей структуре этиологических факторов пневмоний эти инфекции занимают 10-15%. В развитии пневмоний большое значение имеют предрасполагающие факторы – переохлаждение, воздействие на организм повышенной влажности, пыли, химических веществ, гемодинамические нарушения в системе малого круга кровообращения, снижение иммунобиологических свойств макроорганизма и др.

За последние годы участились случаи аллергических пневмоний с эозинофильным инфильтратом. (K.Nagiwara, 2012).

Классификация. В классификации пневмоний различают: по этиологическим признакам-бактериальную, вирусную, риккетсиозную,

микоплазмозную, легионеллезную, хламидиозную, химико-физическую, смешанную; по клинико-морфологическим – крупозную, очаговую, интерстициальную; по течению – острую, затяжную.

Клиника, диагноз. В настоящее время крупозная пневмония характеризуется атипичностью клинической картины –начинается постепенно с меньшей интоксикацией, коротким лихорадочным периодом, с литическим снижением температуры тела (Л.В.Орловская, М.Д.Малат, 1982) и т.д. Воспалительный процесс ограничивается одним или несколькими сегментами поэтому не всегда удается определить притупление перкуторного звука и выслушать бронхиальное дыхание, крепитирующие хрипы. Увеличилось число случаев с нормальным содержанием лейкоцитов в периферической крови и т.д. В ряде случаев заболевание начинается остро с температурой тела до 39-40⁰, с выраженными явлениями интоксикации приводящими к развитию классической картины течения крупозной пневмонии.

На долю очаговых пневмоний приходится 77,9-87,8% случаев. Отмечается также изменения в течении и очаговых пневмоний.

В связи со скудностью обнаружения при физических исследований признаков очаговой пневмонии, большое значение в диагностике приобретает рентгенологическое исследование.

При пневмониях наблюдаются изменения в других органах и системах. Так, со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются тахикардия, гипотония, приглушение сердечных тонов, аритмии, которые проходят после выздоровления. В ряде случаев отмечаются альбуминурия, микрогематурия, цилиндрурия. В разгар болезни может поражаться нервная система – головная боль, нарушение сна, иногда бред, зрительные или слуховые галлюцинации. В диагностике пневмоний, наряду с тщательно собранным анамнезом, физическими данными, необходимо провести общий анализ крови, рентгенологическое, бактериологическое – мокроты с определением

чувствительности возбудителя к антибиотикам, вирусологическое, серологическое, иммунологическое, электрокардиографическое исследования, биохимические тесты и др. Для диагностики пневмококковой пневмонии используют пневмококковый антиген в моче (S.Ikcgame et al., 2012).

Реабилитационные мероприятия. Больные с пневмонией должны быть госпитализированы с постельным режимом на период лихорадки.

Пища должна быть высококалорийной с достаточным количеством введения жидкости (фруктовые соки, минеральные воды и др.). Лечение пневмоний должно быть комплексным. Назначают антибиотик, антибиотики. При отсутствии эффекта от проводимой терапии в течение 2-3 дней назначают другие антибиотики.

Смена антибиотика, антибиотиков должна происходить от слабых по действию к более сильным, а не наоборот. Применяют антибиотики широкого спектра действия, особенно при тяжелом течении пневмонии с учетом антибиограммы. Лечение антибиотиками продолжают до исчезновения клинических и морфологических симптомов болезни.

Совместно с антибиотиками применяют сульфаниламиды короткого или пролонгированного действия.

Возрастает также и природа резистентности микробов, вирусов, грибов к антибиотикам и другим химиотерапевтическим препаратам.

S.Ikcgame et al., (2013) сообщают, что из 111 больных с пневмококковой пневмонией, выделенный пневмококк был устойчивым к пенициллину в 12,5-55,6% случаев. S.Iaoguelinie et al., (2013) в эксперименте на мышечной модели острой пневмонии вызванной синегнойной палочкой устойчивой ко многим антибиотикам, применив Ceftolosane из группы цефалоспоринов получили через 48 часов торможение воспалительного процесса и уменьшение уровня провоспалительных цитокинов. C.K.Rhee et al. (2013) 137 больных с острой эозинофильной пневмонией лечили кортикостероидами. Через 3 дня была снята тяжесть дыхательной недостаточности с хорошим клиническим исходом в течение двух недель.

P.Little et al., (2012) отмечают, что амоксициллин при лечении острой пневмонии у пожилых больных в возрасте 60 лет и старше оказывает мало пользы но вызывает побочные явления - тошноту, сыпь, диарею. В лечении пневмоний используют симптоматические средства – бронхолитики, муколитики, отхаркивающие, сердечно-сосудистые препараты, витамины. При стафилококковой этиологии пневмоний показаны

антистафилококковый гаммаглобулин, антистафилококковая плазма. При вирусной этиологии пневмоний применяют противогриппозный гаммаглобулин или сывороточной полиглобулин.

При неэффективности и непереносимости антибиотиков и сульфаниламидных препаратов назначают производные нитрофурана -фуразолидон и др. С целью повышения иммунологических свойств организма применяют анаболические стероиды - Алоэ, ФИБС и др. В период разрешения воспалительного процесса показаны дыхательная гимнастика, лечебная физкультура, физиотерапевтические процедуры – электрофорез, диатермия и др.

В целях профилактики рецидивирования болезни, осложнений в поликлинических условиях после выписки из стационара больные в течение 6 мес. находятся под наблюдением семейного, участкового врача. Решением ВКК, КЭК, Консилиума их освобождают от командировок, ночных смен и дежурств, подъема значительных тяжестей и др.

Больные в течение первого полугодия обследуются 1 раз в 3 мес., а во втором полугодии 1 раз в 6 мес. Лицам, выписанным из стационара с остаточными явлениями, диспансерное наблюдение должно быть продолжено и после 6 месяцев, Им разрабатывается программа индивидуального плана обследования и лечения, больные не снимаются с диспансерного учета.

Первичная профилактика. В профилактике пневмоний и их осложнений у молодых, среднего возраста, пожилых и старых людей важную роль играет своевременное лечение острых болезней, в том числе и вирусной природы верхних дыхательных путей (синусит, ангина, трахеит, бронхит и др.), лечение обострений хронического фарингита, бронхита, ранняя санация хронических очагов инфекции как в ротовой полости, так и в верхних дыхательных путях, физические тренировки дыхательной мускулатуры, закаливание организма, борьба с курением, злоупотреблением алкоголем, эффективное лечение хронической сердечной недостаточности, назначение антибиотиков при остром инфаркте миокарда, острых расстройствах мозгового кровообращения, в послеоперационном периоде, особенно пожилым и старым больным, своевременное лечение до полного выздоровления больных с пневмониями – профилактика перехода в хроническую пневмонию.

Хронический обструктивный бронхит.

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) – хроническое медленно прогрессирующее заболевание характеризующееся обструкцией брон-

хов. Хронический обструктивный бронхит относится к числу распространенных заболеваний во всех промышленно развитых странах мира и является важнейшей медицинской и социальной проблемой.

Так, по данным государственного научного центра пульмонологии Минздрава России, распространенность ХОБ среди взрослого населения составляет 16%. В Молдове распространенность хронического бронхита среди сельского населения составляет от 15 до 50% (А.М.Вильдерман и соавт., 1982). В США у 12,5 млн. жителей диагностирован ХОБ. В структуре первичной инвалидности среди хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) хронический обструктивный бронхит составляет 20,2 - 22,5% (М.В.Коробов, В.Г.Помников, 2005). Мужчины болеют в 5-6 раз чаще женщин.

Этиология, патогенез. Некоторые ученые считают, что основной причиной возникновения и развития хронического бронхита (ХБ), являются вредные воздействия окружающей среды. Инфекционному фактору придают второстепенное значение и служит он лишь причиной обострения болезни. Однако у некоторых больных ХБ во время ремиссии в бронхиальном секрете находят патогенную микрофлору. Посему российские исследователи И.П.Замотаев (1978) и др. инфекционному фактору в развитии ХБ придают большое значение, особенно у людей пожилого возраста.

Основными возбудителями воспаления в бронхах являются пневмококк, гемофильная палочка. В тяжелых случаях существенную роль играют также вирусно-вирусные, вирусно-бактериальные ассоциации и респираторные вирусы. В формировании ХОБ большое значение придают внутренним и внешним факторам риска: дефициту α_1 – антитрипсина, витамина С, высокому содержанию иммуноглобулина IgE, отсутствию иммуноглобулина IgA, группе крови А, генетической предрасположенности, семейному характеру заболевания, гиперреактивности бронхов, курению в том числе пассивному, профессиональным вредностям, загрязнению воздуха, адено-вирусной инфекции, бедности и др. Под влиянием патогенных факторов в зоне воспаления нарушается баланс протеолитических ферментов и их ингибиторов в сторону активности первых, происходит дискоординация функции секреторных и реснитчатых клеток бронхов, что ведет к нарушению мукоциркулярной системы. Нарушается функция реснитчатого эпителия что ведет к застою слизи, прилипанию пыли, токсической примеси, бактерий и т. Развивается аутолиз межальвеолярных

перегородок, формируется эмфизема легких. В процессе прогрессирования заболевания постепенно утрачивается обратимый компонент обструкции бронхов. При полной утрате обратимого компонента болезнь переходит в терминальную стадию ХОБ.

Классификация. Хронические бронхиты делятся: по патогенезу - на первичные и вторичные; по функциональной клинической характеристике - на необструктивные и обструктивные, катаральные и слизисто-гнойные, по фазе болезни - обострение и ремиссия, по осложнениям - обструкция бронхов, бронхоэктазы, эмфизема, пневмосклероз, хроническое легочное сердце, дыхательная недостаточность (ДН) и сердечная недостаточность (СН).

Клиническая характеристика. При ХОБ на первый план выступают одышка, затрудненный выдох, цианоз, при перкуссии коробочный звук, низкое стояние диафрагмы, ограничение подвижности нижнего края легких, выслушивается жесткое дыхание и сухие хрипы, при декомпенсации легочного сердца - увеличение печени, отеки на ногах, асцит, необратимые функциональные нарушения, резистентность к терапии, быстрое прогрессирование обструкции и неблагоприятный исход. Течение ХОБ может быть легкой, средней и тяжелой степени.

Диагностика. В диагностике, наряду с анамнезом и клиникой, применяют: лабораторные и инструментальные методы исследования, клинические, биохимические анализы крови, мочи; микроскопические, бактериологические, вирусологические, цитологические анализы мокроты, слизи из бронхов, посев с подсчетом колоний и др; рентгенологическое с компьютерной томографией, ЭКГ, спирографию, реографию, определение газов в артериальной крови и др.

Реабилитационные мероприятия. Применяют бронходилататоры – холинолитики, агонисты β_2 -адренорецепторов, метилксантины и др. В гериатрической практике для снятия спазма бронхов широкое распространение получили препараты оказывающие преимущественно β -адренергическое влияние (стимуляция). Их И.П.Замотаев (1978) по эффекту действия располагает следующим образом: беротек, алуцент, импрудол, венталин, тербуталин и др. Помимо базисной терапии также применяют оксигенотерапию, муколитики, антибактериальные препараты широкого спектра действия, коррекцию ДН и СН. В поликлинических условиях проводят реабилитационное лечение.

Медико-социальная экспертиза. При легком

течение болезни (обострение 1-2 раза в году) длительность временной утраты трудоспособности (ВУТ) составляет 14-18 дней. Средняя тяжесть течения характеризуется развитием обострений 3-4 раза в году. ВУТ составляет 17-35 дней. В тяжелых случаях течения сроки ВУТ зависят от декомпенсации легочного сердца, характера острых осложнений (пневмония, пневмоторакс и др.) и эффективности лечения. Противопоказаны: тяжелый физический труд, работа в неблагоприятных климатических условиях и связанная с воздействием производственных аллергенов, ядов и т.д. При компенсированном легочном сердце противопоказан труд средней тяжести, умственный с высоким нервно-психическим напряжением и т.д.

Критерии инвалидности. Инвалидность III группы устанавливают при легкой или средней тяжести течения ХОБ, ДН I-II степени, СН I стадии, приводящих к ограничению способности к трудовой деятельности, самообслуживанию, передвижению.

Инвалидность II группы устанавливают при средней тяжести течения, ДН II ст., СН I стадии, ДН II-III степени и СН II стадии. В ряде случаев больные могут работать на дому или в специально созданных условиях. Инвалидность I группы устанавливают при тяжелом прогрессирующем течении болезни, ДН III степени, СН III стадии приводящих к резко выраженному ограничению способности к самообслуживанию и передвижению.

Бронхоэктатическая болезнь.

В структуре хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) бронхоэктатическая болезнь занимает одно из первых мест. Из числа всех лиц с ХНЗЛ направленных на ВТЭК около 20% составляют больные с бронхоэктатической болезнью. Причинами развития бронхоэктатической болезни являются хронический бронхит и хронические локальная и диффузные интерстициальные неспецифические пневмонии, а также врожденные бронхоэктазии.

Клиника. Наиболее характерным признаком бронхоэктатической болезни является кашель постоянный или периодический продолжающийся несколько лет, усиливающийся в холодное время года с мокротой полным ртом. Мокрота гнойная, трехслойная содержит примесь крови. В период обострения суточное количество мокроты доходит до 1 литра и более.

У некоторых больных субфебрильная температура тела продолжается в течение нескольких месяцев и лет, а также ознобы, потливость, одышка, снижение трудоспособности.

Болезнь может проявляться кровохарканьем или кровотечением. Физические методы обследования не всегда показательны для бронхоэктатической болезни. В дальнейшем чаще в нижних отделах легких выслушивается влажные хрипы.

В период обострения болезни определяют лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, увеличение СОЭ, С - реактивного белка и др. Рентгенологическое исследование легких – ячеистость рисунка, напоминающая пчелиные соты. При бронхографии выявляются бронхоэктазы цилиндрического или мешотчатого характера. Наиболее частыми осложнениями болезни являются амилоидоз паренхиматозных органов (обычно почек) и развитие легочного сердца.

Бронхоэктатическая болезнь протекает годами и даже десятилетиями.

В течение болезни различают три стадии.

В первой стадии болезнь протекает повторными вспышками хронического бронхита, хронических пневмоний.

Для второй стадии характерны классические признаки бронхоэктатической болезни.

Третья стадия характеризуется выраженной общей интоксикацией и осложнениями – абсцесс, гангрена легких, амилоидоз почек, печени, селезенки и других органов, дыхательной недостаточностью II-III степени, недостаточностью кровообращения II стадии (декомпенсированное легочное сердце).

Реабилитационные мероприятия. В комплексной терапии бронхоэктатической болезни должно быть предусмотрено выведение мокроты, воздействие на инфекцию и на общую реактивность организма.

Для улучшения оттока гноя применяют позиционный дренаж и отхаркивающие средства, бронхоскопический дренаж с отсасыванием гноя и санированием бронхиального дерева (промывание растворами антисептиков, протеолитических ферментов и др.). Антибактериальная терапия проводится в больших дозах с учетом чувствительности микрофлоры к антибиотикам. Антибиотики можно вводить и через катетер непосредственно в трахеобронхиальное дерево. Необходимо также усиленное питание, витаминотерапия, анаболические стероиды. У лиц молодого возраста при ограниченном процессе в легком производят хирургическое лечение (сегмент - лобэктомия).

Одним из путей реабилитации является также санаторно-курортное лечение в стадии ремиссии (Ялта, южные и степные места Николаевской, Одесской областей Украины, Молдова).

В поликлинических условиях семейный, участковый врачи проводят активное диспансерное наблюдение, способствующее восстановлению здоровья, трудоспособности, задержки прогрессирования болезни и т.д.

Интерстициальные пневмонии

Классификация. В диффузные интерстициальные заболевания легких входят обычная интерстициальная пневмония, идиопатический фиброзирующий альвеолит с двумя клинико-морфологическими формами-муральной с преимущественным поражением интерстициальной ткани и десквамативной поражающей альвеолы. V. Botnaru, L. Cheptanaru (2007) выделяют ещё и лимфоцитарную форму. Обычная интерстициальная пневмония, наиболее часто встречающаяся, характеризуется фиброзом легочной паренхимы с исходом в сотовое легкое (А.Г.Чучалин, 2001).

Обычная интерстициальная пневмония (ИП) – длительно текущий, периодически обостряющийся воспалительный процесс чаще инфекционного происхождения с поражением бронхов в виде деформации последних, паренхиматозной и интерстициальной ткани, кровеносных и лимфатических сосудов с последующим развитием пневмосклероза.

В структуре обращений за медицинской помощью хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) занимают более 60%. Среди ХНЗЛ удельный вес пневмоний составляет от 22 до 40%. Бронхолегочные заболевания как причина смерти занимают 3-4 место (М.В.Коробов, В.П.Помников, 2005).

Этиология, патогенез. Частота пневмоний (поздняя госпитализация, несвоевременное и неполное лечение, неоправданное сокращение сроков госпитализации и т.д.) предшествующих ИП колеблется от 19 до 80%. Причинами ИП могут быть врожденные аномалии (bronхоэктазии), иммунодефициты, инородные тела, ателектазы, микозы легких и т.д. Увеличению числа больных ИП способствуют также: более агрессивная флора-диплобацилла Фридендера, кишечная, синегнойная палочки, энтерококк и др. особенно у пожилых и старых больных, улучшение диагностики, загрязнение воздушного бассейна крупных городов и промышленных центров выхлопными газами автомашин, органической и неорганической пылью и т.д.

Обострение ИП чаще вызывает смешанная вирусно-бактериальная, микоплазменно-бактериальная, бактериально-микотическая и др. комбинированная микрофлора.

Открыты новые возбудители заболеваний

дыхательных путей – *Rhodococcus equi*, *Area nrobacterium haemolyticum*, роль которых в этиологии пневмоний еще предстоит выяснить.

В патогенезе ИП имеет значение воспалительнo-дистрофические изменения стенки бронхов, нарушение проходимости бронхов, кровообращения и развитие аутоиммунных реакций, нарушается вентиляционная функция легких, развиваются гипертензия в малом круге кровообращения и легочное сердце. В генезе ИП большое значение придается также воспалительным процессам верхних дыхательных путей, курению, переохлаждению и т.д.

Клиника, диагноз, дифференциальный диагноз. Основными жалобами больных с обычной интерстициальной пневмонией являются: кашель с выделением мокроты, кровохарканье, одышка, цианоз, боли в грудной клетке, потливость, ознобы, сердцебиение, снижение аппетита, повышение температуры тела, плохой сон. При осмотре больных в ряде случаев отмечают асимметрию грудной клетки, вялую подвижность нижних отделов легких. В области поражения выслушиваются жесткое дыхание, сухие и влажные хрипы иногда крепитирующие. Рентгенологически – признаки ограниченного или диффузного пневмосклероза.

При бронхоскопии – эндобронхит в сегменте или доле. Бронхография в фазе ремиссии свидетельствует о поражении бронхиального дерева – деформация или расширение бронха.

В течение ИП предусматривают три периода: первый – воспаление легких длящийся более 8 недель; второй – частые обострения воспалительного процесса в легких с пневмосклерозом, бронхоэктазами и эмфиземой; третий – рецидивы с преобладанием симптомов пневмосклероза и бронхоэктазии. Течение ИП волнообразное-медленное или быстро прогрессирующее. Обострение может протекать в легкой, средней тяжести и тяжелой степени с бронхоэктатическим (большое количество выделяемой мокроты, образование абсцессов, интоксикации) или с обструктивным (развитие дыхательной недостаточности, нарушение вентиляции легких, изменения функции других органов и систем и т.д.) вариантами. Частыми осложнениями ИП являются хронический обструктивный бронхит, бронхоэктатическая болезнь, эмфизема легких, хроническое легочное сердце и т.д. В диагностике в том числе и дифференциальной, наряду с анамнезом, клиникой, применяют лабораторные и инструментальные методы, подтверждающие диагноз:

1) клинические, биохимические, иммунологические анализы крови, мочи, (при саркоидозе

легких в суточной моче определяют количество кальция);

2) микроскопические, вирусологические, бактериологические, цитологические анализы мокроты, слизи, промывных вод из бронхов;

3) рентгенологическое с компьютерной томографией – картина сотового легкого;

4) скинтиграфическое с радиоактивным гелием – судить об активности альвеолита;

5) бронхоскопию с биопсией;

6) спирографию – функции внешнего дыхания;

7) реографию – легочный кровоток;

8) исследование газов артериальной крови;

9) пункционная биопсия легких и др.

В диагностике обычной интерстициальной пневмонии большое значение имеет изучение антигена муцина, который отражает активность фибробластов играющих патогенетическую роль в развитии легочного фиброза и определение в выдыхаемом воздухе содержание CO_2 который оказывается предельно низким (А.П.Чучалин, 2001).

Реабилитационные мероприятия. При более выраженном обострении (тяжелая степень) ИП больные нуждаются в стационарном лечении. Лечение обычной интерстициальной пневмонии должно быть комплексным и прежде всего требует применение антибиотиков широкого спектра действия в сочетании с сульфаниламидами. Проводят бронхоскопическую санацию – эндобронхиальное введение антибиотиков, антисептиков и т.д. При пневмонии вызванной диплобациллой Фридендера применяют стрептомицин в сочетании с левомицетином или тетрациклином, кишечной палочкой, энтерококком – стрептомицин с ампицилином или левомицетином, синегнойной палочкой – гентамицин и т.д. В лечении также применяют средства улучшающие нарушение функции бронхов – бронхолитики, муколитики, отхаркивающие, аэрозолитерапию, постуральный дренаж, сердечно – сосудистые препараты, витамины и др. В период разрешения воспалительного процесса показаны дыхательная гимнастика, лечебная физкультура, физиотерапевтические процедуры при отсутствии кровохарканья, восстановление нарушенной реактивности организма – препараты интерферона, лизоцим и др.

При локальном гнойном процессе, не поддающемся консервативной терапии, при нерезко выраженной ИП у молодых больных проводят экономную сегментарную резекцию легких или лобэктомии. В систему мероприятий направленных на реабилитацию больных включают и санаторно-курортное лечение в стадии ремиссии

без кровохарканья (Кисловодск, южный берег Крыма, Николаевская, Одесская области Украины, Молдова и др. при сухом кашле и в степных районах этих местностей при мокром кашле 3 - 4 года подряд). В поликлинических условиях семейный, участковый врач, пульмонолог проводят активное диспансерное наблюдение. При медленно прогрессирующей ИП тщательное обследование проводится два раза, при быстро прогрессирующей – 4 раза в году. Весной и осенью больным проводят противорецидивное лечение – санация хронических очагов инфекции, повышение неспецифического иммунитета и т.д. При обострении десквамативной формы идиопатического фиброзирующего альвеолита на ранних стадиях заболевания назначают кортикостероиды в средних терапевтических дозах, муральной формы – купренил в сочетании с малыми дозами кортикостероидов. При нарушении иммунного статуса – иммунодепрессанты (азотиоприн). Помимо базовых препаратов назначают анаболические гормоны, мочегонные препараты, калий, кальций, средства улучшающие микроциркуляцию – трентал, а также применяют плазмафорез, реже гемосорбцию и др.

В поликлинических условиях им проводят профилактическое лечение.

Медико-социальная экспертиза. Длительность временной утраты трудоспособности при обычной интерстициальной пневмонии составляет в среднем 4-8 недель. Больным противопоказаны тяжелый и средней тяжести физический, умственный с выраженным нервно-психическим напряжением труд, виды работ связанные с длительной ходьбой, работа стоя, на конвейере и т.д. Трудоспособными являются больные с дыхательной недостаточностью (ДН) I степени при медленно-прогрессирующем течение с редкими рецидивами и отсутствием выраженных осложнений. Ограничения в профессиональной деятельности устанавливаются по заключению консультативно-экспертной комиссией (КЭК) лечебно-профилактического учреждения.

Критерии инвалидности. Инвалидность III группы определяют больным с диффузными интерстициальными пневмониями с медленно прогрессирующим или резко рецидивирующим течением, ДН I – II степени с ограничением способности к трудовой деятельности, самообслуживанию, передвижению, обучению и т.д.

Инвалидность II группы определяют больным с прогрессирующим течением рецидивирующим 2 раза в году, ДН II-III степени, сердечной недостаточностью (СН) I- II А стадии, другими ос-

ложнениями и сопутствующими заболеваниями, неэффективностью лечения, ограничениями способности к трудовой деятельности, самообслуживанию, передвижению, обучению и т.д.

Инвалидность I группы определяют при тяжелом прогрессирующем течении, ДН III степени, СН II – III стадии обуславливающих ограничение способности к самообслуживанию, передвижению и т.д.

Определение ограничения возможностей и трудоспособности. Критерии степени ограничения возможностей и трудоспособности

Для легкой степени характерны следующие признаки: утренний влажный хронический кашель, одышка при интенсивной физической нагрузке первой степени, нормоксия, хроническая дыхательная недостаточность (ХДН)-0-1 степени. Рентгенологически – без видимых изменений до прозрачности легочных полей и усилением легочного рисунка в нижних долях, эндоскопически-без видимой патологии или катаральный эндобронхит. Лечение контролирует симптомы болезни. Клинический прогноз в случае реабилитации и рационального трудоустройства благоприятный, 5-35% функциональных и структурных нарушений, 95-65% сохраненной трудоспособности с ежедневной полноценной активностью.

Для средней степени характерны следующие признаки: хронический влажный кашель, одышка 2 степени, нормоксемия или гипоксемия при нагрузках, легочная артериальная гипертензия, ХДН I-II степени, признаки правожелудочковой гипертрофии. Рентгенологически – умеренная прозрачность легочных полей, ограничение движения диафрагмы, утолщение стенок бронхов, усиление бронхосудистого рисунка в нижних долях, наличие эмфиземы. Эндоскопически – катаральный эндобронхит или редко слизисто – гнойный. Клинический прогноз в случае реабилитации и рационального трудоустройства условно благоприятный, 40-55% функциональных и структурных нарушений, 60-35% сохраненной трудоспособности с небольшими ограничениями ежедневной активности.

Для выраженной степени характерны следующие признаки: клиника характерна для тяжелого периода - 3 стадии - кашель с вязкой слизисто-гнойной мокротой при частых выраженных рецидивах, цианоз, одышка 3-4 степени, ХДН – II-III степени, гипоксемия в покое, высокие показатели С-реактивного белка, функциональное ЭКГ, ЭХОКГ - нарушение метаболизма миокарда, тахикардия, правожелудочковая гипертрофия, легочная артериальная гипертензия.

Рентгенологически – снижение прозрачности легочных полей, ограничение движения диафрагмы, усиление бронхосудистого рисунка в нижних долях, утолщение стенок бронхов, наличие эмфизематозных бул, пневмосклероз, кардиомегалия. Эндоскопически - катаральный или слизисто-гнойный эндобронхит, трахео-бронхит. Лечение недостаточно контролирует симптомы болезни с частыми рефрактерными эффектами на применение бронходилататоров. Клинический прогноз неблагоприятный, 60-80% функциональных и структурных нарушений, 30-20% сохраненной трудоспособности с частичными ограничениями ежедневной активности (зависимость от помощи другого лица).

Для тяжелой степени характерны следующие признаки: постоянный кашель с выделением слизисто-гнойной мокроты, одышка 4 степени, цианоз, ХДН –III степени, частые и очень тяжелые рецидивы, высокие показатели С - реактивного белка, гипоксемия, декомпенсированное легочное сердце, сердечная недостаточность III-IV функциональных классов по НУНА, функциональное ЭКГ, ЭХОКГ- нарушение метаболизма миокарда, постоянная тахикардия, аритмии, нарушение проводимости миокарда, правожелудочковая гипертрофия, выраженная легочная артериальная гипертензия.

Рентгенологически - снижение прозрачности полей легких, ограничение движения диафрагмы, усиление бронхосудистого рисунка в нижних долях, диффузный пневмосклероз, кардиомегалия и др., рефрактерный эффект на лечение, необходимость применения кислорода.

Клинический прогноз неблагоприятный, 90-100% функциональных и структурных нарушений, 10-0% сохраненной трудоспособности с полной ограниченностью ежедневной активности (больной прикован к постели, полная зависимость от ухода другого лица, постоянное наблюдение).

Литература

1. Арбатская Ю. Д. и соавт. Руководство по врачебно-трудовой экспертизе, том. 2, М.М., 1981.
2. Вильдерман А.М. и соавт., Диспансеризация больных острыми и хроническими заболеваниями легких. Сборник научных трудов, Ленинград, 1982, 24 – 28.
3. Замотаев И.П., Легочно-сердечная недостаточность, М.М., 1978.
4. Еренков В.А., Китикарь Ф.М., Пневмонии и пневмопатии у детей раннего возраста, Кишинев, Штиинца, 1980.
5. Коробов М.В., Помников В.Г., Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации. Санкт-Петербург, издательство Гипократ, 2005.
6. Орловская Л.В., Малаш Д.Д., *IV Всесоюзный съезд геронтологов и гериатров (тезисы и рефераты докладов)*, Киев, 1982, 287.

7. Постановление Правительства Республики Молдова об определении ограничения возможностей и трудоспособности с приложениями № 1, 2, 3, 4, № 65 от 23 января 2013. Monitorul Oficial № 18-21, от 25 января 2013.

8 Чучалин А.Г., Бронхиальная астма. Тер. архив, 2001, 8, 28-33.

9. Botnaru V, Cheptanaru L, *Pneumonita interstițiala Limfocitare. Pneumonitele interstițiale idiopatice*. Chișinău, 2007.

10. Hagiwara K., *Acute eosinophilic pneumonia, eosinophilic Pneumonia*. Nihon Rinsho 2012 Aug.; 70 p. suppl 6:521-5. Japanese.

11. Ikegame S, Wakamatsu K, Kumazoe H, Kawasaki M. et al., *A retrospective analysis of 111 cases of pneumococcal pneumonia: clinical features and prognostic factors*. Intern Med. 2012; 51 (1): 37-43. Epub 2012, Jan. 1.

12. Little P., Stuart B., Moorev M., Coenen S., Butler C.C., Godyki-Cwirko M. et al. *Amoxicillin for acute Lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial*. Lancet Infect Dis. 2013, Feb; 13 (2): 123-9 doi: 10.1016/S1473-3099 (12) 70300-6. Epub 2012, Dec. 19.

13. Jacqueline C. (1), Roguilly A., Desessard C., Boutouille D. et al., *Efficacy of ceftolozane in a murine model of Pseudomonas aeruginosa acute pneumonia: in vivo antimicrobial activity and impact on host inflammatory response*. J Antimicrob Chemother. 2013 Jan; 68 (1): 177-83. doi: 10.1093/jac/dks343. Epub 2012, Aug. 30.

14. Rhee C.K, Min K.H, Yim N.Y, Lee N.R et al., *Clinical characteristics and corticosteroid treatment of acute eosinophilic pneumonia*. Eur Respir J. 2013 Feb.; 41 (2): 402-9. doi: 10.1183/09031936.00221811. Epub 2012, May 17.

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОГРАНИЧЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ И ТРУДОСПОСОБНОСТИ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

(Бронхиальная астма, хроническое легочное сердце)

Ион Цыбырнэ – профессор, доктор хабилитат мед. наук,
Василий Андреев – профессор, доктор хабилитат мед. наук,
Геннадие Безу – доцент, доктор мед. наук,

Департамент внутренней медицины, Дисциплина внутренних болезней
Публичное Учреждение Государственный университет медицины и фармации
им. «Николае Тестемицану»

тел. +373 22292674, iontibirna@yahoo.com

Rezumat. Evaluare expertă a determinării posibilităților și capacității de muncă în bolile respiratorii (astm bronșic, cord pulmonar cronic)

Trecând în revistă literatura de specialitate prezentăm, la nivel științific contemporan, problemele de incidență, cauze, patogeneză, clasificare, tablou clinic cu caracteristicile și formele de dezvoltare și diagnosticare a bolii, inclusiv diagnosticul diferențiat. Problema măsurilor de reabilitare având în vedere formele, variantele și gradul de dezvoltare a bolii, profilaxia secundară și primară în condiții de ambulator, problemele temporale, scurtă și îndelungată până la stabilirea gradului de invaliditate și a capacității de muncă limitate pentru cei cu astm bronșic, cord pulmonar șunt.

Cuvinte-cheie: astm bronșic, cord pulmonar cronic

Summary. Expert assessment determining limited potentialities and working capacities in respiratory disorders (Bronchial asthma, chronic pulmonary heart)

This is a survey of literature treating, on a contemporary scientific level, the problems of incidence, causes, pathogenesis, classification, clinical picture with the forms, variants and degrees of the disease development, complications and diagnosis, including the differential one. The work analyzes the rehabilitation measures taking into consideration the forms, variants and degrees of the disease development, secondary and primary prevention in ant-patient conditions, problems of temporary, short and prolonged capacities up to determining the limited potentialities and working capacities, indications for employment with changed working conditions for those with bronchial asthma, chronic pulmonary heart.

Key words: bronchial asthma, chronic pulmonary heart

Резюме

В обзоре литературы на современном научном уровне отражены вопросы распространенности, причин, патогенеза, классификации, клиники с формами, вариантами и степенями течения, осложнениями, диагностики в том числе и дифференциальной. В работе также рассматриваются реабилитационные мероприятия с учетом

форм, вариантов, степеней течения, вторичная и первичная профилактика в поликлинических условиях, вопросы временной короткой и продолжительной вплоть до установления степени ограничения возможностей и трудоспособности, показания к трудоустройству с изменениями условий труда при острой, хронической пневмониях, хроническом обструктивном бронхите, бронхоэктатической болезни, бронхиальной астме, хроническом легочном сердце.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническое легочное сердце

Обзор литературы

Бронхиальная астма. Бронхиальная астма (Б.А.) - хроническое рецидивирующее заболевание в основе которого лежит повышение реактивности бронхиального дерева на иммунологические и неиммунологические аллергены с основным клиническим проявлением – приступном удушья (А.Н.Кокосов, 1989).

Бронхиальная астма – хронический рецидивирующий эозинофильный бронхит с проявлением гиперреактивности бронхов на разнообразные неспецифические стимулы с клиническими проявлениями бронхоспазма, гиперсекреции мокроты и отека слизистой дыхательных путей (А.Г.Чучалин, 1992; I.E. Moogman et al., 2013). Б.А. является распространенным заболеванием с неуклонной тенденцией к дальнейшему распространению во многих странах мира.

По данным H.Zhang et al. (2013), распространенность Б.А. среди взрослого населения с 2000 по 2009 г. в большинстве штатов США достигла исторически высоких уровней.

В других развитых странах (Англия, Франция, Германия, Швеция) уровень заболеваемости Б.А. и бронхитов регистрируется от 4 до 6% всего населения. В России, по данным министерства здравоохранения, распространенность Б.А. среди населения составляет 1-2%, т.е. лишь один миллион человек (А. Г. Чучалин, 2001).

В России были случаи эпидемической Б.А. среди населения городов Кириши, Ангарска по причине алергизации части населения белково-витаминными концентратами применяемыми в животноводстве и выбрасываемыми в большом количестве в окружающую среду. Вспышки массовых заболеваний астмой имели место также в Лондоне, Новом Орлеане и другие местах. По мере увеличения заболеваемости астмой возросла и смертность от неё, а также стали чаще встречаться больные с врожденной обусловленностью болезни. В структуре первичной инвалидности среди хронических обструктивных заболеваний легких основное место принадлежит бронхиальной астме – 65,8-70,2% (М. В. Коробов, В. Г. Помников, 2005).

Этиология, Патогенез. В практической ме-

дицине в настоящее время существуют разноречивые взгляды на этиологию, патогенез, определение самой болезни и по другим вопросам. В патогенезе Б.А. доминировала аллергическая теория возникновения приступа удушья, т.е. объясняли контактом дыхательных путей с виновным аллергеном. А.Н.Кокосов (1989) – институт пульмонологии (Ленинград), дав определение Б.А. предложил следующие патогенетические варианты течения: атопический – неинфекционные аллергены (домашняя, библиотечная пыль, пылевые клещи - I.Porthoy et al., 2013, пух, перья подушек, шерсть домашних и лабораторных животных, пыльца различных растений, лекарственные вещества, моющие и другие химические средства бытового назначения, дрожжевые грибы и т.д.), инфекционно-зависимый, аутоиммунный, дисгормональный, адренергический дисбаланс, аспирино-зависимый, нервно-психический и астму усиливающую при физической нагрузке. В развитии Б.А. А.Н.Кокосов (1989) выделяет четыре этапа: 1) гиперреактивность бронхов и их генетическая предрасположенность; 2) состояние преаастмы, которое в развитии болезни не обязательна; 3) клинически выраженная картина болезни с повторными приступами удушья или астматическим состоянием; 4) развитие осложнений – хронический бронхит, эмфизема легких, хроническое легочное сердце. I.V.Saltykova et al., (2013) у больных Б.А. (106 чел.) был установлен полиморфизм гена *с.с 673748.socs5/*.

В клинике часто не удавалось определить этиологическую связь между удушьем и возможным аллергеном. Фундаментальными исследованиями в середине восьмидесятых годов прошлого столетия был выделен в бронхах третий тип иннервации – нехолинэргический и неадренергический и установлена гиперреактивность бронхов. Считают, что последняя возникает как следствие воспалительного процесса. Посему уже к началу 90 годов прошлого века сформировалось представление о воспалительной природе бронхиальной астмы в основе которой лежит эозинофильный бронхит. Поэтому А.Г.Чучалин (1992) дал свое определение Б.А. и в клинике института пульмонологии (Москва) выделяют шесть клинических

форм Б.А.: аллергическую, инфекционно-аллергическую, аспириновую, стероидозависимую, пищевую и астму физических усилий. Имеются и другие классификации патогенетических форм, вариантов течения Б.А. Существует даже утверждение что Б.А. - это совокупность разнородных заболеваний имеющих сходную клиническую картину.

Соответственно Международной номенклатуры выделяют следующие формы Б.А.: 1) иммунологическая (экзогенная - атопическая); 2) неиммунологическая (эндогенная); 3) смешанная. По степени тяжести различают легкую, средней тяжести, тяжелую (М.В.Коробов, В.Г.Помников, 2005).

Клиническая картина форм, вариантов течения. Основным клиническим проявлением Б.А. является приступ удушья. В развитии приступа удушья различают три периода: предвестников, приступа длящегося от нескольких минут, дней переходя в астматическое состояние и обратного развития (разрешение). Клиническая картина атопической формы характеризуется тем, что в ее основе лежит взаимодействие со многими аллергенами. Эта форма Б.А. не играет большой роли в экспертной практике. Самой распространенной формой является инфекционно-аллергическая. В аллергизации организма большое значение отводят вирусам - аденовирусам, которые склонны к персистенции в течение многих лет. Аспириновая форма протекает более агрессивно. Одной из причин этой формы считают увеличение в питании количества консервированных продуктов в консерванты которых входят салицилоподобные субстанции. Кроме того, причиной этой формы могут быть генерализованный полипоз слизистой носа, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. Стероидозависимая форма развивается при длительном приеме гормонов - преднизолона, дексаметазона, триамсинолона. Стероидозависимая форма протекает обычно тяжело и отличается резистентностью к проводимой терапии. От стероидной терапии могут возникнуть осложнения - стероидный диабет, язвы, остеопороз, васкулит, ожирение, вторичная надпочечниковая недостаточность. Пищевая форма это астма, где провоцирующими факторами выступают пищевые продукты как томаты, клубника, шоколад, рыба и др., которые являются сильными аллергенами. Фоном проявления Б.А. по причине пищевых продуктов может быть дисбактериоз желудочно-кишечного тракта. Астма физических усилий характерна для молодого возраста. Физические усилия вызывают одышку на несколько (5-10) минут, затем разви-

вается типичный приступ удушья. Б.А. наблюдаются и у пожилых людей. В настоящее время лица пожилого и старческого возраста составляют 44% от общего числа больных Б.А. (А.Д.Адо, А.В. Богова, 1971). В пожилом и старческом возрасте встречается чаще инфекционно-аллергическая форма. В клинической картине наблюдается сглаженное хроническое течение с нечетко очерченными приступами удушья чаще ночью или утром.

В зависимости от тяжести течения различают: легкую (приступы 1-2 раза в году), средней тяжести (приступы ежедневно) и тяжелую с постоянными приступами в течение дня и по ночам с возможным переходом в непрерывно-рецидивирующее астматическое состояние с осложнениями - эмфизема легких, пневмоторакс, тромбоэмболия легочного ствола и др.

Диагностика. В диагностике Б.А., помимо тщательно собранного и проанализированного анамнеза, общеклинических и лабораторных с тестами на аллергены исследований, применяют пневмотахометрию, спирографию, электрокардиографию, рентгенологические исследования, бронхоскопию, компьютерную томографию и другие методы.

В дифференциальной диагностике Б.А. с другими хроническими обструктивными болезнями легких используют такие показатели, как уровень NO (оксид азота), CO, перекись водорода, активные формы кислорода, нитраты, нитриты, эозинофильно- катионный белок, некоторые цитокины и т.д. При Б.А. в выдыхаемом воздухе повышается концентрация оксида азота (А.Г.Чучалин, 2001, С.Stonham, 2013).

Реабилитационные мероприятия. Для оказания экстренной помощи - купирования приступа удушья наиболее часто используют агонисты β_2 - адренорецепторов короткого действия, антихолинергические, теофиллины короткого действия, кортикостероиды. Из группы агонистов β_2 - адренорецепторов применяют сальбутамол, бриканил, фенотерол, тербуталин, вентолил, астмалин. Из группы антихолинергических - атровент. Последний в комбинации с беротеком называется беродуал, который является также и профилактическим препаратом. Из группы ксантинов применяют теофиллины - эуфиллин, аминофиллин. Хорошо себя зарекомендовали интал и инталоподобные препараты - кетотифен, нолкром, тайлед, дитек (комбинация интала и беротека).

В случае низкой эффективности вышеназванных препаратов, ингаляционным способом применяют также стероидные гормоны-циклезонид, бекотид, бекломед, беклометазон, флунизамид,

будесонид, преднизолон и др. T.Shimoda et al., (2013) сообщают, что ингаляционные кортикостероиды были эффективными при слабо выраженных начальных симптомах болезни. S.Goodacre et al., (2013) приступ удушья острой астмы купировали внутривенным введением сульфата магния. О выраженном терапевтическом эффекте при острой атаке Б.А. S.I.Shao et al., (2013) наблюдали от комбинированной терапии - 5 сеансов иглоукалывания, ингаляция кислорода, ингаляция и пероральное введение преднизолона в течение 7 дней.

После купирования приступа удушья лечение больного Б.А. должно строиться индивидуально с учетом формы, варианта течения заболевания. А.Г.Чучалин (1992) считает, что поскольку Б.А. является гетерогенной болезнью, то для проведения дифференцированного подхода к программе лечения и профилактики обострений необходимо учитывать многообразные клинические формы. В начале лечения больные должны быть детально обследованы на уточнение аллергена вызвавшего сенсibilизацию и по возможности прекратить контакт с аллергеном.

В базисном лечении атопической формы могут быть рекомендованы две программы - специфическая иммунотерапия серией аллергена вызвавшего приступы удушья - десенсibilизация или же применение медикаментозных препаратов длительный период. Из медикаментозных средств назначают интал или кетотифен. Хороший эффект отмечается при сочетании интала и беротека (дитэк). Интал зарекомендовал себя и как профилактический препарат.

Применяется при лечении этой формы и неспецифическая десенсibilизация (аскорбиновая кислота по 1,0 г в день, антигистаминные препараты исключая димедрол, гистоглобулин). При выраженном эозинофильном бронхите показано назначение ингаляционных стероидных гормонов (бекотид, бекламет, дипропионат, азон, флутиказон пропионат, будесонид, альдецин и др.), которые обладают высоким противовоспалительным действием.

В институте пульмонологии (Москва) разрабатывается метод специфической иммунотерапии. В поликлинических условиях проводится повторное курсовое лечение дитеком, холинолитиками (атровен и др.), средствами разжижающими мокроту и обладающими отхаркивающим действием. К базисным методам лечения инфекционно-аллергической формы следует отнести применение бактериальных вакцин (бронхо-ваксом, бронхомунал), неспецифической десенсibilизации - аутогемотерапия, гамма - глобулин, ги-

стоглобулин, стероидные гормональные препараты, особенно при тяжелом астматическом состоянии. Для воздействия на воспалительный процесс применяют бисептол (А.Н.Кокосов, 1989). При обострении пневмонии назначают антибиотик широкого спектра действия. При преобладании аутоиммунного компонента в механизме патогенеза применяют препараты: цитостатические - иммуран, 6-меркаптопурин и др.; аминохолиновые - делагил, плаквенил под контролем определения лейкоцитов в периферической крови; антикоагулянты, антиагреганты - гепарин, курантил. Применяют также плазмафорез, гемосорбцию, иглоукалывание, гипнотерапию, физиотерапевтические методы лечения, лечебную физкультуру, санаторно-курортное лечение.

При снижении активности воспалительного процесса и в периоде ремиссии следует провести санацию внелегочных очагов инфекции (пазух носа, ротовой полости и др. мест). При аспиринной форме применяют небольшие дозы аспирина (5-10 - 20 мг.), кортикостероиды ингаляционным способом. В институте пульмонологии (Москва) хорошие результаты при этой форме получены при применении тромбоцитопореза. При пищевой форме в лечение включают диету, биопрепараты для устранения дисбактериоза, а также назначают инталоподобные средства - нолькром, кетотифен. Большое значение имеет лечение гастрита причиной которого в настоящее время считают инфекцию *Helicobacter pylori*. При астме физического усилия к лечебным мероприятиям в поликлинических условиях относят тренирующие физические программы, ингаляции интала, применение антагонистов кальция. Кортикостероиды противопоказаны.

Лечебные программы стероидо-зависимой формы включают также корригирующие методы лечения нарушенных обменов - углеводного, белкового, электролитного и др.

При преобладании аутоиммунного компонента в механизме патогенеза стероидной формы назначают цитостатические препараты (иммуран, 6-меркаптопурин и др.) в сочетании с глюкокортикостероидами, аминохолиновые - делагил, плаквенил под контролем лейкоцитов, антикоагулянты, антиагреганты - гепарин, курантил. Применяют также гемосорбцию под контролем показателей иммунитета, при стрессе лечебные комплексы по уменьшению уровня стресса - успокаивающие средства, психотерапию, рефлексотерапию и др. T.N.Zaripova et al., (2013) проводили двухступенчатое лечение Б.А. (73 пациента) - ликвидация острой астмы в течение 5-7 дней с последующим

использованием физических факторов – грязевая терапия, массаж, лечебная гимнастика – ремиссия в течение 8,2-10 месяцев.

У пожилых и старых больных Б.А. Е.Гембицкий, В.Алексеев, (1987) для купирования приступа удушья с большой эффективностью применяли М-холиноблокирующие препараты – атровент, берудуал, интал в ингаляциях. Важное место для снятия приступа удушья при капельном введении принадлежит производным ксантинов – теофиллину, диофиллину (В.Н.Андреев, 1985). С целью профилактики приступа удушья в ночное время вечером рекомендуют принимать теопэк, савентол.

В базисном лечении назначают антагонисты β_2 - адренорецепторов длительного действия – сальметерол, формотерол, антагонисты лейкотриеновых рецепторов – зафирлукаст, монтелукаст, теофиллины и др. Основой вторичной профилактики Б.А. в поликлинических условиях является продолжительное лечение немедикаментозными методами: лечебная физкультура, общий, сегментарный массаж, электрофизиотерапия, баротерапия, галокамеры, чистые комнаты, образовательные программы для врачей, медсестер (астмашкола, астмаклуб), курорто-климатическое лечение (Кисловодск, южный берег Крыма и др.), организация режима жизни, питания, рациональное трудоустройство, своевременное обучение и переобучение и др. Больные Б.А. всех форм, возрастов находятся под диспансерным наблюдением семейного, участкового врачей, пульмонолога и дважды в году проходят врачебный осмотр и ежеквартально лабораторно-инструментальное обследование.

Первичная профилактика. Первичная профилактика проводится среди практически „здоровых” людей: исключение бытовых, профессионально-производственных длительных контактов с возможными аллергенами, выявление у людей биологических дефектов, своевременное лечение до полного выздоровления острых болезней верхних дыхательных путей и легких, желудочно-кишечного тракта, обострений хронических очагов инфекции разной локализации, физической тренировки дыхательной мускулатуры, закаливания организма, аутогенной (психологической) тренировки, исключение провоцирующих лекарств, физических перегрузок, в борьбе с курением, злоупотреблением спиртными напитками, повышение общей и санитарной культуры населения и т.д.

Врачебно-трудова экспертиза. Легкая форма Б.А. характеризуется редкими (1-2 раза в году), кратковременными (не более 1 часа) приступами

удушья. Иногда приступы имеют стертый характер затрудненного дыхания. Приступы купируются приемом бронхолитических средств. В межприступные периоды больные чувствуют себя хорошо. Сроки временной нетрудоспособности не превышают 3-5 дней с последующим рациональным трудоустройством (работа не связана со значительным физическим напряжением, в благоприятных метеорологических и санитарно-гигиенических условиях по заключению ВКК, ВТЭК).

Лицам молодого возраста рекомендуется обучение с целью приобретения профессии не связанной с вредными видами труда. В тех случаях, когда у больных в межприступном периоде имеется дыхательная недостаточность и с потерей профессии уменьшается объем производственной деятельности, несмотря даже на легкое течение, больному устанавливают III группу инвалидности.

Б.А. средней тяжести характеризуется более частыми (до 10 раз в году) и длительными до 2-3 часов приступами удушья, которые купируются бронхолитическими средствами. Вне приступа наблюдается легкое астматическое состояние. У большинства больных имеются явления дыхательной недостаточности (ДН) I-II степени, снижение жизненной емкости легких, максимальной вентиляции легких до 50-60%. При обследовании у больных выявляют хронический бронхит, эмфизему легких, хроническую пневмонию, отклонение электрической оси ЭКГ сердца вправо – свидетельство о наличии хронического легочного сердца. Продолжительность временной нетрудоспособности составляет 8-10 дней.

Трудоспособность больных средней тяжести значительно ограничена. Большинство больных являются инвалидами III группы. Круг доступных работ резко сужен. Если у большинства больных в межприступном периоде имеется выраженная дыхательная недостаточность, им устанавливают II группу инвалидности поскольку полностью утрачивают работоспособность.

При тяжелой форме Б.А. протекающей с частыми, длительными труднокупируемыми приступами удушья с выраженной дыхательной недостаточностью, больным устанавливают II группу инвалидности. Когда у таких больных присоединяется и сердечная недостаточность (легочное сердце) им устанавливают I группу инвалидности. В тех случаях когда фактором приведшим к возникновению Б.А. является основная профессия (условия труда), причиной инвалидности следует считать профессиональное заболевание.

Медико-социальная экспертиза. Сроки вре-

менной нетрудоспособности при легком течение составляют 5-7 дней, средней тяжести - 10-18 дней, тяжелом – свыше 35 дней. Противопоказаны: тяжелый физический труд, нервно-психическое напряжение со значительной речевой нагрузкой, воздействия аллергенов вызывающих бронхоспазм, неблагоприятные микроклиматические условия, запыленность, загазованность, а также виды трудовой деятельности - водители автотранспорта, авиадиспетчеры, работа на конвейере, на высоте, длительные командировки.

Критерии инвалидности. Инвалидность III группы устанавливается больным Б.А. легкой и средней тяжести, гормоно-зависимой, ДН-1-II степени, с ограничением способности трудовой деятельности, самообслуживанию, передвижению и нуждающихся в рациональном трудоустройстве (уменьшение объема трудовой деятельности, обучение и переобучение). Инвалидность II группы устанавливается больным Б.А. средней тяжести и тяжелым течением, с выраженными нарушениями функции дыхания и кровообращения (ДН II-III степени, сердечная недостаточность (СН) II А стадии,) с осложнениями обусловленными стероидной терапией (сахарный диабет и др.). В ряде случаев больные могут работать на дому с учетом профессиональных навыков. Инвалидность I группы устанавливается только при тяжелом течении Б.А., ДН III степени, СН II Б - III стадии, рефрактерности к лечению осложнений, с ограничением способности к самообслуживанию, передвижению и т.д.

Определение ограничения возможностей и трудоспособности

Критерии степени ограничения возможностей и трудоспособности. Для легкой степени характерны следующие признаки: непостоянная и постоянная бронхиальная астма легкой степени, нормоксемия в покое, гипоксемия при нагрузках, вентиляционные нарушения легких в пределах 20-30%, хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) – 0 – I - степени, применение β -антагонистов 2 раза в неделю с достаточным лечебным эффектом. Клинический прогноз в случае реабилитации и рационального трудоустройства благоприятный, 5-35% функциональных и структурных нарушений, 95-65% сохраненной трудоспособности с небольшими ограничениями физической и умственной нагрузки в повседневной жизни.

Для средней степени характерны следующие признаки: постоянная умеренная бронхиальная астма с обострениями от одного до частых приступов удушья в год в ночное и дневное время, одышка второй степени, гипоксемия при нагрузках,

умеренные или выраженные нарушения вентиляции легких в межприступном периоде, эмфизема легких, лечение недостаточно контролирует симптомы болезни. Клинический прогноз в случае реабилитации и рационального трудоустройства относительно благоприятный, 40-55% функциональных и структурных нарушений, 75-45% сохраненной трудоспособности с небольшими ограничениями физической и умственной нагрузки в повседневной жизни.

Для выраженной степени характерны следующие признаки: постоянно умеренная бронхиальная астма с частыми приступами удушья переходящими в астматическое состояние, одышка 3-4 степени (тяжелая), цианоз, гипоксемия в покое, умеренно-тяжелые нарушения вентиляции легких в периоде ремиссии, диффузная эмфизема, компенсированное-декомпенсированное легочное сердце, функциональное ЭКГ, ЭХОКГ- нарушение метаболизма, проводимости миокарда, правожелудочковая гипертрофия, тахикардия, аритмии, легочная артериальная гипертензия, ХДН II-III степени, сердечная недостаточность II-III функциональных классов (ФК) по НУНА, лечение кортикостероидами недостаточно контролирует симптомы болезни с побочным эффектом или с кортикостероидной резистентностью. Клинический прогноз неблагоприятный, 60-80% функциональных и структурных нарушений, 40-15% сохраненной трудоспособности с большими ограничениями в повседневной жизни-часто полулежачи и помощи другого человека.

Для тяжелой степени характерны следующие признаки: постоянная тяжелая бронхиальная астма с частыми приступами удушья переходящими в астматическое состояние, цианоз, одышка 4 степени (тяжелая), гипоксемия в покое, функциональное ЭКГ, ЭХОКГ- нарушение метаболизма миокарда, правожелудочковая гипертрофия, тахикардия, аритмии, легочная артериальная гипертензия, диффузная эмфизема легких, ХДН III степени, сердечная недостаточность III-IV ФК по НУНА, рефрактерный эффект на лечение, необходимость применения кислорода. Клинический прогноз неблагоприятный, 90-100% функциональных и структурных нарушений, 10-0% сохраненной трудоспособности с вынужденным положением полулежачи, уходом и помощью другого человека, с постоянным наблюдением.

Хроническое легочное сердце. Хроническое легочное сердце (ХЛС) – гипертрофия и дилатация правых отделов сердца в результате гипертензии в малом круге кровообращения развивающейся вследствие заболеваний бронхов и легких.

Этиология, патогенез. Главными причинами являются хронический обструктивный бронхит, обычная интерстициальная пневмония, эмфизема легких, бронхиальная астма, идиопатические заболевания легких, туберкулез органов дыхания, пневмокониозы, поражение легочных сосудов и др. Основным патогенетическим звеном ХЛС является гипертензия в малом круге кровообращения приводящая к гипертрофии правого желудочка с последующей декомпенсацией. В ряде случаев декомпенсация развивается в результате дистрофических процессов в миокарде обусловленных разными причинами. У истоков гипертензии в малом круге кровообращения лежит дыхательная недостаточность (ДН). В дальнейшем с возрастанием общего сосудистого сопротивления в легких в патогенезе имеют значение гиперкапния и ацидоз, нарушение метаболизма в легких, сосудистой архитектоники легких и т.д. Клинические признаки ХЛС зависят от стадии легочной гипертензии (ЛГ).

В I стадии (транзиторная) имеют место вентилиационные нарушения (умеренные или значительные) и повышение давления в легочном стволе при физической нагрузке.

Во II стадии (стабильная) наблюдаются одышка при физнагрузке, акроцианоз, акцент II тона над легочной артерией, гипертрофия правого желудочка, умеренная гипоксия, повышение давления в легочной артерии в покое и др.

В III стадии (стабильная с сердечной недостаточностью) имеют место диффузный цианоз, увеличение печени, отеки, дилатация правого желудочка, значительная гипоксемия, гиперкапния, повышение давления в легочном стволе в покое и др.

Для диагностики ХЛС используют неинвазивные методики: ЭКГ, спирографию, рентгенографию груди, реографию легочного ствола, эхокардиографию, радиоциркулографию, радионуклидную вептрикулографию и др., а также определение газов в артериальной крови.

Реабилитационные мероприятия. Для устранения гипоксии применяют кислородотерапию - увлажненный кислород 30-50% по 30-40 мин. через носовой катетер со скоростью 4-6 л/мин., периферические вазодилататоры-молсидомин, нитраты пролонгированного действия, антагонисты кальция, мочегонные, витамины, коррекцию реологических нарушений в легочной артерии - курантил, трентал, гепарин в малых дозах и т.д.

Медико-социальная экспертиза. Трудоспособность больных ХЛС зависит от стадии легоч-

ной гипертензии и степени дыхательной недостаточности.

При I стадии ЛГ и I степени ДН трудоспособность сохранена. Однако таким больным противопоказаны тяжелая физическая работа, неблагоприятные метеорологические условия и т.д. Молодым людям следует переобучиться на новую профессию.

При II стадии ЛГ и II степени ДН трудоспособность сохранена или ограничена. Противопоказаны физический труд средней тяжести, умственный труд с высоким нервно-психическим напряжением и речевой нагрузкой, длительным пребыванием на ногах. При ДН II степени трудоспособность чаще ограничена. Противопоказаны умственный труд средней степени. При III стадии ЛГ, III степени ДН и II Б – III стадии сердечной недостаточности (СН) трудоспособность утрачена.

Критерии инвалидности. Инвалидность III группы определяют больным с ДН I – II степени, СН II А стадии с ограничением способности к трудовой деятельности работающим в профессиях тяжелого или среднего физического, умственного труда. Больным доступен легкий физический труд – канцелярская работа и др. Инвалидность II группы определяют больным с ДН II-III степени и СН II стадии. В ряде случаев может быть рекомендован труд на дому (плетение, вязание и т.д.). Инвалидность I группы определяют больным с ДН III степени, СН IIБ – III стадии с ограниченными возможностями к самообслуживанию, передвижению и т.д.

Литература

1. Адо А.Д., Богова А.В., Бронхиальная астма. Сов.мед., 1977, 2,47-50.
2. Андреев В.Н., Профилактика наиболее распространенных заболеваний внутренних и других органов с учетом возрастных изменений и особенностей клинического течения. Кишинев, 2003, 18-26.
3. Арбатская Ю.Д. и соавт., Руководство по врачебно-трудовой экспертизе., том. 2, М.М., 1981.
4. Гембицкий Е., Алексеев В., Бронхиальная астма. Мед. газета, 1987, 53, 45.
5. Кокосов А.Н., Бронхиальная астма. Мед. газета, 1983, 143.
6. Коробов М.В., Помников В.Г., Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации. Санкт-Петербург, издательство Гипократ, 2005.
7. Чучалин А.Г., Бронхиальная астма. М.М., 1989, 250.
8. Чучалин А.Г., Бронхиальная астма. Мед. газета, 1992, 74.

9. Чучалин А.Г., Бронхиальная астма. Тер. архив, 2001, 8, 28-39.
10. Постановление Правительства Республики Молдова об определении ограничения возможностей и трудоспособности с приложениями № 1, 2, 3, 4, № 65 от 23 января 2013. Monitorul Oficial № 18-21, от 25 января 2013.
11. Goodacre S., Cohen J., Bradburn M., Gray A. et al., *Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): a double-blind, randomised controlled trial*. Lancet Respir Med. 2013 Jun; (4):293-300. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70070-5. Epub 2013, May 17.
12. Morman J.E., Person C.J., Zahran H.S., *Asthma attacks among persons with current asthma-United States, 2001-2010 MMWR Surveill Summ*. 2013 Nov. 22; 62 Suppl 3:93-8.
13. Saltykova I.V., Freidin M.B., Bragina E.lu., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P., [Association of polymorphism Rs6737848 in the Socs5 gene with bronchial asthma] Vesth Ross Akad Med Nauk. 2013; (7): 53-6. Russian.
14. Shao S.J., Quan C.F., Shao S.X., Zhou M., Jing H.J. et al. [Asthma at acute attack stage treated with „Shao's five needling therapy”: a multi-central randomized controlled study]. Zhongguo Zhen Jiu. 2013 Sep.; 33 (9): 774-8. Chinese.
15. Shimoda T., Obase Y., Kishikawa R., Iwanaga T., *Impact of inhaled corticosteroid treatment on 15-year longitudinal respiratory function changes in adult patients with bronchial Asthma*. Int Arch Allergy Immunol. 2013; 162 (4): 323-9. doi: 10.1159/000353910. Epub 2013, Oct. 25.
16. Stonham C., Use of exhaled nitric oxide in asthma care. Nurs Times. 2013 Oct 23; 109 (42): 2,24-5.
17. Zaripova T.N., Antipova I.I., Siniagina M.A., [A new approach to the treatment of patients presenting with bronchial asthma and concomitant allergic rhinitis]. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2013 Sep-Oct.; (5): 23-8. Russian.
18. Zhang X., Morrison-Carpenter T., Holt J.B., Callahan D.B., Trends in adult current asthma prevalence and contributing risk factors in the United States by state: 2000-2009. BMC Public Health. 2013 Dec. 10; 13:1156. doi: 10.1186/1471-2458-13-1156.

CARACTERISTICA TUBERCULOZEI PULMONARE CU REZISTENȚĂ MEDICAMENTOASĂ EXTINSĂ

Aurelia Ustian – conf. univ., dr. șt. med.,

Alina Malic – doctorand,

Nelea Cernenco – medic,

Valentina Vilc – asistent,

Stela Kulcițaia – conf. univ., dr. șt. med.,

Adriana Niguleanu – asistent, dr. șt. med.,

Carmina Paladi – medic, dr. șt. med.,

Evelina Lesnic – asistent, dr. șt. med.,

Catedra de pneumoftiziologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. +37369883302, evelinalesnic@yahoo.com

Rezumat

Apariția recentă a TB XDR, practic netratabilă reprezintă o nouă amenințare pentru controlul tuberculozei la nivel mondial. Scopul studiului a fost evaluarea caracteristicilor bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu rezistență medicamentoasă extinsă. S-a studiat un lot de 70 bolnavi de TB XDR aflați la tratament în Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie Chișinău în perioada 2006-2013. S-a estimat că genul masculin, vârsta adultului tânăr de până la 40 ani, statutul solitar civil, condiții de trai precare, consumul de alcool cronic și tabagismul constituie factori de risc generali cu pondere concludentă în dezvoltarea tuberculozei ($p < 0,001$), iar întreruperile în tratament, eșecul terapeutic favorizează dezvoltarea TB XDR. Rezistența extinsă s-a dezvoltat din caz nou în 42,9% bolnavi, iar din recidive în 57,1% cazuri. S-au vindecat 3,9%, au decedat 96,1%. Au decedat mai frecvent concludent bolnavii proveniți din recidive comparativ cu cei din caz nou ($p < 0,001$).

Cuvinte-cheie: tuberculoză pulmonară, rezistență medicamentoasă extinsă

Summary. Features of pulmonary tuberculosis with extensive drug resistance

The recent appearance of practically untreatable XDR-TB is a TB control great problem. The aim of the study was to evaluate the characteristics of pulmonary tuberculosis in patients with extensive drug resistance. It was assessed a group of 70 TB-XDR patients treated in the Municipal Hospital of Phthysiopneumology, Chisinau during 2006-2013. It was estimated that male gender, young adults up to age 40, civil solitary status, poor living conditions, chronic alcohol

consumption and smoking are general risk factors in the development of tuberculosis ($p < 0,001$) and treatment interruptions determine the development of XDR-TB. Extensive resistance was developed from the category of patients „new case” in 42.9% and 57.1% cases of relapse. It was estimated that only 3,9% cases were cured and 96,2% died. Death occurred more frequently in relapses cases compared with „new case” category.

Key words: pulmonary tuberculosis, extensive drug-resistance

Резюме. Характеристика легочного туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью

Появление в последнее время практически не поддающегося лечению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ) представляет собой реальную угрозу в борьбе с туберкулезом во всем мире. Целью исследования была оценка особенностей больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ). В ходе исследования были проанализированы данные 70 больных туберкулезом легких с ШЛУ, находившихся на лечении в Муниципальной Клинической Фтизиопульмонологической больнице, Кишинев в период с 2006 по 2013 год. Было выявлено, что мужской пол, возраст до 40 лет, социальный одинокий статус, плохие условия жизни, хроническое употребление алкоголя и курение достоверно являются общими факторами риска в развитии туберкулеза ($p < 0,001$), а перерыв в лечении, неэффективность лечения, повторные курсы лечения способствуют развитию ШЛУ ТБ. Широкая лекарственная устойчивость была выявлена во время лечения среди пациентов с впервые выявленным туберкулезом и рецидивом в 42,9% и 57,1% случаев, соответственно. В результате лечения выздоровели 3,9% больных, а летальный исход был в 96,2% случаев. Частота летального исхода среди случаев больных с рецидивом туберкулеза была достоверно выше по сравнению со случаями впервые выявленного туберкулеза ($p < 0,001$).

Ключевые слова: легочный туберкулез, широкая лекарственная устойчивость

Introducere. Tuberculoza pulmonară cu rezistență extinsă la medicamente (TB XDR) reprezintă o problemă globală de sănătate publică la momentul actual. OMS estimează că în anul 2013 aproximativ 480 000 de persoane au dezvoltat TB MDR, iar TB XDR a constiuit 9% din pacienții cu TB MDR [4, 5, 8].

TB XDR este definită ca rezistență la cel puțin două din preparatele antituberculoase de linia I-a (denumită ca multidrogrezistență (MDR TB) și la oricare preparat din grupul fluorochinolonei și cel puțin unul din cele trei preparate injectabile de linia a II-a (capreomicină, kanamicină, amicacină) [7]. Noțiunea de TB XDR a fost propusă în 2006 de Centrul de Control și Prevenirea Bolilor [1, 2] ulterior revizuită și introdusă în recomandări de către OMS [5].

Literatura de specialitate enumără următoarele cauze ale dezvoltării TB XDR: scheme terapeutice neadecvate, dozele insuficiente ale preparatelor antituberculoase, pierderea din supraveghere, identificarea tardivă a rezistenței la preparatele antituberculoase, ajustarea neadecvată a chimioterapiei antituberculoase, monitorizarea insuficientă a reacțiilor adverse, calitatea suboptimală a preparatelor antituberculoase, nerespectarea DOT și a altor măsuri de control al infecției tuberculoase [1, 2, 6, 7].

Rata joasă a succesului terapeutic și rata înaltă a letalității sunt condiționate de evoluția nefavorabilă a procesului în cazurile de TB-XDR în pofida administrării tratamentului conform schemelor accesibile. Costul tratamentului unui caz de TB XDR este de 483.000\$, fiind de 2 ori mai scump decât a unui pacient cu TB MDR. Preparatele noi antituberculoase: li-

nezolida, delamanida, bedaquilina crește eficacitatea terapeutică, astfel ridicând calitatea vieții și speranța de viață. Totuși numărul redus de studii clinice TB XDR întârzie gestionarea optimă a cazurilor și indicarea tratamentului adecvat [8].

Scopul studiului reprezintă evaluarea caracteristicilor bolnavilor de tuberculoză cu rezistență extinsă la preparatele antituberculoase.

Obiectivele. 1. aprecierea factorilor de risc de dezvoltare a TB XDR; 2. analiza etapelor de tratament a bolnavilor de TB XDR; 3. studierea eficacității tratamentului bolnavilor de TB XDR.

Material și metode. A fost realizat un studiu retrospectiv, descriptiv și selectiv a unui lot de 70 bolnavi cu TB-XDR internați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie în perioada anilor 2006-2013. Tratamentul pentru caz nou și recidivă până la aprecierea sensibilității micobacteriilor la preparatele antituberculoase a fost administrat conform schemelor standarde DOTS. La stabilirea spectrului de rezistență pacienții au fost incluși în schemele de tratament DOTS-Plus, ulterior la identificarea rezistenței extinse pacienții au administrat taratament conform schemelor individuale.

Rezultate. În studiu au predominat semnificativ bărbații - 54 ($77,1 \pm 5,01\%$) comparativ cu femeile - 16 ($22,9 \pm 5,02\%$) cazuri, ($p < 0,001$), cu un raport bărbați/femei= 3,4/1. Conform vârstei bolnavii s-au repartizat: 18-20 ani au avut 7 ($10,0 \pm 3,59\%$) bolnavi, 21-40 ani - 36 ($51,43 \pm 5,97\%$), 41-60 ani - 26 ($37,14 \pm 5,77\%$) bolnavi și peste 60 ani - un singur pacient ($1,4 \pm 1,42\%$). Contactul tuberculos, factor de risc primordial al tuberculozei s-a identificat la 34

(48,6±5,97%) bolnavi. S-a constatat că contactul în penitenciar s-a identificat la 15 (21,4 ± 4,90%) bolnavi, contactul familiar - 13 (18,6 ± 4,65%) bolnavi și contactul apropiat - 6 (8,6 ± 3,35%) bolnavi. Nivelul de trai, fiind corelat cu nivelul social a fost diferențiat în satisfăcător și nesatisfăcător (spații supraaglomerate, lipsa comodităților esențiale). Astfel un nivel de trai nesatisfăcător s-a determinat la 57 (81,4 ± 4,65%) bolnavi. La gazdă au domiciliat 12 (17,1 ± 4,51%) bolnavi, în cămin social - 10 (14,3 ± 4,18%) persoane și 8 (11,4 ± 3,80%) au fost fără loc de trai.

Statutul social a fost apreciat în conformitate cu relațiile matrimoniale. Astfel, că 19 (27,1 ± 5,32) bolnavi au fost celibatari, 12 (17,1 ± 4,51%) - căsătoriți, au trăit în concubinaj 15 (21,4 ± 4,90) persoane și 21 (30,0 ± 5,48) au fost divorțate, văduvi - 3 (4,29 ± 2,42) persoane. Deprinderile nocive, atât de extinse la populația autohtonă precum consumul habitual de alcool s-a apreciat la 61 (87,1 ± 4,0) bolnavi și tabagismul activ la 44 (62,9 ± 5,78) bolnavi.

Tabelul 1

Caracteristica bolnavilor de TB XDR

Caracteristicile	M ± m (%)	Valoarea P
Genul masculin	54 (77,1 ± 5,01%)	< 0,001
Vârsta < 40 ani	43 (61,43 ± 3,43)	< 0,001
Civil solitar	43 (61,43 ± 3,43)	< 0,001
Condiții trai nesatisfăcătoare	57 (81,4 ± 4,65)	< 0,001
Consumul cronic de alcool	61 (87,1 ± 4,0)	< 0,001
Tabagismul activ	44 (62,9 ± 5,78)	< 0,01
Comorbiditățile	40 (57,14 ± 3,91)	>0,05

Factorii medico-biologici, precum comorbiditățile cu o relevanță clinică asupra riscului dezvoltării tuberculozei au constituit: bolile aparatului gastrointestinal - 16 (22,9 ± 5,02%) pacienți, hepatita virală 6 (8,6 ± 3,35%), diabetul zaharat - la 8 (11,4 ± 3,80%), bolile cronice respiratorii nespecifice - la 6 (8,6 ± 3,35%), narcomania - la 4 (5,7 ± 2,77%) bolnavi (tabelul 1).

Evoluția cazului de tuberculoză până la instalarea rezistenței extinse a apreciat că din caz nou au provenit 30 (42,9 ± 5,91%) bolnavi, iar 40 (57,1 ± 5,92%) - din recidivă, inclusiv 32 (45,7 ± 5,95%) din prima recidivă și 8 (11,4 ± 3,80) - din a doua recidivă. S-a constatat că în primii 5 ani recidiva s-a dezvoltat la fiecare al doilea bolnav (38 (54,3 ± 5,95%) bolnavi). În retratament după „abandon” au fost incluși 19 (27,1 ± 5,32%) bolnavi, inclusiv după o singură întrerupere - 13 (18,57 ± 4,65%) pacienți și după mai multe întreruperi - 6 (8,51 ± 3,34%) bolnavi. Din cei 21 (30,0 ± 5,48%) bolnavi cu eșec terapeutic, 1 eșec au dezvoltat 19 (27,14 ± 5,31%) pacienți și 2 eșecuri 2 (2,9 ± 1,99%) bolnavi. Tratamentul TB-XDR s-a

realizat conform regimului DOTS Plus la 57 (81,4 ± 4,65%) bolnavi și conform schemei individualizate la 13 (18,6±4,65%) bolnavi. Rezultatele terapeutice au fost înregistrate: decese 50 (96,2 ± 2,67%) bolnavi, doar 2 (2,9 ± 1,99%) pacienți s-au vindecat (Tabelul 2).

Tabelul 2

Rezultatul terapeutic final al bolnavilor de TB XDR

Rezultatul	n	M ± m%	p< 0,001
Vindecat	2	3,9 ± 2,67	
Deces (total)	50	96,2 ± 2,67	
din caz nou	18	36,0 ± 6,79	
din recidivă	32	64,0 ± 6,79	

La momentul finalizării studiului 18 (25,7 ± 5,22%) bolnavi au continuat tratamentul antituberculos. Analiza cazurilor de deces a stabilit, că din caz nou au decedat 18 (36,0± 6,79%) pacienți, inclusiv în primii 5 ani de evoluție 12 (66,7 ± 11,11%) bolnavi și la mai mult de 5 ani de evoluție 6 (33,33 ± 11,11%) bolnavi. La pacienții cu TB-XDR evoluată din recidivă, decesul a survenit la 32 (64,0 ± 6,79%) cazuri, inclusiv în primii 5 ani au decedat 19 (59,4 ± 8,68%) pacienți, iar în următorii 6 ani 13 (40,62 ± 8,68%) bolnavi. Pacienții cu recidivă în anamneză au decedat mai frecvent și concludent comparativ cu cazurile noi (p<0,01). Testul chi-patrat pentru aprecierea gradientului de corespondență a determinat atingerea pragului înalt statistic (X² = 51,2; p< 0,001) între grupurile de rezultat final al tratamentului.

Discuții. Studiul efectuat a demonstrat că tratamentul neadecvat și incompleanța contribuie în mod direct la dezvoltarea rezistenței medicamentoase în special a celei extinse. Depistarea oportună a TB XDR actualmente este facilitată de progresele înregistrate în detectarea sensibilității la preparatele antituberculoase. În anii studiată pacienții nu au putut beneficia de un tratament precoce adecvat datorită absenței metodelor rapide de detecție a rezistenței medicamentoase. Actualmente metodele microbiologice contemporane (cultura pe mediile lichide, tehnicile molecular genetice (Xpert MTB/RIF) demonstrează o eficacitate înaltă în determinarea precoce a rezistenței medicamentoase. Aceasta permite ajustarea oportună a tratamentului la spectrul de sensibilitate în consecință reducând riscul decesului precoce. Rezultatele tratamentului bolnavilor de TB-XDR reflectă în mod direct situația serviciului ftiziopneumologic autohton.

Concluzii. Pacientul cu TB-XDR este persoană tânără, mai frecvent de gen masculin, având condiții nesatisfăcătoare de trai cu statut matrimonial de persoană solitară, cu deprinderi nocive (consum cronic de alcool, tabagism), cu contact tuberculos în anamneză și comorbidități.

TB XDR s-a dezvoltat statistic semnificativ mai frecvent din recidivele ale tuberculozei.

Rata înaltă a deceselor demonstrează ineficacitatea regimurilor terapeutice.

Implementarea pe scară largă a metodelor molecular - genetice rapide de detectare a rezistenței față de preparatele antituberculoase va facilita depistarea precoce a rezistenței, ceea ce va permite administrarea oportună a tratamentului corespunzător spectrului de sensibilitate.

Preparatele noi vor contribui la diminuarea riscului decesului și va îmbunătăți calitatea vieții acestor bolnavi.

Bibliografie

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs – worldwide in 2000–2004*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006; 55(11): 301–305.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Notice

to readers: revised definition of XDR-TB. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006; 55: 1176.

3. Confalonieri Marco, Rossella Cifaldi, Cinzia Longo, et al. *Epidemiology of Tuberculosis and the Rise of XDR-TB. Current Treatment Options in Infectious Diseases*. 2014, DOI 10.1007/s40506-014-0035z.

4. Günther G. *Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: current concepts and future challenges*. *Clin Med*. 2014;14:279–85.

5. Sotgiu G., Migliori G.B. *Facing multi-drug resistant tuberculosis*. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014. DOI:10.1016/j.

6. World Health Organization (WHO). *Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR.TB): recommendations for prevention and control*. *Weekly Epidemiol Record*. 2006; 81: 430-432.

7. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Eds.: World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014. WHO/HTM/TB/2014.11.

8. Global tuberculosis report. WHO. Geneva 27, Switzerland, 2014.

CAUZELE EVOLUȚIEI SEVERE A TUBERCULOZEI PULMONARE ÎN CONTEXTUL STRATEGIEI DOTS

Olga Caraiani – doctorand,

Catedra de pneumoftiziologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. +37369883302, caraianiolga@yahoo.com

Rezumat

Tuberculoza reprezintă o provocare pentru sănătatea publică în R. Moldova, cu o incidență pe care o situează pe locul al treilea printre țările cu cea mai mare povară a tuberculozei. În 2001 R. Moldova a adoptat strategia recomandată de OMS, numită DOTS (Directly Observed Treatment Short Course Chemotherapy), la baza căreia stă depistarea cazurilor noi prin microscopia sputei. Aceasta a favorizat depistarea tardivă a formelor severe, extinse de tuberculoză pulmonară cu evoluție cronică având un risc înalt al decesului precoce. **Material și metode.** A fost efectuat un studiu retrospectiv, selectiv și descriptiv a unui eșantion format din 254 pacienți (eșantionul de studiu - 129 pacienți cu tuberculoză pulmonară infiltrativă cu evoluție severă și eșantionul de control - 125 tuberculoză pulmonară infiltrativă cu evoluție favorabilă). **Rezultate.** A fost apreciat că vârsta tânără, reședința urbană, multitudinea și diversitatea factorilor sociali, contactul tuberculos, comorbiditățile și managementul cazului particular sistemului autohton de sănătate s-au constatat a fi cauze ale evoluției severe a tuberculozei pulmonare. **Concluzii.** Abordul complex al bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu multipli factori de risc necesită a fi efectuat corect și oportun, luând în considerație gravitatea situației epidemiologice a tuberculozei în R. Moldova.

Cuvinte-cheie: tuberculoza, pneumonie, factori de risc

Summary. Causes of severe evolution of pulmonary tuberculosis in actual condition of DOTS strategy

Tuberculosis is a big challenge for public health in the R. of Moldova, ranking on the third place among high TB burdened countries. In 2001 the R. of Moldova approved the WHO recommended strategy called DOTS (Directly Observed Treatment Short Course Chemotherapy), based on the detection of new cases through smear microscopy. This caused the late detection of severe, extensive forms of pulmonary tuberculosis, with chronic evolution and high risk of death. **Material and methods.** It was performed a retrospective, selective and descriptive study of a total number of 254 patients (study group 129 patients with pulmonary infiltrative tuberculosis with severe evolution and 125 patients with pulmonary infiltrative tuberculosis with favorable evolution). **Results.** It was established that young age, urban residency, multiple and diverse of social risk factors, tuberculous contact, comorbidities and specific case management were established as causes of severe evolution of pulmonary tuberculosis. **Conclusions.** Complex approach to patients with pulmonary

tuberculosis with multiple risk factors must be performed appropriately and early, considering the severity of the epidemiological situation in the R. of Moldova.

Key words: tuberculosis, pneumonia, risk factors

Резюме. Причины тяжелого течения туберкулеза легких в контексте стратегии DOTS

Туберкулез является проблемой для здоровья общества в Республике Молдова, которая занимает третье место среди стран с высоким туберкулезным бременем. В 2001 Молдова приняла стратегию, рекомендовано ВОЗ, под названием DOTS (Directly Observed Treatment Short Course Chemotherapy), которая основана на обнаружении новых случаев по микроскопии мокроты. Это привело к позднему выявлению тяжелых, обширных форм туберкулеза легких с хроническим течением, имеющий высокий риск преждевременной смертности. **Материал и методы.** Ретроспективное исследование проводилось на выборочной основе 254 пациентов (исследованная группа 129 пациентов с тяжелым инфильтративным туберкулезом легких и 125 пациентов с положительным течением инфильтративного туберкулеза легких). **Результаты.** Было установлено, что молодой возраст, проживание в городской местности, отягчающие социальные факторы, туберкулезный контакт, сопутствующие заболевания и менеджмент случая оказались причинами тяжелых форм туберкулеза легких. **Выводы.** Комплексный подход пациентов с легочным туберкулезом с множественными факторами риска должны быть выполнены правильно и своевременно, принимая к рассмотрению туберкулезной эпидемиологической ситуации в Молдове.

Ключевые слова: туберкулез, пневмония, факторы риска

Introducere. Tuberculoza reprezintă o provocare pentru Sistemul de Sănătate a oricărui stat și a fost declarată de către OMS urgență mondială în 1993 [3]. Conform raportului OMS actual o treime din populația mondială este infectată cu *M.tuberculosis*, anual înregistrându-se peste 9 milioane de cazuri noi de tuberculoză și 2 milioane de decese prin progresia tuberculozei. R. Moldova se situează pe locul 3 din cele 18 țări cu povară înaltă a TB din Regiunea Europeană [3]. Criza social-politică debutată în anul 1990 a determinat continua agravare a indicatorilor epidemiologici ai TB, cauzând valoarea maximă a incidenței în anul 2006 de 134 la 100.000 populație și o mortalitate de 19 la 100.000 populație. Acești indici manifestă o descreștere lentă, ca în anul 2013 să se înregistreze o incidență a tuberculozei de 110 la 100.000 populație și o mortalitate de 11 la 100.000 populație. În 2001 R. Moldova a adoptat strategia recomandată de OMS, numită DOTS (Directly Observed Treatment Short Course Chemotherapy). Programul Național de Control al Tuberculozei la baza căruia stă DOTS, este adoptat la fiecare 5 ani, are la bază 2 obiective: să atingă depistarea 70% din cazurile noi de tuberculoză pulmonară prin microscopia frotiului sputei și să vindece cel puțin 85% din cazurile noi de tuberculoză pulmonară. În pofida tuturor investițiilor financiare, măsurilor de optimizare a depistării bolnavilor de tuberculoză și instruirea personalului asistenței medicale primare, nici depistarea prin microscopia frotiului sputei și nici rata succesului terapeutic nu a atins obiectivele stabilite. Conform datelor raportate ponderea formelor de tuberculoză pulmonară bacilară în R. Moldova rămâne în platou fără modificări semnificative: 2007 – 44,1%, 2008 – 44,1%, 2009 – 39,5%, 2010 – 38,1%, 2011 – 37,4%, 2012 – 39,2%, deși se atestă a rată îngrijorător de mare a formelor de

tuberculoză pulmonară cu distrucții parenchimatose: 2007 – 43,7%, 2008 – 46,3%, 2009 40,1%, 2010 40,3%, 2011 – 38,0%, 2012 – 37,3%. Conform PCN - 123 diagnosticul TB se efectuează conform unui algoritm bine stabilit, ce include examenul sputei prin colorația Ziehl – Neelson și cultura cu testarea sensibilității la chimiopreparatele antituberculoase, radiografia toracică în două incidențe. Actualmente a fost inclusă testarea sensibilității la rifampicină prin intermediul testului Xpert-MTB/RIF [1]. În pofida unui algoritm de diagnostic bine prestabilit, modificările grupurilor cu risc sporit care necesită a fi investigate radiologic anual cauzează tergiversarea depistării tuberculozei, astfel condiționând dezvoltarea formelor severe, extinse, cronice cu evoluție rapid fatală. Însă, gravitatea majoră a bolnavilor cu forme severe ale tuberculozei constă în pericolul epidemiologic pe care aceștia îl expun asupra populației sănătoase în calitate de sursă de infecție tuberculoasă.

Scopul. Studiarea cauzelor evoluției severe a tuberculozei pulmonare infiltrative. **Obiective:** Studiarea particularităților sociale, economice, epidemiologice și de depistare a TB pulmonare infiltrative; Elucidarea cauzelor evoluției severe a tuberculozei pulmonare infiltrative.

Material și metode. A fost îndeplinit un studiu retrospectiv, selectiv și descriptiv a unui volum total de 254 bolnavi de tuberculoză pulmonară infiltrativă, în vârstă de 18 - 70 de ani, internați în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 01.01.2011-01.01.2013, distribuți în 2 eşantioane: **eşantionul de studiu** – 129 bolnavi de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu evoluție severă și **eşantionul de control** 125 bolnavi de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu evoluție favorabilă. Criteriile de includere în eşantionul de studiu: vârsta de > 18 ani;

tip pacient „caz nou” de tuberculoză pulmonară infiltrativă; înregistrat și tratat în cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 01.01.2011-01.01.2013, severitatea a fost apreciată conform criteriilor PSI, incluși în studiu fiind bolnavi din clasa IV-a (risc 27,9% pentru fatalitate în primele 30 de zile de spitalizare); **eșantion de control** 125 bolnavi de tuberculoză pulmonară infiltrativă de vârstă de > 18 ani; tratați în cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 01.01.2011-01.01.2013, incluși în clase inferioare (clasa < IV) conform criteriile PSI [1]. Pentru colectarea materialului primar a fost utilizată metoda extragerii informației din formularele medicale. Toate datele cercetărilor clinice de laborator, instrumentale și ale documentației medicale au fost incluse în fișa individuală de studiu. Au fost utilizate metodele de analiză: de comparație; de sinteză; determinarea veridicității; analiza discriminantă; Prelucrarea matematico-statistică a materialului a fost efectuată prin verificarea cantitativă și calitativă a materialului acumulat, mai apoi s-a procedat la repartizarea materialului în grupări simple și grupări complexe. Materialul prelucrat a fost tabelat, folosind tabele simple, de grup și combinate. Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului s-a efectuat computerizat utilizând aplicațiile programelor Microsoft Excel XP și Statistica 10.0.

Rezultate și discuții. Aspectele socio-demografice, economice și epidemiologice. Conform distribuției bolnavilor în funcție de sex, am constatat o predominare semnificativă a bărbaților comparativ cu femeile în fiecare eșantion (97 (75,19 ± 3,80%) și 32 (24,80 ± 3,80%) femei în eșantionul de studiu și 96 (76,80 ± 3,77%) și 29 (23,20 ± 3,77%) femei în eșantionul de control, $p < 0,0001$). Iar, distribuția cazurilor de tuberculoză, în funcție de sexul pacienților, a fost practic similară în eșantioanele studiate.

După locul de trai, am remarcat o repartitie similară a bolnavilor originari din mediul rural și a bolnavilor originari din mediul urban în ambele eșantioane. Respectiv, din mediul rural au provenit 77

(59,69±4,31%) cazuri în eșantionul de studiu și 70 (56,00±4,44%) cazuri în eșantionul de control, iar din mediul urban au provenit 52 (40,31±4,31%) cazuri în eșantionul de studiu și 55 (44,00±4,44%) cazuri în eșantionul de control ($p > 0,05$).

De menționat faptul că de tuberculoză se îmbolnăvesc în special păturile social vulnerabile. Astfel, numărul persoanelor neangajate în câmpul de muncă a fost majoritar în ambele eșantioane, dar la prelucrarea statistică comparativă am constatat că neangajații au predominat semnificativ ($p < 0,05$) în eșantionul de studiu (109 (84,49±3,18%) cazuri comparativ cu 116 (92,80±2,31%) cazuri în eșantionul de control). Această constatare denotă inaccesibilitatea serviciilor de asistență medicală din cauza lipsei poliței de asigurare obligatorie a persoanelor neangajate.

Stabilirea ocupației de bază permite identificarea păturii sociale. Printre bolnavii incluși în cercetare am constatat că fiecare al doilea din ambele eșantioane presta munci necalificate. Analizând statistic, am remarcat că numărul persoanelor care au prestat munci necalificate a predominat în eșantionul de control în 69 (55,20±4,44%) cazuri, iar persoanele care au prestat munci calificate au predominat în eșantionul de studiu în 34 (26,35±3,87%) cazuri, atingând același prag al semnificației statistice ($p < 0,05$). De menționat că 14 (12,12±2,91%) cazuri din eșantionul de control comparativ cu 1 (0,77±0,77%) caz din eșantionul de studiu ($p < 0,001$) s-au înregistrat ca șomeri la oficiul forței de muncă, fapt ce le-a permis accesul la serviciile de asistență socială, datele sunt prezentate în tabelul 1.

Nivelul educațional, indicator al culturii generale, a fost stabilit conform studiilor absolvite. Studiile primare includ 4 clase finisate, studiile medii incomplete - studiile gimnaziale (5-9 clase), studiile medii liceale - 10-12 ani de școală, aici fiind integrați și bolnavii cu studii medii de specialitate și studiile superioare absolvite cu diplomă de licență. Deși, majoritatea bolnavilor investigați dețin studii medii de cultură generală, acestea au predominat semnificativ în eșantionul

Tabelul I

Repartiția cazurilor conform ocupației de bază

Indicator	Eșantion de studiu n = 129		Eșantion de control n = 125		P
	n	M ± m (%)	n	M ± m (%)	
Agricultor	23	17,82±3,37	13	10,40±2,73	>0,05
Funcționar	4	3,10±1,52	3	2,40±1,36	>0,05
Muncitor calificat	34	26,35±3,87	11	8,80±2,53	<0,05
Muncitor necalificat	54	41,86±4,34	69	55,20±4,44	<0,05
Pensionar	6	4,65±1,85	12	9,60±2,63	<0,05
Invalid	7	5,42±1,99	6	4,80±1,91	>0,05
Student	1	0,77±0,77	4	3,20±1,57	>0,05
Somer	1	0,77±0,77	14	12,12±2,91	<0,001

de control. 58 (44,96±4,38%) bolnavi comparativ cu 84 (67,20±4,19%) bolnavi din eșantionul de studiu, p<0,001). Numărul persoanelor cu studii primare și gimnaziale a fost majoritar în eșantionul de studiu, deși nu au atins pragul de semnificație statistică, datele sunt prezentate în tabelul 2.

Statutul economic afectează direct nivelul de trai, fiind clasificat satisfăcător, în cazul în care dispune de domiciliu stabil, sistem centralizat de energie termică și nesatisfăcător – lipsa domiciliului stabil, supraaglomerarea încăperilor de locuit, bucatărie comună pentru mai multe familii, locuință umedă, întunecoasă. Starea materială a pacienților a fost constatată ca nesatisfăcătoare preponderent în eșantionul de studiu, 79 (61,24±4,29%) bolnavi și 50 (40,00±4,38%) bolnavi în eșantionul de control. Bolnavii cu condiții satisfăcătoare de trai au predominat în eșantionul de control, 75 (60,00±4,38%) comparativ cu doar 50 (38,76±4,29%) în eșantionul de studiu. Persoanele fără un loc de trai, expun o problemă majoră ce le-ar permite accesul la servicii medicale primare și specializate. Prezența lor doar în eșantionul de studiu (12 (9,30±2,55%) cazuri) demonstrează starea precară a fiecărui al zecelea bolnav de tuberculoză severă.

Referitor la apartenența la anumite grupuri de risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză, am observat că migranții în 44 (34,10±4,17%) cazuri au constituit a treia parte a eșantionului de studiu. Aceștia au predominat semnificativ în eșantionul de studiu, 44 (34,10±4,17%) bolnavi comparativ cu 18 (14,40±3,14%) bolnavi în eșantionul de control, (p<0,001). Deci, migranții sunt mai expuși evoluției severe a tuberculozei, deoarece se confruntă cu problema depistării tardive a tuberculozei, lipsa asigurării medicale și cu probleme financiare.

Fumatul, care este o deprindere nocivă foar-

te răspândită printre bolnavii de tuberculoză, a fost constat în egală măsură la persoanele investigate pe ambele eșantioane (87 (67,44±4,12%) în eșantionul de studiu și 80 (64,00±4,29%) în eșantionul de control). Persoanele eliberate din instituțiile penitenciare au fost constatate într-o proporție aproximativ similară în ambele eșantioane (7 (5,42±1,99%) și 4 (3,20±1,57%). Prezența lor în eșantioane denotă o situație gravă, deoarece foștii deținuți se confruntă cu bariere în reintegrare socială, familiară și de angajare în câmpul muncii, iar tuberculoza poate evolua sever din diferite motive. Consumatorii cronici de alcool au predominat în eșantionul de studiu (60 (46,53±3,28%) și 18 (14,40±3,14%), p<0,001).

Referitor la statutul matrimonial, am constat predominarea statistic semnificativă a persoanelor căsătorite în eșantionul de control 90 (72,00±4,01%) bolnavi comparativ cu 68 (52,71±4,39%) bolnavi în eșantionul de studiu, p<0,05. Persoanele solitare, precum cele celibatate și divorțate, au predominat în eșantionul de studiu: celibatate 38 (29,45±4,01%) cazuri comparativ cu 14 (11,20±2,82%) cazuri în eșantionul de control, p<0,001 și respectiv, divorțate 18 (13,95±3,05%) cazuri în eșantionul de studiu comparativ cu 5 (4,00±1,75%) cazuri în eșantionul de control, p<0,05. Deci, solitudinea se manifestă ca particularitate a bolnavilor cu tuberculoză severă, evoluția nefavorabilă a bolii poate fi explicată prin absența suportului familiei în asigurarea accesului la serviciile medicale, datele sunt prezentate în tabelul 3.

Factorul de risc epidemiologic major de îmbolnăvire de tuberculoză reprezintă contactul tuberculos. S-a stabilit că o treime din bolnavii eșantionului de studiu, 43 (33,33±4,15%), a fost în contact cu sursa de infecție tuberculoasă, 33 (25,58±3,84%) pacienți au provenit din focar epidemic de TB și 53

Tabelul 2

Repartiția cazurilor în funcție de nivelul educațional

Nivelul educațional	Eșantion de studiu n = 129		Eșantion de control n =125		P
	n	M ± m (%)	n	M ± m (%)	
Studii primare	31	24,03±3,76	8	6,40±2,18	>0,05
Studii gimnaziale	40	31,00±4,07	30	24,00±3,82	>0,05
Studii medii generale	58	44,96±4,38	84	67,20±4,19	<0,001
Studii superioare	4	3,10±1,52	3	2,40±1,36	>0,05

Tabelul 3

Repartiția cazurilor în funcție de statutul civil

Statutul civil	Eșantion de studiu n = 129		Eșantion de control n= 125		P
	n	M ± m (%)	n	M ± m (%)	
Căsătorit/văduv	68	52,71±4,39	90	72,00±4,01	<0,05
Celibatar	38	29,45±4,01	14	11,20±2,82	<0,001
Văduv	5	3,87±1,69	6	4,80±1,91	>0,05
Divorțat	18	13,95±3,05	5	4,00±1,75	<0,05

(41,08±4,33%) pacienți au avut în anturajul lor copii. În eşantionul de control doar 26 (20,80±3,63%) pacienți au avut contact tuberculos, 13 (10,40±2,73%) au provenit din focar de TB și 47 (37,60±4,33%) au avut în anturajul lor copii. Un criteriu important privind gravitatea a focarului epidemic este prezența copiilor în anturajul bolnavului. Deci, focarele epidemice de gradul I (criteriu de spitalizare a bolnavului de tuberculoză) au reprezentat preponderent bolnavii eşantionului de studiu 53(41,08±4,33%) cazuri, deși nu a atins pragul de semnificație statistică.

Particularitățile de depistare, erori de diagnostic prezumptiv și comorbiditățile bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu evoluție severă.

Componenta esențială a strategiei DOTS reprezintă depistarea cazurilor de tuberculoză prin examenul microscopic al sputei, adică depistarea pasivă a pacientului simptomatic. S-a constatat o rată înaltă de utilizare a căii pasive în ambele eşantioane. Astfel, medicul de familie a depistat bolnavii în proporție similară în ambele eşantioane, în 95 (73,64±3,87%) cazuri în eşantionul de studiu și 95 (76,00±3,82%) cazuri în eşantionul de control. Specialistul pneumoftiziolog a depistat pe cale pasivă mai mulți bolnavi în eşantionul de studiu (13 (10,07±2,65%) și 6 (4,80±1,91%) în eşantionul de control), probabil datorită diagnosticului diferențial, însă fără a atinge pragul de semnificație statistică.

S-a constatat o rată mică a bolnavilor depistați pe cale activă în ambele eşantioane, 21 (16,27±3,25%) cazuri în eşantionul de studiu și 24 (19,20±3,52%) cazuri în eşantionul de control. Această constatare denotă o activitate redusă a asistenței medicale primare în cadrul grupurilor de risc, dar și inaccesibilitatea metodelor de screening pentru majoritatea populației social defavorizate.

Evaluând latența depistării cazurilor investigate, am constatat că majoritatea bolnavilor din ambele eşantioane au fost depistați la mai mult de 4 săptămâni de la apariția primelor semne de îmbolnăvire 110 (85,27±3,12%) bolnavi în eşantionul de studiu și 92 (73,60±3,94%) bolnavi în eşantionul de control, $p < 0,05$. Totuși, în proporție mai mică, însă statistic concludent, bolnavii eşantionului de control au fost depistați mai frecvent la stadiul precoce (până

la 1 lună de evoluție) 33 (26,40±3,94%) bolnavi și 19 (14,72±3,12%) bolnavi în eşantionul de studiu, $p < 0,05$.

Repartizând pacienții conform erorilor de diagnostic comise înaintea stabilirii diagnosticului de tuberculoză, am constatat că fiecare al doilea bolnav de tuberculoză pulmonară a fost diagnosticat eronat. Diagnosticul eronat a predominat în eşantionul de control, 52 (40,31±4,31%) bolnavi comparativ cu 65 (52,00±4,46%) bolnavi în eşantionul de studiu, fără a atinge pragul de semnificație statistică, datele sunt prezentate în tabelul 4.

Diagnosticul eronat a fost constatat mai frecvent în eşantionul bolnavilor cu evoluție favorabilă, din cauza afectării limitate a parenchimului pulmonar, ceea ce condiționează intensitatea redusă a simptomatologiei evocatoare. Bolnavii cu suspjecție de cancer bronho-pulmonar, din cauza hemoptiziilor repetate și a examenului radiologic necaracteristic pentru patologia specifică au predominat în eşantionul de studiu, 14 (26,92±6,15%) cazuri comparativ cu 4 (6,15±2,98%) cazuri în eşantionul de control, cu $p < 0,001$. Bolnavii diagnosticați eronat cu pleurezie de orice altă geneză, decât cea tuberculoasă, au predominat în eşantionul de studiu, 3(5,76±3,23%) cazuri comparativ cu 1 (1,53±1,52%) caz în eşantionul de control, însă numărul mic de cazuri nu permite generalizarea acestei constatări. Diagnosticul de pneumonie comunitară a fost stabilit la fiecare al treilea bolnav diagnosticat eronat în ambele eşantioane. În eşantionul de studiu. 17 (32,69±6,50%) cazuri și în eşantionul de control 20 (30,76±5,72%) cazuri. Această eroare de diagnostic a fost condiționată de argumentarea antibioterapiei nespecifice de diagnostic diferențial. Bronșita cronică a predominat în eşantionul de control, 40 (61,53±6,03%) comparativ cu 19 (36,53±6,67%) cazuri în eşantionul de studiu, $p < 0,01$ și a fost stabilită la bolnavii fumători înveterați ca o consecință a tabagismului activ. Generalizând datele tabelului anterior, concluzionăm că orice patologie respiratorie (de orice geneză) necesită a fi diferențiată de tuberculoza pulmonară.

În cadrul studiului clinic am stabilit ponderea comorbidităților cu impact asupra riscului de dezvoltare a tuberculozei în eşantioanele de bolnavii investigați.

Tabelul 4

Erorile de prediagnostic prezumptiv clinic

Diagnostice prezumptiv	Eşantion de studiu N = 52		Eşantion de control N = 65		P
	n	M ± m (%)	n	M ± m (%)	
Bronșită cronică	19	36,53±6,67	40	61,53±6,03	<0,01
Pneumonie	17	32,69±6,50	20	30,76±5,72	>0,05
Suspecție de cancer pulmonar	14	26,92±6,15	4	6,15±2,98	<0,001
Pleurezie	3	5,76±3,23	1	1,53±1,52	<0,05

Tabelul 5

Bolile asociate tuberculozei pulmonare

Semne clinice	Eșantion de studiu n=93		Eșantion de control n = 55		P
	n	M ± m (%)	n	M ± m (%)	
BCRN	19	20,43±4,18	21	38,18±6,55	< 0,05
BAGI	17	18,28±4,00	18	32,72±6,32	< 0,05
Boli hepatice	9	9,67±3,06	5	9,09±3,87	>0,05
Boli renale cronice	4	4,30±2,10	0	0	>0,05
Diabet zaharat	4	4,30±2,10	8	14,54±4,75	>0,05
B 20	5	5,37±2,33	3	5,45±3,06	>0,05
Boli cardiovasculare	9	9,67±3,06	0	0	< 0,05
Alcoolism cronic	24	25,00±4,41	0	0	< 0,001
Boli psihice	2	2,15±1,50	0	0	>0,05

Notă: bolile AGI – bolile aparatului gastrointestinal; BCRN – bolile cronice respiratorii nespecifice.

În calitate de factori de risc medico-biologici ai evoluției severe s-au constatat: sindromul imunodeficienței dobândite prin infecția HIV, imunodeficiența secundară patologiilor neoplazice, bolile cronice respiratorii nespecifice, patologiile ale aparatului gastrointestinal, patologiile infecțioase cronice hepatice, diabetul zaharat (tip I/II), bolile renale cronice, patologiile sistemului nervos central, alcoolismul cronic.

Bolnavilor cu comorbidități a predominat în eșantionul de studiu, 93 (72,09±3,94%) cazuri comparativ cu 55 (44,00±4,44%) cazuri în eșantionul de control, $p < 0,001$.

În ordine descrescândă, am constatat că, bolile cronice respiratorii nespecifice au predominat în eșantionul de control, 21 (38,18±6,55%) cazuri comparativ cu 19 (20,43±4,18%) cazuri în eșantionul de studiu, $p < 0,05$. La același grad de concludență au predominat și bolile aparatului gastrointestinal (ulcerul gastroduodenal, gastrita, enterocolitele), 18 (32,72±6,32%) bolnavi în eșantionul de studiu, comparativ cu 17 (18,28±4,00%) bolnavi în eșantionul de control. Bolile cardiovasculare au fost diagnosticate doar în eșantionul de studiu, 9 (9,67±3,06%) bolnavi. Îngrijorător de mare este ponderea bolnavilor diagnosticați cu alcoolism cronic, 24 (25,00±4,41%) cazuri în eșantionul de studiu, datele sunt prezentate în tabelul 5.

Sinteza rezumativă a particularităților generale, a caracteristicilor sociale, economice și epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu evoluție severă a demonstrat că sexul masculin și vârsta tânără reprezintă factori biologici predominanți. Statutul economic precar, de persoană neangajată în câmpul muncii predomină la acești bolnavi. Stabilind ocupațiile de bază ale persoanelor investigate, am constatat că muncile necalificate sunt frecvent prestate de bol-

navii cu tuberculoză severă, iar nivelul de instruire al acestor bolnavi a inclus în studiile primare și medii incomplete. Statutul civil de persoană celibatară și divorțată s-a evidențiat la bolnavii aceluiși eșantion. Iar deprinderile nocive, precum consumul frecvent sau cronic de alcool și apartenența la grupul migranților a predominat la bolnavii cu evoluție severă. Indicatorii enumerați contribuie la deteriorarea condițiilor de trai, constatate nesatisfăcătoare la majoritatea bolnavilor.

Particularităților epidemiologice au evidențiat gravitatea cazurilor din eșantionul de studiu manifestată prin crearea focarului epidemic de gradul I, apartenența la focarul epidemic și contactul cu o sursă binecunoscută de infecție tuberculoasă.

Concluzii. Studiul aspectelor comparative ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă de diferită evoluție a stabilit că vârsta comparativ mai tânără, contactul tuberculos, deprinderile nocive, apartenența la grupurile social-epidemice cu risc major, tergiversarea depistării, erorile de diagnostic, comorbiditățile au fost cauzele evoluției severe a tuberculozei pulmonare.

Abordul complex al pacienților cu tuberculoză pulmonară infiltrativă pulmonară, necesită a fi individualizat conform criteriilor de diferențiere, luând în considerație gravitatea situației epidemiologice a tuberculozei în R. Moldova.

Bibliografie

1. Protocol Clinic Național - 3 Pneumonia Comunitară la Adult. Chișinău, 2014, 43 p.
2. Protocol Clinic Național - 123 Tuberculoza la Adult. Chișinău, 2014, 24 p.
3. Global tuberculosis report. WHO. Geneva 27, Switzerland, 2014.

REAȚIILE DE ADAPTARE NESPECIFICE GENERALE ALE BOLNAVILOR DE TUBERCULOZĂ PULMONARĂ SUB INFLUENȚA PREPARATULUI IMUNOMODULATOR *BIO*R SAU EXTRACTUL DE ELEUTEROCOC

Olga Calenda – cercet. șt., competitor,

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

tel. +37379075900, olga.calenda@yahoo.com

Rezumat

Tuberculoza este o boală multifactorială, a cărei evoluție și răspuns la tratament este determinat de interacțiunea între genotipul *M. tuberculosis* și genotipul uman. Tratamentul imunologic are loc privilegiat în cadrul tratamentului patogenetic al tuberculozei. Preparatul BioR obținut în baza biomasei cianobacteriei *Spirulina platensis* manifestă acțiune anti-oxidantă, stabilizatoare a membranelor celulare și acțiune imunomodulatoare. Extractul de Eleuterococ crește rezistența organismului, târziu debutul fazei de epuizare a organismului consecutiv sindromului de stres. **Scopul** cercetării a constat în analiza comparativă a reacțiilor de adaptare nespecifice generale (RANG) la bolnavii cu tuberculoză pulmonară sub acțiunea preparatului imunomodulator autohton BioR versus extractului de Eleuterococ. **Material și metode:** au fost analizate reacțiile adaptative unui număr total de 113 bolnavi, internați în subdiviziunile clinice ale IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” conform programului antistres. **Rezultate:** Ambele preparate manifestă o eficiență similară asupra structurii, nivelurilor și dinamicii RANG, deși nu se poate aprecia un efect mai evident a preparatului BioR comparativ cu ale extractului de Eleuterococ la bolnavii de tuberculoză pulmonară. **Concluzii:** Asocierea preparatelor adaptogene BioR și extractul de Eleuterococ la tratamentul anti-TBC amplifică eficacitatea tratamentului, fapt demonstrat prin normalizarea structurii RANG. Ambele preparate pot fi recomandate pentru a fi incluse în schema de tratament antituberculos cu scopul asigurării unei eficacități optime.

Cuvinte-cheie: tuberculoza, stres, reacții de adaptare, BioR, Eleuterococ

Summary. General non-specific adaptive reactions in pulmonary tuberculosis patients under the influence of immunomodulator drug BioR or Eleutherococcus extract

Tuberculosis is a multifactorial disease, with the evolution and response to treatment being determined by the interaction between the genotype of *M. tuberculosis* and the human genotype. Immunological treatment is an important pathogenetic treatment of tuberculosis. BioR medicine obtained from the biomass of *Spirulina platensis* exhibits an anti-oxidant activity, and immunomodulator activity. Eleutherococcus extract increases the body's resistance, diminishing the level of the body stress syndrome. The aim of the research was the comparative analysis of general nonspecific adaptation reactions (RANG) in patients with pulmonary tuberculosis treated with immunomodulator drug BioR versus Eleutherococcus extract. **Material and methods:** adaptive reactions were analyzed in a total number of 113 patients hospitalized in clinical subdivisions of IMSP Institute of Pneumophysiology „Chiril Draganiuc”. **Results:** Both drugs showed a similar efficiency on the structure and dynamics RANG levels, although it can not be appreciated if the drug BioR is more efficient as Eleutherococ extract in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis. **Conclusions:** The combination of adaptogenic drugs: Eleutherococcus extract and BioR with anti-TB treatment enhances its efficacy demonstrated by normalizing of the structure RANG. Both drugs can be recommended for inclusion as immune modulators in the anti-TB treatment with the aim to ensure an optimum effectiveness.

Key words: tuberculosis, stress, adaptive reactions, BioR, Eleutherococcus

Резюме. Общие неспецифические адаптивные реакции у больных туберкулезом легких под влиянием иммуномодулирующего препарата BioR или экстракта Элеутерококка

Туберкулез является многофакторным заболеванием, эволюция которого и ответ на лечение определяется взаимодействием между генотипом *M. tuberculosis* и человеческим генотипом. Иммунологическое лечение имеет привилегированное место в патогенетической терапии туберкулеза. BioR полученный из биомассы спирулина является антиоксидантом и иммуномодулятором. Экстракт Элеутерококка увеличивает сопротивляемость организма и предотвращает наступления фазы истощения организма из-за стресса. **Целью** исследования был сравнительный анализ общих неспецифических адаптационных реакций у больных туберкулезом легких под действием иммуномодулирующего препарата BIOR и экстракта Элеутерококка. **Материал и методы:** адаптивные реакции были проанализированы у 113 пациентов, госпитализированных в клинических подразделениях Института Пневмофизиологии „Кирилл Драганюк”. **Результаты:** Оба препарата демонстрируют аналогичную эффективность на уровне структуры и динамики адаптивных реакций. **Выводы:** комбинация адаптогенных препаратов BioR или экстракта Элеутерококка к противотуберкулезному лечению увеличивает эффективность терапии, что было продемонстрировано нормализацией структуры адаптивных реакций. Оба препарата

могут быть рекомендованы для включения в схему лечения туберкулеза в целях обеспечения оптимальной эффективности.

Ключевые слова: туберкулез, стресс, адаптивные реакции, BioR, Элеутерококк

Introducere

Tuberculoza este o boală multifactorială, a cărei evoluție și răspuns la tratament este determinat de interacțiunea între genotipul *M. tuberculosis* și genotipul uman [6]. Imunitatea mediată celular, numită hipersensibilitatea întârziată este baza răspunsului imun în infecția tuberculoasă și determină particularitățile patogenezei, tabloului clinic și evoluției tuberculozei [7]. S-a constatat că evoluția acut progresivă a tuberculozei, cu distrucții parenchimatose extinse și multiple focare de diseminare, au rezultate nesatisfăcătoare ale tratamentului antituberculos și în majoritatea cazurilor sunt determinate de perturbările sistemului imun [6]. Tratamentul antituberculos standard, scade intoxicația endogenă și ameliorează starea clinică a bolnavului [2]. Totuși în 2-20% din cazurile de tuberculoză, tulburările imune persistente nu stopează evoluția progresivă a tuberculozei, iar agravarea deficitului imun pe parcursul tratamentului, condiționează creșterea duratei lui, expunând bolnavul unui risc înalt pentru decesul precoce [4].

Multiple studii au demonstrat, că asocierea terapiei imunocorectoare la tratamentul antituberculos contribuie la reducerea nivelului intoxicației endogene, de asemenea reduce frecvența și intensitatea reacțiilor adverse și asigură o rată mai înaltă a succesului terapeutic [1]. S-a determinat că afectarea structurală și funcțională a sistemului limfatic este responsabilă de instalarea insuficienței poliorganice în formele de tuberculoză avansată, prin scăderea funcției de drenare limfatică ca consecință a sedimentării proteinelor cu masă moleculară mare și a fragmentelor celulare. Tehnicile de ameliorare a microcirculației limfatice care accelerează schimbul lichidului dintre capilare și interstițiu favorizează diluția endotoxinelor tisulare și accelerează eliminarea toxinelor prin sistemul limfatic. Rezultatele evaluării intoxicației endogene și a statutului rezistenței nespecifice bolnavilor care au efectuat tratament patogenetic asociat tratamentului antituberculos, precum: plasmafereza, hemolimfosorbția, tehnicile medicinei cuantice, oxigenarea și fotomodificarea extracorporală a sângelui și enterosorbția, a determinat reducerea severității intoxicației endogene și ameliorarea rezultatului terapeutic [8]. S-a demonstrat că metodele tratamentului patogenetic determină reducerea valorilor crescute ale fracțiilor leucocitare, reduce severitatea perturbărilor indicatorii matematici ai intoxicației, normalizează populația totală limfocitară, normalizează raportul subpopulațiilor limfocitare, reduce nivelul crescut al

complexelor imune circulante în ser, majorează indicii de fagocitoză, fenomene care prin complexitatea lor asigură șansa succesului terapeutic [1].

Tratamentul imunologic are loc privilegiat în cadrul tratamentului patogenetic al tuberculozei prin introducerea individualizată a preparatelor imunomodulatoare cu acțiune adaptogenă, antioxidantă, imunoregulatorie și de dezintoxicare [2]. Acestea normalizează rezistența celulară, umorală și nespecifică, perturbate consecutiv infecției cu *M. tuberculosis* și secundar tratamentului antituberculos, asigurând o îmbunătățire a ratei succesului terapeutic. În decursul ultimului deceniu în Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al Academiei de Științe a Moldovei a fost elaborată biotehnologia obținerii preparatului BioR în baza biomasei cianobacteriei *Spirulina platensis* [2]. Iar în cadrul laboratorului de Imunologie și Alergologie al IMSP IFP „Chiril Draganiuc” a fost evaluată activitatea lui imunocorectoare „in vitro” în concordanță cu aspectele clinice și paraclinice ale pacienților investigați. Partea activă a preparatului BioR este formată dintr-un complex de aminoacizi în stare liberă și în componența oligopeptidelor din care 78% sunt aminoacizii activi-glicina, valina, alanina, acidul glutamic, acidul asparagic, arginina, serina și treonina, triptofanul, cisteina, acidul gama aminobutiric. Acești aminoacizi, asociați polizaharidelor, macro- și microelementelor (Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr) manifestă acțiune antioxidantă, stabilizatoare a membranelor celulare și acțiune imunomodulatoare. Preparatul imunocorrector BioR este distribuit în capsule 5 mg, posedă acțiune antioxidantă datorită normalizării metabolismului glutationului (stimularea sintezei enzimelor ciclului glutationic: glutationreductazei, glutationperoxidazei, glutation-S-transferazei), asigură menținerea echilibrului dintre sistemul de oxidare peroxidică a lipidelor și sistemul antioxidant (reduce radicalii liberi ai oxigenului, conjugatelor dienice, dialdehidei malonice și crește activitatea antioxidantă a enzimelor superoxid dismutazei, catalazei, tocoferolului, enzimelor glutationice), normalizează schimbul energetic, stimulează procesele de regenerare a țesuturilor, ameliorează imunitatea celulară și umorală [2].

Plantele medicinale sunt utilizate pe larg în tratamentul afecțiunilor aparatului respirator. Atestăm abordarea uniltarală a aspectului științific al fitoterapiei, precum afecțiunea plantelor, nefiind studiate acțiunea preparatelor fitoterapeutice asupra agentului. Asocierea adaptogenilor la tratamentul antituberculos precum tinctura de lămâiță contribuie la ameliorarea func-

ției imunitare, deși se cunoaște că eficacitatea tincturii de lămâiță ca imunocorector este scăzută. Extractul de Eleuterococ (EE) crește rezistența organismului, tergiversând debutul fazei de epuizare a organismului consecutiv sindromului de stres. Aceasta duce la stabilizarea schimbului energetic și a funcțiilor regulatorii vitale ale organismului. Ca consecință celor anterior expuse, demonstrăm importanța precauției unor noi agenți terapeutici cu activitate adaptogenă și imunocorectoare, pentru ameliorarea modificărilor răspunsului în infecția tuberculoasă și boala activă.

Scopul cercetării a constat în analiza comparativă a reacțiilor de adaptare nespecifice generale (RANG) la bolnavii cu tuberculoză pulmonară sub acțiunea preparatului imunomodulator autohton BioR versus a extractului de Eleuterococ.

Material și metode: Design-ul studiului a constat în analiza unui număr total de 113, internați în subdiviziunile clinice ale IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”. Înaintea tratamentului, persoanelor incluse în studiu li s-au efectuat evaluarea scorului RANG conform programului antistres:

Grupul 1 - 30 bolnavi tratați cu preparate anti-TBC și preparatul BioR (anti-TBC+BioR);

Grupul 2 - 30 bolnavi tratați cu preparate anti-TBC și extractul de Eleuterococ (anti-TBC+EE);

Grupul 30 bolnavi tratați cu preparate anti-TBC (anti-TBC);

Grupul 23 bolnavi tratați cu preparate anti-TBC și placebo (Anti-TBC+Placebo).

Grupurile au fost similare conform criteriilor: sex, vârstă, diagnostic, fapt ce a permis comparabilitatea rezultatelor.

Preparatul BioR distribuit în soluție injectabilă de 0,5% în fiole de 1,0 ml (producător Ficotehfarm, s.r.l.) s-a administrat câte 1,0 ml de două ori în zi (dimineața și seara), timp de 10 zile. Doza extractului de Eleuterococ s-a selectat individual prin intermediul

softului computerizat „Антистресс”, pornind de la hemograma bolnavilor folosită ca reper de semnalizare [6].

Rezultate și discuții: Analiza repartizării bolnavilor în grupurile formate demonstrează distribuția uniformă a acestora atât după sex, cât și după vârstă, fapt ce confirmă corectitudinea selectării grupurilor investigate (tabelul 1).

Tabelul 1

Distribuția bolnavilor conform sexului și vârstei bolnavilor (num. abs., $M \pm m$)

Sexul	Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
Masculin	25	25	25	19
Feminin	5	5	5	4
Vârsta (ani)	35,7 \pm 2,14	37,0 \pm 2,23	36,0 \pm 1,99	40,1 \pm 2,52

Caracteristica structurii și dinamicii RANG demonstrează că reacția de „stres” a avut până la tratament aceeași valoare și fără deosebiri concludente în toate grupurile de bolnavi (tabelul 2). După tratament frecvența reacției de „stres” a descrescut veridic în grupurile de bolnavi cărora li s-a administrat tratament anti-TBC+BioR, și tratament anti-TBC+EE. În grupurile, unde bolnavii au primit numai preparate anti-TBC sau tratament anti-TBC+Placebo, frecvența reacției de „stres” a diminuat, însă fără deosebire statistic concludentă. Este de menționat că la bolnavii cărora s-a administrat concomitent cu preparatele anti-TBC și preparatul BioR, frecvența reacției de „stres” a fost concludent mai redusă, decât la bolnavii cărora la s-a administrat numai preparate anti-TBC, sau tratament anti-TBC+Placebo. Astfel, preparatul BioR demonstrează un nivel de activitate mai evident asupra dinamicii reacției de „stres”, comparativ cu extractul de Eleuterococ (tabelul 2).

Tabelul 2

Structura și dinamica RANG până și după tratament (% , $M \pm m$)

RANG		Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
Stres	până	33,3 \pm 8,75	43,3 \pm 9,20	30,0 \pm 8,51	47,8 \pm 10,6
	după	0 \pm 0 Δ	6,7 \pm 4,63 Δ	16,7 \pm 6,92*	26,1 \pm 9,36●
Antrenament	până	50,0 \pm 9,28	43,3 \pm 9,20	50,0 \pm 9,28	30,4 \pm 9,81
	după	26,7 \pm 8,21 \blacksquare	53,3 \pm 9,26	33,3 \pm 8,75	39,1 \pm 10,4
Activare calmă	până	13,3 \pm 6,31	10,0 \pm 5,57	13,3 \pm 6,31	13,0 \pm 7,18
	după	50,0 \pm 9,28 Δ	26,7 \pm 8,21	33,3 \pm 8,75	26,1 \pm 9,36
Activare înaltă	până	3,3 \pm 3,33	0 \pm 0	6,3 \pm 4,63	0 \pm 0
	după	23,3 \pm 7,85 Δ	13,3 \pm 6,31 Δ	16,7 \pm 6,92	8,7 \pm 6,01
Reactivare	până	0 \pm 0	3,3 \pm 3,33	0 \pm 0	0 \pm 0
	după	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	4,4 \pm 4,35

Diferență statistic autentică între anti-TBC+BioR și anti-TBC+EE(■), anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○), între indici până și după tratament (Δ).

Reacția de „antrenament” a avut până la tratament aproximativ aceeași valoare în toate grupurile de bolnavi (tabelul 2). După tratament, frecvența reacției de „antrenament” a scăzut veridic la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+BioR și la bolnavii care au primit doar tratament anti-TBC. La bolnavii cărora a fost administrat preparate anti-TBC+EE și preparate anti-TBC+Placebo, frecvența acestei reacții a crescut, deși nu a atins nivelul autenticității.

Reacția de „activare calmă” s-a constatat la aceleași nivel în grupurile de bolnavi până la tratament. La finele lui și-a crescut frecvența în toate grupurile de bolnavi, însă mai concludentă creșterea frecvenței acestei reacții s-a apreciat doar la bolnavii care au administrat tratament anti-TBC și BioR, confirmând nivelul înalt de activitate al acestui preparat (tabelul 2).

Frecvența reacției de „activare înaltă” a fost destul de redusă în grupurile de bolnavi până la tratament. În dinamica tratamentului s-a observat creșterea frecvenței reacției de „activare înaltă” în toate grupurile de bolnavi. Însă, doar în grupurile, unde bolnavii au urmat tratament anti-TBC+BioR sau a fost administrat preparate anti-TBC+EE, această creștere a fost una veridică. Reacțiile de „reactivare” au fost prezente doar în cazuri unice în grupurile de bolnavi până la tratament și în dinamica acestora nu s-au modificat concludent (tabelul 2).

Structura și dinamica nivelurilor RANG demonstrează că nivelurile „foarte scăzute” ale indicatorului RANG în dinamica tratamentului și-a redus valoarea în grupurile unde bolnavii au primit preparate anti-TBC+BioR, sau preparate anti-TBC+EE (tabelul 3). În celelalte două grupuri de bolnavi frecvența nivelurilor „foarte scăzute” ale RANG, s-au micșorat însă aceste schimbări au fost mai puțin concludente.

Frecvența nivelurilor „scăzute” a fost aproximativ aceeași în toate grupurile de bolnavi până la

tratament. În cursul tratamentului a crescut neconcludent la bolnavii care au primit tratament anti-TBC. La bolnavii cărora au fost administrate preparate anti-TBC+BioR și bolnavii care au primit tratament anti-TBC+Placebo, frecvența nivelurilor „scăzute” a crescut, însă această creștere nu a fost atât de veridică. Ia la bolnavii care au primit preparate anti-TBC+EE, frecvența nivelurilor „scăzute” a rămas fără modificări în dinamica tratamentului (tabelul 3).

Nivelurile „medii” ale RANG au avut aproape aceeași frecvență până la tratament în grupurile unde bolnavii au primit concomitent cu preparatele anti-TBC și preparatul BioR sau preparatele anti-TBC și extractul de Eleuterococ. În dinamică frecvența nivelurilor „medii” ale RANG a crescut la acești bolnavi, însă creșterea a fost veridică doar la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+EE. În grupul de bolnavi, care au primit numai tratament anti-TBC acest indice a scăzut, iar la bolnavii cărora li s-a administrat tratament anti-TBC+placebo modificări concludente nu s-au constatat. Frecvența nivelurilor „înalte” ale RANG în toate grupurile de bolnavi a fost foarte redusă și în dinamica tratamentului modificări nu s-au constatat.

Scorurile RANG în dinamica tratamentului s-au majorat în toate grupurile de bolnavi, dar cel mai clar și evident doar în grupurile unde bolnavii au primit concomitent cu preparatele anti-TBC preparatul BioR sau extractul de Eleuterococ. Este notabil că nivelurile scorurilor RANG la bolnavii care au primit preparate anti-TBC+BioR au fost concludent mai înalte decât la bolnavii care au primit numai tratament anti-TBC și comparativ cu bolnavii care au administrat preparate anti-TBC+Placebo. Analiza comparativă a demonstrat activitatea mult mai pronunțată și favorabilă a preparatului BioR asupra dinamicii scorurilor RANG până și după tratament la bolnavii cu tuberculoză pulmonară. Totodată diferența în scorurile RANG a fost mult mai mare la bolnavii care au primit concomitent cu preparatelor anti-TBC și

Tabelul 3

Structura și dinamica nivelurilor RANG până și după tratament (% , M±m)

Nivelurile		Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
Foarte scăzute	până	33,3±8,75	30,0±8,51	10,0±5,57*	26,1±9,36
	după	0±0Δ	0±0Δ	3,3±3,33	18,2±8,22●○
Scăzute	până	53,3±9,26	60,0±9,10	63,3±8,95	65,2±10,2
	după	70,0±8,51	60,0±9,10□	86,7±6,31Δ	78,3±8,79
Medii	până	10,0±5,57	10,0±5,57	23,0±7,85	8,7±6,01
	după	16,7±6,92	30,0±8,51Δ□	6,7±4,63	8,7±6,01○
Înalte	până	10,0±5,57	3,3±3,33	3,3±3,33	0±0
	după	6,7±4,63	6,7±4,63	3,3±3,33	4,4±4,35

Anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC (□), între indici până și după tratament (Δ).

Tabelul 4

Dinamica scorurilor RANG până și după tratament (uc)

Nivelurile	Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
UC până	612±146,3	341±61,8□	541±72,9	389±76,1
după	1091±172,8Δ	816±121,8Δ	653±76,9*	477±76,1●○
Diferența	480±208,8	476±122,2□	115±72,8	88±68,9○

Anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○) între indici până și după tratament (Δ).

extractul de Eleuterococ, comparativ cu bolnavii care au primit doar tratament anti-TBC și comparativ cu bolnavii care au primit tratamentul anti-TBC+Placebo (tabelul 4).

Deci, analiza statistică efectuată nu permite deducerea unui efect mai evident asupra dinamicii reacțiilor adaptogene (structurile, nivelurile și scorurile RANG) ale preparatului BioR comparativ cu ale extractului de Eleuterococ la bolnavii de tuberculoză pulmonară incluși în acest studiu. Dinamica unor indicatori a demonstrat că preparatul BioR a fost mai activ, iar după alți indici a fost mai eficient extractul de Eleuterococ. Totuși, vizibil concluzionăm că ambele preparate manifestă o eficiență similară asupra structurii, nivelurilor și dinamicii RANG.

Concluzii. Asocierea preparatelor adaptogene BioR și extractul de Eleuterococ la tratamentul anti-TBC amplifică eficacitatea tratamentului, fapt demonstrat prin normalizarea structurii RANG. Pe parcursul tratamentului anti-TBC, activitatea de corecție și normalizare a preparatului BioR este una mai pronunțată comparativ cu cea a extractului de Eleuterococ. Ambele preparate pot fi recomandate pentru a fi incluse în schema de tratament anti-TBC cu scopul asigurării unei eficacități optime.

Bibliografie

1. Ghinda S., Rudic V., Popa M., ș.a. Studiul comparativ al acțiunii „in vitro” a preparatelor BioR și BioR^{Zn} asupra conținutului de limfocite T și subpopulațiile lor. În: Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Tezele conf. științifico-practice. Chișinău, 2011, p. 194-198.
2. Protocol Clinic Național - 3 Pneumonia Comunitară la Adult. Chișinău, 2014, 43 p.
3. Rudic V., Bulimaga V., Chinda S., et al. Tehnologii de obținere a noi bioremedii imunomodulatoare de origine algală. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe biologice, chimice și agricole. Chișinău, 2004, nr. 3(2), p. 95-100.
4. Turcu T. Cauzele deceselor în tuberculoză pulmonară. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2012, ediția XIII, vol.3, p. 238 -243.
5. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. Диапазоны адаптивных реакций организма. Математическое моделирование биологического процесса. М. Наука, 1979. с. 27-33.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев, 2010. 552 с.
7. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология. Москва: Медицинское информационное агентство, 2002. 650 с.
8. Кноринг Б.Е. Особенности иммунного статуса больных туберкулезом и его роль в диагностике, прогнозировании течения и иммунокоррекции терапии. Автореф. дис. дра мед.наук. С-Петербург, 1996. 25 с.

TERAPIA DIVERSELOR FORME CLINICE A DEPRESIILOR REZISTENTE

Ghenadie Cărașu – conf. univ., dr. șt. med.,

Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 069373670, drcarausu@yahoo.com

Rezumat

Scopul lucrării constă în studierea principiilor de administrare, dozare a antidepresivelor în cazul pacienților cu depresie rezistentă, aplicarea unui management eficace de depășire a rezistenței terapeutice. Studiul a fost realizat pe un lot 612 pacienți cu depresie refractară. Dinamica scorurilor conform scalelor Hamilton, Montgomery - Asberg și Beck denotă că dintre cei 612 (100%) de pacienți incluși în studiu – 545 (89,1%) de subiecți au prezentat rezultate pozitive la tratament (remisiune – 29 bolnavi (4,7%) și remisiune parțială – 516 subiecți (84,3%), iar 67 (10,9%) de bolnavi - rezultate negative (lipsa remisiunii). Din antidepresive și-au demonstrat eficacitatea preparatele cu acțiune duală și mixtă (venlafaxina și ADT), administrate conform sindromului principal. Administrarea timostabilizatoarelor, dar și a antipsihoticelor atipice, în doze minime, au amplificat efectul antidepresiv și au corectat elementele psihotice. Strategiile terapeutice au inclus

tratament de înlocuire cu folosirea unui antidepressiv din altă clasă; de trecere (substituția) - trecerea la alt antidepressiv, cu altă structură și mecanism de acțiune; de combinare, cu adăugarea unui alt antidepressiv; de augmentație, cu adăugarea/asocierea unui/ mai multor preparate, care crește concentrația antidepressivului.

Cuvinte-cheie: episod depresiv major, depresie rezistentă, farmacoterapie

Summary. The therapy of various clinical forms of resistant depressions

The purpose of this paper is to study the principles of administration, dosing of antidepressants in patients with resistant depression, the application of effective management to overcome therapeutic resistance. The study was conducted on a sample of 612 patients with refractory depression. Dynamic scores according to Hamilton, Montgomery - Asberg and Beck scales, shows that out of 612 (100%) patients included in the study - 545 (89,1%) subjects had positive results in treatment (remission - 29 patients (4,7%) and partial remission - 516 subjects (84,3%), and 67 (10,9%) patients - negative results (no remission). Since antidepressants have demonstrated the effectiveness of dual-acting preparations and mixed (venlafaxine and ADT), administered as main syndrome. The administration of timostabilizers, as well as atypical antipsychotics, in minimal doses, amplified the antidepressant effect and corrected psychotic elements. Therapeutic strategies have included replacement therapy with the use of an antidepressant from another class; the passage (substitution) - switching to another antidepressant with another structure and mechanism of action, combining, adding another antidepressant, augmentation with the addition of/association of a/several preparations, which increase the concentration of antidepressant.

Key words: major depressive episode, resistant depression, pharmacotherapy

Резюме. Терапия различных клинических форм резистентной депрессии

Целью данной работы является изучение принципов назначения, дозирования антидепрессантов у пациентов с резистентной депрессией, применение эффективного менеджмента для преодоления терапевтической резистентности. Исследование было проведено на 612 пациентов с рефрактерной депрессией. Динамика шкал Гамильтона, Монтомгери - Осберга и Бека, показывает, что из 612 (100%) пациентов, включенных в исследование - 545 (89,1%) имели положительные результаты при лечении (ремиссия - у 29 пациентов (4,7%); частичная ремиссия - у 516 больных (84,3%), а у 67 (10,9%) больных - отрицательные результаты (отсутствие ремиссии). Самую высокую эффективность продемонстрировали антидепрессанты двойного и смешанного действия (венлафаксин и ТЦА), назначенные согласно основному синдрому. Тимостабилизаторы, а также атипичные антипсихотические препараты, в минимальных дозах, усиливают антидепрессивный эффект и снимают психотические симптомы. Терапевтические стратегии включают: заместительную терапию с использованием антидепрессантов другого класса; замещение - переход к другому антидепрессанту, с другой структурой и механизмом действия; сочетанная терапия, с добавлением еще одного антидепрессанта; увеличение, с добавлением одного/ нескольких препарата /в, которые увеличивают концентрацию антидепрессанта.

Ключевые слова: большой депрессивный эпизод, резистентная депрессия, фармакотерапия

Introducere. Tulburările depresive sunt întâlnite mai frecvent decât alte maladii grave, precum cancerul sau SIDA, iar creșterea numărului de persoane afectate va reprezenta o reală problemă, mai ales pentru țările în curs de dezvoltare, care au foarte puține resurse destinate bolilor mentale [5, 11]. Numărul celor afectați va crește considerabil în următorii ani, astfel încât depresia va înregistra cele mai multe costuri sociale (numărul anilor de viață pierduți, din cauza decesului prematur sau a dizabilității severe provocate de boală) dintre toate celelalte patologii [3, 4, 8]. Depresiile rezistente constituie un domeniu particular în cadrul afecțiunilor depresive. Printre cauzele, ce determină limite în terapia acestor maladii s-au notat: erorile de diagnostic, folosirea inadecvată a chimioterapiei [7, 12, 13]. Pentru depășirea acestor probleme au fost propuse diferite metode de tratament: terapia prin perfuzie cu antidepressive, antidepressive non-convenționale, combinația antidepressive + neuroleptice, timostabilizatoare, T.E.C., însă pronosticul rămâne încă rezervat [6, 9, 10].

Scopul lucrării. Studiarea principiilor de administrare, dozare a antidepressivelor în cazul pacienților cu depresie refractară, aplicarea unui management eficace de depășire a rezistenței terapeutice.

Material și metode. Au fost luați în studiu 612 pacienți, 491 (80,23%) femei și 121 (19,77%) bărbați, cu episoade depresive majore, rezistente la tratament, internați în IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie. Locuitorii orașelor au constituit 416 de subiecți, ai satelor - 196 de bolnavi. Vârsta medie a bolnavilor a fost de $47,29 \pm 0,91$ ani, iar durata medie a bolii - de $13,25 \pm 0,72$ ani. Ponderele pacienților căsătoriți în momentul internării era de 54,08%, restul de 45,92% fiind divorțați, necăsătoriți sau văduvi. Examenul clinic-psihiopatologic a inclus cercetarea unor aspecte vizate de obiectivele acestei lucrări prin evaluarea complexă a datelor, cu ajutorul unui chestionar, special elaborat de noi. Stabilirea diagnosticului de episod depresiv la un număr de 612 pacienți, a fost urmată de cuantificarea intensității cu ajutorul celor două scale pentru depresie: HDRS (*Hamilton Depression Rating*

Scale) - scala depresiei Hamilton, MADRS (Montgomery - Asberg Depression Rating Scale) - scala depresiei Montgomery - Asberg și una de autoevaluare psihologică - BDI (Beck Depression Inventory) - inventarul depresiei Beck. Datele investigațiilor au fost prelucrate în mod computerizat prin metodele de analiză variațională, descriptivă, discriminantă și dispersională.

În acest studiu evaluările clinice, măsurarea eficacității tratamentului a avut loc în primele trei zile de administrare a noii scheme de tratament - prima vizită (V1), după două săptămâni - a doua vizită (V2) și la ieșire din spital - a treia vizită (V3). Pentru ca pacienții să fie considerați în remisiune, scorul de referință conform scalei Hamilton trebuia să fie mai mic sau egal cu 7; după scala Montgomery - Asberg - mai mic sau egal cu 12; conform scalei Beck - mai mic sau egal cu 9. Datele dinamicii scorurilor conform scalelor de evaluare pe parcursul perioadei de observare denotă că dintre cei 612 (100%) de pacienți incluși în studiu - 545 (89,1%) de subiecți au prezentat **rezultate pozitive** la tratament (**remisiune** - 29 bolnavi (4,7%) și **remisiune parțială** - 516 subiecți (84,3%): scorurile scalei depresiei Hamilton, Montgomery - Asberg - și Beck - sub 15) (**lotul I**), iar la 67 (10,9%) de bolnavi s-au notat **rezultate negative** (lipsa remisiunii), cu o scădere a acestor scoruri peste 15 (**lotul II**). Astfel, că lucrarea s-a bazat pe analiza comparativă a tuturor parametrilor conform acestor rezultate finale.

Rezultate. În procesul de selectare și administrare a antidepresivelor ne-am folosit de următoarele principii:

- evidențierea sindromului psihopatologic principal;
- prescrierea antidepresivelor sedative în cazul depresiei agitate;
- prescrierea antidepresivelor activatoare în cazul depresiei inhibitate;
- prescrierea antidepresivelor echilibrante în cazul depresiei polimorfe;
- jugularea rapidă a simptomelor în cazul unei simptomatologii acute;
- utilizarea antidepresivelor sedative seara, iar celor activatoare - dimineața;
- inițierea terapiei cu antidepresive duale și mixte;
- administrarea preponderent parenterală a antidepresivelor, predominant prin perfuzie lentă sau i.m.

Iar principiile utilizate de noi în dozarea antidepresivelor au fost:

- elucidarea profunzimii episoadelor depresive cu ajustarea unor doze eficiente;
- efectuarea unei terapii timoanaleptice active cu creșterea rapidă a dozelor până la cele adecvate;

- creșterea dozelor la intervale de 2-4 zile;
- subdivizarea peste 2 săptămâni a dozelor în 1-2 prize pe zi;
- folosirea în staționar a dozelor în diapazonul de la medii la maxime;
- indicarea dozei maxime dimineața;
- micșorarea lentă a dozelor, cu suspendarea treptată a antidepresivului;
- recomandarea medicației în doza terapeutică la ieșire din staționar a pacienților.

Managementul s-a bazat pe un tratament:

1. individualizat al cazurilor, cu folosirea preparatelor antidepresive eficiente, sigure, în doză adecvată;
2. cu monitorizarea și evaluarea stării bolnavilor la anumite intervale de timp pe parcursul a cinci săptămâni;
3. continuu, cu observația stării până la stabilizarea stării și atingerea remisiunii;
4. de optimizare, bazată pe creșterea/ accelerarea dozelor de antidepresive, în scopul facilitării instalării efectului terapeutic;
5. cu excluderea politerapiei (indicarea cel mult a trei preparate psihotrope).

Iar strategiile terapeutice în observațiile noastre au inclus un tratament:

1. de înlocuire - folosirea unui antidepresiv din alta clasă;
2. de trecere (substituția) - trecerea la alt antidepresiv, cu altă structură și mecanism de acțiune;
3. de combinare, cu adăugarea unui alt antidepresiv;
4. de augmentație, cu adăugarea/ asocierea unui/ mai multor preparat/e, care crește/ cresc concentrația antidepresivului.

Anume preparatele mixte și cele duale au și fost indicate preponderent în observațiile noastre, dar conform principiilor elaborate de noi, la spitalizare, aceste medicamente, în afară de cele duale, au fost administrate, cu precădere, parenteral. Ținând seama de aceste considerente, dar și de manifestările psihopatologice ale sindromului de bază, în perioada inițială de 10-14 zile bolnavii au beneficiat de următoarele antidepresive (tabelul 1):

Datele noastre denotă, că în perioada inițială a tratamentului, de cele mai multe ori, a fost necesară indicarea medicamentelor i.m.: amitriptilina - 134 (21,90%) cazuri, lotul I - 124 (92,54%), lotul II - 10 (7,46%), clomipramina - 89 (14,54%), lotul I - 88 (98,88%), lotul II - 1 (1,12%), imipramina - 64 (10,46%), lotul I - 61 (95,31%), lotul II - 3 (4,69%), dar și a venlafaxinei per os - 94 (15,36%), lotul I - 91 (96,81%), lotul II - 3 (3,19%). Trebuie

Tabelul 1

Distribuția pacienților în funcție de tipul de antidepressiv folosit în perioada inițială

Preparate	Total		Lotul I			Lotul II			P
	N	%	N	%		N	%		
				lot	total		lot	total	
Amitriptilină perf	41	6,70	40	97,56	6,54	1	2,44	0,16	****
Amitriptilină, i.m.	134	21,90	124	92,54	20,26	10	7,46	1,63	
Amitriptilină per/os	51	8,33	27	52,94	4,41	24	47,06	3,92	
Clomipramină perf	38	6,21	38	100,0	6,21	0	0	0	
Clomipramină, i.m.	89	14,54	88	98,88	14,38	1	1,12	0,16	
Clomipramină per/os	40	6,54	26	65,00	4,25	14	35,00	2,29	
Imipramină perf.	26	4,25	25	96,15	4,08	1	3,85	0,16	
Imipramină, i.m.	64	10,46	61	95,31	9,97	3	4,69	0,49	
Imipramină per/os	35	5,72	25	71,43	4,08	10	28,57	1,63	
Venlafaxină	94	15,36	91	96,81	14,87	3	3,19	0,49	
Total	612	100,0	545			67			

Notă: **** (p<0,001) la compararea loturilor I și II

de menționat faptul că în cazurile noastre administrarea preparatelor în perfuzie a fost utilizată destul de frecvent - amitriptilina – 41 (6,70%) cazuri, lotul I - 40 (97,56%), lotul II – 1 (2,44%), clomipramina – 38 (6,21%), lotul I - 38 (100,0%), lotul II – 0 (0%), imipramina - 26 (4,25%) lotul I - 25 (96,15%), lotul II – 1 (3,85%). Această administrare perfuzabilă a antidepressivelor, uneori precedată de pretratament cu neuroleptice, este expusă la fel și în multe alte studii, în care autorii au obținut rezultate semnificative în circa 60% cazuri [130, 136, 162, 207, 234]. La compararea loturilor rezultatele statistice sunt veridice (p<0,001), astfel, este important de semnalat că în perioada inițială a tratamentului contează mult metodele de administrare a preparatelor. La această etapă și-a demonstrat eficacitatea anume prescrierea parenterală a antidepressivelor, dar și a venlafaxinei per os.

În cercetarea noastră ne-am axat pe teoria adevanței terapeutice, astfel încât ca utilizarea medicației antidepressive, prin acțiunea sa psihofarmacologică, să poată corecta deficitul biochimic specific. Depresia rezistentă anxios-agitată (248 cazuri) răspunde la AD serotoninergice tip mixt (amitriptilină, clomipramină), inhibitori selectivi ai recaptării 5-HT (ISRS – paroxetină, sertralina), dar și la antidepressive „duale” (venlafaxina). Amitriptilina a fost cel mai des utilizat în această formă de depresie, datorită efectului antidepressiv bun, precum și capacității acestuia de a reface somnul. La 27 de pacienți administrarea intramusculară a amitriptilinei a fost utilizată conform schemei următoare: în prima zi - câte 20 mg la 9.00 și 9.30, 40 mg la 10.30, 50 mg la 12.30, 60 mg la 17.30 și 21.00, în ziua a 2...4-a - câte 40 mg la 9.00, 60 mg la 12.00, 70 mg la 17.30 și câte 80 mg la 21.00, iar în următoarele 5...10 zile - câte 70 mg la 9.00, 80 mg la 14.00 și câte 100 mg la 21.00, material prezentat și susținut în

brevet de invenție [1]. Subiecții cu depresie rezistentă melancolică (214 bolnavi) răspund preponderent la AD mixte (clomipramină); AD „duale” (venlafaxină); inhibitori selectivi ai recaptării 5-HT – sertralina, paroxetină [133, 189]. În 28 de cazuri administrarea intramusculară a clomipraminei în această formă de depresie a fost utilizată conform schemei următoare: în prima zi - câte 25 mg la orele 9.00 și 9.30, 50 mg la 10.30, la 12.30, la 17.30 și la 21.00, în ziua a 2-a...4-a - câte 50 mg la 9.00 și 12.00 și câte 75 mg la 17.30 și 21.00, iar în următoarele 5...10 zile - câte 75 mg la 9.00 și 12.00 și câte 100 mg la 21.00, material prezentat și susținut în brevet de invenție [2]. În cazul bolnavilor cu depresie rezistentă apatic-adinamică (150 de subiecți) în perioada inițială a tratamentului și-a demonstrat utilitatea indicarea frecventă a imipraminei i.m. În 10 cazuri administrarea intramusculară a imipraminei a fost utilizată conform schemei următoare: în prima zi - câte 25 mg la orele 9.00 și 9.30, câte 50 mg la 10.30, la 12.00, la 14.00 și la 17.00, în ziua a 2-a...4-a - câte 75 mg la 9.00 și 11.30 și câte 50 mg la 14.00 și 17.00, iar în următoarele 5...10 zile - câte 100 mg la 9.00 și câte 75 mg la 13.00 și la 17.00.

Pe parcursul următoarelor două săptămâni de tratament antidepressivele au fost administrate atât combinat (oral și perfuzabil), cât și în combinație cu alte preparate (tabelul 2).

Datele prezentate în tabel denotă faptul că pe parcursul tratamentului staționar cel mai indicat preparat a fost amitriptilina. 113 bolnavi (18,46%) au luat acest preparat i.m., lotul I, 110 cazuri (97,35%), lotul II, 3 cazuri (2,65%), iar per/os – 85 subiecți (13,89%), primul lot, 55 de cazuri (64,71%), al doilea, 30 de cazuri (35,29%). Deasemenea o frecvență înaltă s-a notat și la asocierea de scurtă durată a acestui preparat cu mianserina, 26 de bolnavi (4,25%), primul lot, 24

Tabelul 2

Distribuția pacienților în funcție de tipul de antidepresiv folosit pe parcursul tratamentului

Preparate	Total		Lotul I			Lotul II			P
	N	%	N	%		N	%		
				lot	total		lot	total	
Amitriptilină, i.m.	113	18,46	110	97,35	17,97	3	2,65	0,49	****
Amitriptilină per/os	85	13,89	55	64,71	8,99	30	35,29	4,90	
Clomipramină, i.m.	83	13,56	83	100,0	13,56	0	0	0	
Clomipramină per/os	71	11,60	57	80,28	9,31	14	19,72	2,29	
Imipramină, i.m.	64	10,46	63	98,44	10,29	1	1,56	0,16	
Imipramină per/os	45	7,35	35	77,78	5,72	10	22,22	1,63	
Venlafaxină	63	10,29	60	95,24	9,80	3	4,76	0,49	
Amitriptilină+mianserină	26	4,25	24	92,31	3,92	2	7,69	0,33	
Clomipramină+sertralină	14	2,29	13	92,86	2,12	1	7,14	0,16	
Imipramină+fluoxetină	16	2,61	14	87,50	2,29	2	12,50	0,33	
Venlafaxină+paroxetină	32	5,23	31	96,87	5,07	1	3,12	0,16	
Total	612	100,0	545			67			

Notă: **** ($p < 0,001$) la compararea loturilor I și II

cazuri, (92,31%), cel de-al doilea, 2 cazuri, (7,69%). Datele obținute atestă că atunci, când am trecut de la un antidepresiv la altul, am evitat întreruperea bruscă a preparatului. Am preferat modificarea gradată încrucișată, în care doza medicamentului inefficient sau tolerat nesatisfăcător să fie scăzut lent, în timp ce medicamentul nou să fie introdus, la fel, gradual. În cazul amitriptilinei și mianserinei am utilizat cu prudență modificarea treptată încrucișată. Datele din acest tabel au demonstrat, că per ansamblu - clomipramina, atât i.m., 83 de cazuri, 13,56%, lotul I, 83 de cazuri (100,0%), lotul II, 0 cazuri (0%), cât și per/os, 71 de pacienți, (11,60%), în prima grupă - 57 de cazuri, (80,28%), iar în cea de-a doua - 14 cazuri, (19,72%) a fost și el un preparat indicat destul de des. Precizăm faptul că în cazul trecerii de la clomipramină la sertralină am întrerupt complet primul înainte de instituirea noului medicament. Evaluarea datelor din acest tabel a demonstrat și că de multe ori

subiecților pe parcursul tratamentului staționar era indicată imipramina, atât i.m., 64 (10,46%), lotul I, 63 cazuri, (98,44%), lotul II, 1 caz, (1,56%), cât și per/os, 45 (7,35%), primul lot, 35 cazuri, (77,78%), cel de-al doilea, 10 cazuri, (22,22%). Un număr de 16 bolnavi, (2,61%), I lot - 14 cazuri, (87,50%), lotul II - 2 cazuri, (12,50%) au luat inițial imipramină, cu trecerea ulterioară la fluoxetină. Un număr semnificativ de bolnavi pe parcursul tratamentului staționar au beneficiat de prescrierea venlafaxinei, 63 de bolnavi, 10,29%, I lot - 60 de cazuri, (95,24%), lotul II - 13 cazuri, (4,76%). Trecerea de la venlafaxină la paroxetină s-a efectuat cu prudență, iar doza de paroxetină a fost instituită lent, începând de la 10 mg/zi.

În ultimele săptămâni de tratament antidepresivele au fost indicate bolnavilor în felul următor (tabelul 3).

Ca și în tabelul anterior, studiul confirmă că de cele mai multe ori subiecților le-a fost indicat un

Tabelul 3

Distribuția pacienților în funcție de tipul de antidepresiv folosit la ieșire din staționar

Preparate	Total		Lotul I			Lotul II			P
	N	%	N	%		N	%		
				lot	total		lot	total	
Amitriptilină per/os	190	31,05	159	83,68	25,98	31	16,32	5,07	*
Clomipramină per/os	161	26,31	145	90,06	23,69	16	9,94	2,61	
Imipramină per/os	110	17,97	99	90,00	16,18	11	10,00	1,80	
Venlafaxină	63	10,29	60	95,24	9,80	3	4,76	0,49	
Mianserină	27	4,41	25	92,59	4,08	2	7,41	0,33	
Paroxetină	32	5,23	31	96,87	5,07	1	3,12	0,16	
Fluoxetină	16	2,61	14	87,50	2,29	2	12,50	0,33	
Sertralină	13	2,12	12	92,31	1,96	1	7,69	0,16	
Total	612	100,0	545			67			

Notă: * $p > 0,05$ la compararea loturilor studiate

ADT, și anume amitriptilina, per/os, la circa două treimi din pacienți - 190 (31,05%), lotul I, 159 cazuri, (83,68%), lotul II, 31 cazuri, (16,32%) și clomipramina, per/os – 161 (26,31%), lotul I, 145 cazuri, (90,06%), lotul II, 16 cazuri, (9,94%). Este de remarcat că frecvent s-a administrat și imipramina, per/os - 110 (17,97%), lotul I, 99 cazuri, (90,00%), lotul II, 11 cazuri, (10,00%), dar și venlafaxina – 63 (10,29%), lotul I, 60 cazuri, (95,24%), lotul II, 3 cazuri, (4,76%) paroxetina – 32 (5,23%), lotul I, 31 cazuri, (96,87%),

lotul II, 1 caz, (3,12%). Rezultatele obținute de noi demonstrează că celelalte preparate (Mianserina, Fluoxetina, Sertralina) au fost indicate în mai puțin de zece la sută din cazuri.

Ulterior prezentăm ponderea pacienților în funcție de dozele medicamentelor în perioada inițială a tratamentului, pe parcursul medicației și la ieșire din staționar, conform principiilor elaborate de noi (tabelele 4; 5; 6).

Evaluarea datelor ne-a permis să conchidem că

Tabelul 4

Distribuția pacienților în funcție de dozele preparatelor în perioada inițială a tratamentului

Preparat/doză	Total		Lotul I		Lotul II	
	N	%	N	%	N	%
Amitriptilină** <75 mg	62	26,61	46	74,19	16	25,81
Amitriptilină** 100 mg	133	57,08	116	87,22	17	12,78
Amitriptilină** >150 mg	38	16,31	35	92,11	3	7,89
Clomipramină* <75 mg	21	12,73	19	90,48	2	9,52
Clomipramină *100 mg	118	71,52	107	90,68	11	9,32
Clomipramină* >150 mg	26	15,76	25	96,15	1	3,85
Imipramină* <75 mg	17	13,71	13	76,47	4	23,53
Imipramină *100 mg	90	72,58	81	90,00	9	10,00
Imipramină* >150 mg	17	13,71	16	94,12	1	5,88
Venlafaxină* <75 mg	29	33,33	27	93,10	2	6,90
Venlafaxină* 112,5 mg	50	57,47	49	98,00	1	2,00
Venlafaxină* >150 mg	8	9,20	8	100,0	0	0

Notă. **p<0,05 la compararea loturilor pentru amitriptilină; *p>0,05 - pentru celelalte preparate.

Tabelul 5

Distribuția pacienților în funcție de dozele preparatelor pe parcursul tratamentului staționar

Preparat/doză	Total		Lotul I		Lotul II	
	N	%	N	%	N	%
Amitriptilină*** <100 mg	39	19,70	29	74,36	10	25,64
Amitriptilină*** 150 mg	96	48,48	76	79,17	20	20,83
Amitriptilină*** >200 mg	63	31,82	60	95,24	3	4,76
Clomipramină* <100 mg	18	11,69	15	83,33	3	16,67
Clomipramină *150 mg	96	62,34	88	91,67	8	8,33
Clomipramină* >200 mg	40	25,97	37	92,50	3	7,50
Imipramină** <100 mg	15	13,89	12	80,00	3	20,00
Imipramină **150 mg	59	54,63	51	86,44	8	13,56
Imipramină** >200 mg	34	31,48	34	100,0	0	0
Venlafaxină* <150 mg	19	32,76	18	94,74	1	5,26
Venlafaxină* 187,5 mg	24	41,38	23	95,83	1	4,17
Venlafaxină* >225 mg	15	25,86	14	93,33	1	6,67
Mianserină* <30 mg	14	51,85	13	92,86	1	7,14
Mianserină*45 mg	13	48,15	12	92,31	1	7,69
Paroxetina*10 mg	5	15,63	5	100,00	0	0
Paroxetina *20 mg	19	59,38	18	94,74	1	5,26
Paroxetina*40 mg	8	25,00	8	100,0	0	0
Fluoxetina*40 mg	13	81,25	11	84,62	2	15,38
Fluoxetina *60 mg	3	18,75	3	100,0	0	0
Sertralina*50 mg	1	7,14	1	100,0	0	0
Sertralina*100 mg	7	50,00	6	85,41	1	14,29
Sertralina* >150 mg	6	42,86	6	100,0	0	0

Notă. ***p<0,01 la compararea loturilor pentru amitriptilină; **p<0,05 - pentru imipramină; *p>0,05 - pentru celelalte preparate.

Tabelul 6

Distribuția pacienților în funcție de dozele preparatelor la ieșire din staționar

Preparat/doză	Total		Lotul I		Lotul II	
	N	%	N	%	N	%
Amitriptilină** <100 mg	37	18,78	26	70,27	11	29,73
Amitriptilină** 150 mg	107	54,31	89	83,18	18	16,82
Amitriptilină** >200 mg	53	26,90	49	92,45	4	7,55
Clomipramină* <100 mg	22	14,19	19	86,36	3	13,64
Clomipramină* 150 mg	112	72,26	101	90,18	11	9,82
Clomipramină* >200 mg	21	13,55	21	100,00	0	0
Imipramină* <100 mg	43	38,74	37	86,05	6	13,95
Imipramină* 150 mg	64	57,66	59	92,19	5	7,81
Imipramină* >200 mg	4	3,60	4	100,0	0	0
Venlafaxină* <150 mg	26	43,33	24	92,31	2	7,69
Venlafaxină* 187,5 mg	27	45,00	26	96,30	1	3,70
Venlafaxină* >225 mg	7	11,67	7	100,0	0	0
Mianserină* <30 mg	18	66,67	16	88,89	2	11,11
Mianserină* 60 mg	9	33,3	9	100,0	0	0
Paroxetină* 20 mg	14	45,16	13	92,86	1	7,14
Paroxetină* 40 mg	17	54,84	17	100,0	0	0
Fluoxetină* 20 mg	5	27,78	4	80,00	1	20,00
Fluoxetină* 40 mg	13	72,22	12	92,31	1	7,69
Sertralină* <100 mg	4	23,53	3	75,00	1	25,00
Sertralină* 150 mg	7	41,18	7	100,0	0	0
Sertralină* >200 mg	6	35,29	6	100,0	0	0

Notă. **p<0,05 la compararea loturilor pentru amitriptilină; *p>0,05 - pentru celelalte preparate.

În perioada inițială a tratamentului bolnavilor le-am indicat preponderent preparate în doze de circa 100 mg/zi – amitriptilina – 133 cazuri (57,08%) din toate prescripțiile acestui preparat, clomipramina – 118 (71,52%), imipramina - 90 (72,58%), venlafaxina - 50 (57,47%). Este de remarcat faptul că medicamentele în doze de circa 75 de mg au fost indicate la fel destul de frecvent - iarăși amitriptilina – 62 cazuri (26,61%) din toate administrările, clomipramina - 21 (12,73%), imipramina - 17 (13,71%). Însă cel mai des aceste doze de 75 mg/zi au fost utilizate pentru venlafaxină – în circa o treime de cazuri - 29 (33,33%).

Observațiile noastre au stabilit că pe parcursul tratamentului staționar bolnavii au beneficiat de doze de antidepressive triciclice în jur de 150 mg/zi – câte 96 de cazuri pentru amitriptilină (48,48%) și clomipramină (62,34%), pentru imipramină – 59 (54,63%), iar de venlafaxină la doze de 187,5 mg/zi - 24 de pacienți (41,38%). În cazul mianserinei raportul este aproximativ același – 14 (51,85%) subiecți au luat doze de 30 mg/zi, iar 13 (48,15%) pacienți - doze de 45 mg/zi. Paroxetină în doze de 40 mg/zi a fost administrată în mai mult din jumătate de cazurile de prescriere a acestui preparat – 19 (59,38%). Remarcăm că fluoxetină în doze de 40 mg/zi a fost utilizată la marea majoritate a pacienților - 13 (81,25%), care au primit acest medicament. În cazul indicării sertralinei predomină bolnavii, care au luat acest pre-

parat în doze de 100 mg/zi și 150 mg/zi, respectiv 7 (50,00%) și 6 (42,86%). Doze de peste 200 mg/zi de preparate cu acțiune duală au fost prescrise în circa o pătrime din cazuri – pentru amitriptilină – 63 bolnavi (31,82%); clomipramină – 40 (25,97%); imipramină – 34 (31,48%), venlafaxină – 15 (25,86%).

Se poate cu certitudine observa că la ieșire din staționar în mai mult de jumătate din cazuri pacienților le-au fost administrate ADT-ce în doze de circa 150 mg/zi. Astfel, amitriptilina, în aceste doze, a fost prescrisă la 107 bolnavi (54,31%), clomipramina - la 112 subiecți (72,26%), imipramina – la 64 pacienți (57,66%). Observăm că venlafaxina în doze de 150 mg/zi și 187,5 mg/zi a fost indicată în proporții aproximativ egale – 26 bolnavi (43,33%) în primul caz și 27 (45,00%) în cel de-al doilea caz. Mianserina a fost indicată predominant în doze de 30 mg/zi - 18 bolnavi (66,67%), paroxetina – în doze de 40 mg/zi, 17 bolnavi (54,84%), fluoxetina - în doze de 40 mg/zi, 13 bolnavi (72,22%), sertralina - în doze de 150 mg/zi, 7 cazuri (41,18%).

Precizăm faptul că la începutul tratamentului a fost evitată indicarea concomitentă și a altor medicamente psihotrope, iar pe parcurs nu am folosit mai mult de trei preparate. Însă asocierea lor a fost orientată spre sporirea acțiunii curative, urgentarea procesului de vindecare. Terapia de augmentare s-a efectuat prin completarea tratamentului cu timostabi-

lizatoare (carbamazepină, preparate de litiu, derivați de acid valproic), care au fost indicate pentru a stabili dispoziția și a preveni recidivul depresiei. Cazurile noastre atestă că bolnavilor le-au fost indicate următoarele normotimice: carbamazepina – 432 cazuri (70,59%), valproații - 127 cazuri (20,75%) și sărurile de litiu – 53 cazuri (8,66%). Cu toate că augmentarea cu litiu este foarte bine studiată, acest preparat a fost indicat numai în circa zece la sută din cazuri din motivul lipsei acestuia pe piața farmaceutică din Moldova în ultimii ani. Litiul crește transmiterea serotonergică [14]. Studiile demonstrează obținerea efectului în urma adăugării litiului la antidepresive triciclice, dar există dovezi ale efectului litiului și asupra ISRS, și venlafaxinei [15].

Datele au demonstrat că per ansamblu, la primele administrări, carbamazepina, în doze de ≤ 200 mg/zi, a fost indicată cel mai des - 241 bolnavi (56,05%) (tabelul 7). Inițial preparatul a fost indicat seara, iar dozele au crescut progresiv cu 100 mg/zi la 3-4 zile până la 600 mg/zi. Acest fapt a produs atenuarea lăbilității afective, iar manifestările depresiei deveneau mai puțin proeminente. Sintetizând datele literaturii atestăm că litiul potențează efectul antidepresiv [14, 15, 16]. Sărurile de litiu, în doze de 500 mg/zi, au fost prescrise inițial la 35 bolnavi (66,04%), iar pe parcurs dozele acestui preparat au fost stabilite între 300 și 900 mg/zi, și respectiv cu o litemie de 0,4-0,6 mEq/l, monitorizată periodic. Observațiile noastre au

stabilit că principalele indicații de prescriere a acidului valproic au fost nu numai stabilizarea timiei, fenomenelor psihotice, dar și profilaxia maladiei. Valproații, în doze de ≤ 300 mg/zi au fost indicate la 62 persoane (49,60%), ca pe parcurs dozele să fie mărite săptămânal cu 300 mg/zi până la cea optimă, (20-30 mg/kg/zi).

Rezultatele denotă că la externare predomină pacienții cu doze moderate de timostabilizatoare – Carbamazepină 200 mg/zi – 317 cazuri (73,55%) (tabelul 8) din numărul total de administrări ale acestui preparat, Săruri de litiu 500 mg/zi – 31 cazuri (57,41%) și Valproați 300 mg/zi – 80 cazuri (62,99%).

Este de remarcat că neurolepticele le-am utilizat în depresiile profunde (27,12%), marcate de neliniște, agitație, idei delirante, risc suicidar iminent, fenomene halucinatorii, având capacitatea de a controla eficient aceste simptome psihotice. În vederea diminuării și înlăturării acestor manifestări psihopatologice s-a indicat Risperidona, Olanzepina, Amisulprida și Clozapina.

Datele atestă că, per ansamblu, la medicația de bază cu antidepresive, subiecții au primit neuroleptice, dintre care aproape jumătate fiind clozapina – 70 cazuri (43,21%), urmate de olanzepină - 41 bolnavi (25,31%) și risperidonă – 35 persoane (21,60%). Amisulprida a fost prescrisă numai la 16 bolnavi (9,88%) din cauza apariției relativ recente a acestui medicament pe piața din Moldova.

Cazurile noastre denotă că la prima administrare, cele mai frecvente doze ale neurolepticelor s-au dis-

Tabelul 7

Distribuția pacienților în funcție de dozele normotimicelor la prima administrare

Preparat/doză	Total		Lotul I		Lotul II	
	N	%	N	%	N	%
Carbamazepină*200 mg	241	56,05	209	86,72	32	13,28
Carbamazepină*400 mg	182	42,33	159	87,36	23	12,64
Carbamazepină* >600 mg	7	1,63	7	100,0	0	0
Săruri de litiu*500 mg	35	66,04	32	91,43	3	8,57
Săruri de litiu * >750 mg	18	33,96	18	100,0	0	0
Valproați*300 mg	62	49,60	55	88,71	7	11,29
Valproați*600 mg	56	44,80	54	96,43	2	3,57
Valproați * >900 mg	7	5,60	7	100,0	0	0

Notă. *p>0,05 - la compararea loturilor acestor preparate.

Tabelul 8

Distribuția pacienților în funcție de dozele normotimicelor la ieșire din staționar

Preparat/doză	Total		Lotul I		Lotul II	
	N	%	N	%	N	%
Carbamazepină*200 mg	317	73,55	274	86,44	43	13,56
Carbamazepină*400 mg	114	26,45	102	89,47	12	10,53
Săruri de litiu*500 mg	31	57,41	30	96,77	1	3,23
Săruri de litiu * >750 mg	23	42,59	21	91,30	2	8,70
Valproați*300 mg	80	62,99	72	90,00	8	10,00
Valproați* >600 mg	47	37,01	46	97,87	1	2,13

Notă. *p>0,05 - la compararea loturilor acestor preparate.

Tabelul 9

Distribuția pacienților în funcție de dozele neurolepticelor la prima administrare

Preparat/doză	Total		Lotul I		Lotul II	
	N	%	N	%	N	%
Risperidonă*1 mg	9	25,00	5	55,56	4	44,44
Risperidonă*2 mg	27	75,00	23	85,19	4	14,81
Olanzepină*5 mg	33	70,21	25	75,76	8	24,24
Olanzepină*10 mg	14	29,79	12	85,71	2	14,29
Amisulpridă*100 mg	12	75,00	12	100,0	0	0
Amisulpridă*200 mg	4	25,00	3	75,00	1	25,00
Clozapină*25 mg	53	71,62	39	73,58	14	26,42
Clozapină*50 mg	21	28,38	13	61,90	8	38,10

Notă. *p>0,05 - la compararea loturilor acestor preparate.

Tabelul 10

Distribuția pacienților în funcție de dozele neurolepticelor la ieșire din staționar

Preparat/doză	Total		Lotul I		Lotul II	
	N	%	N	%	N	%
Risperidonă*1 mg	19	54,29	14	73,68	5	26,32
Risperidonă*2 mg	16	45,71	14	87,50	2	12,50
Olanzepină*5 mg	39	86,67	30	76,92	9	23,08
Olanzepină*10 mg	6	13,33	5	83,33	1	16,67
Amisulpridă*100 mg	15	88,24	14	93,33	1	6,67
Amisulpridă*200 mg	2	11,76	2	100,0	0	0
Clozapină*25 mg	70	94,59	50	71,43	20	28,57
Clozapină*50 mg	4	5,41	2	50,00	2	50,00

Notă. *p>0,05 - la compararea loturilor acestor preparate.

tribuit în felul următor: pentru risperidonă, în doze de 2 mg/zi – 27 cazuri, 75,00%; pentru olanzepină – 5 mg/zi – 33 cazuri, 70,21%; pentru amisulpridă – 100 mg/zi – 12 cazuri, 75,00% și pentru clozapină – 25 mg/zi – 53 cazuri, 71,62% (tabelul 9).

Iar la ieșire din staționar datele se prezintă astfel: risperidona – 1 mg/zi – 19 cazuri (54,29%); olanzepina – 5 mg/zi 39 (86,67%); amisulprida – 100 mg/zi – 15 (88,24%) și clozapina – 25 mg/zi – 70 cazuri (94,59%) (tabelul 10).

Discuții

Tratamentul indicat ne-a permis reducerea simptomelor psihopatologice, instalarea rapidă a efectului, acceptabilitatea (compliance) la terapie, tolerabilitatea la interacțiuni medicamentoase, evitarea efectelor adverse majore. Rezultatele obținute de noi demonstrează că evitarea polipragmaziei a permis minimizarea interacțiunilor medicamentoase, iar subiectul putea mai ușor să urmeze indicațiile. Deaceia, în aceste condiții, pacienților, care nu se supuneau tratamentului cu preparatul de primă alegere, era mult mai acceptabil ca la antidepressiv să fie adăugat încă un remediu, în scopul de a obține o acțiune suplimentară sau chiar sinergică. Neajunsul de bază a acestei metode a constat în creșterea riscului de dezvoltare ale efectelor nedorite în urma acțiunii reciproce ale acestor preparate.

Concluzii:

1. Managementul bolnavilor s-a bazat pe un tratament individualizat, cu folosirea preparatelor antidepressive în doză adecvată; cu monitorizarea și evaluarea stării pacienților la anumite intervale de timp pe parcursul a cinci săptămâni; continuu, cu observația stării până la stabilizarea stării și atingerea remisiunii; de optimizare, bazată pe creșterea/ accelerarea dozelor de antidepressive, în scopul facilitării instalării efectului terapeutic, dar și cu excluderea politerapiei.

2. Strategiile terapeutice au inclus tratament de înlocuire cu folosirea unui antidepressiv din alta clasă; de trecere (substituția) - trecerea la alt antidepressiv, cu altă structură și mecanism de acțiune; de combinare, cu adăugarea unui alt antidepressiv; de augmentație, cu adăugarea/asocierea unui/ mai multor preparate/e, care crește/cresc concentrația antidepressivului.

3. În perioada inițială a tratamentului și-a demonstrat eficacitatea prescrierea parenterală a antidepressivelor triciclice (i.m., în perfuzie), dar și venlafaxinei, cu o trecere a acestui preparat la paroxetină (p<0,001). În cazul simptomatologiei anxios-agitate se atestă eficacitatea prescrierii amitriptilinei, prescris singur sau în asociere de scurtă durată cu mianserina. Conform algoritmului elaborat, clomipramina, în unele cazuri cu o trecere la sertralină, a fost cel mai indicat preparat în cazul bolnavilor cu depresie rezis-

tentă melancolică. Imipramina, cu trecerea ulterioară la fluoxetină, a fost eficace subiecților cu depresie rezistentă apatic-adinamică.

4. Administrarea timostabilizatoarelor a produs atenuarea lăbilității afective, a amplificat efectul antidepresiv și a corectat riscul virajului dispozițional. Evaluarea rezultatelor a demonstrat necesitatea prescrierii bolnavilor cel mai frecvent a carbamazepinei (70,59%), urmată de valproați (20,75%) și săruri de litiu (8,66%). Antipsihoticele atipice, în doze minime, clozapina – 70 cazuri (43,21%), olanzepină - 41 (25,31%), risperidonă – 35 (21,60%), amisulprida 16 (9,88%) au corectat elementele psihotice ale pacienților.

Bibliografie

1. Brevet de invenție. MD 17 Z 2009.04.30 A61K 31/131;P 25/24. Metodă de tratament al stărilor depresive anxioase rezistente/ Cărăușu Ghenadie (MD). Cererea depusă 2008.06.13, BOPI nr 4/2009.
2. Brevet de invenție. MD 18 Z 2009.04.30 A61K 31/136;P 25/24. Metodă de tratament al depresiilor melancolice rezistente/ Cărăușu Ghenadie (MD). Cererea depusă 2008.06.13, BOPI nr 4/2009.
3. Cărăușu Gh. Unele variante clinice în depresiile refractare. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2005, p. 160-164.
4. Gelder M., Gath D., Mayon R. *Tratat de Psihiatrie*. Oxford, Ed. A. P. L. R. București, 1994, pag. 173-213.
5. Gheorghe M.D. *Actualități în psihiatria biologică*. București, 1999, 435 p.
6. Nacu A., Cărăușu G. Venlafaxin. Eficacitate clinică, caracteristici comparative. În: *Curierul medical*. Chișinău, N 6, 2007, p. 49-52.
7. Nedeleciuc G., Cărăușu G. The clinical evolution of resistant depression. 9 th Congress for Bridging Eastern and Western Psychiatry, Iași, România, 2006, p. 97.
8. Prelipceanu D., Mihailescu R., Teodorescu R. *Tratat de sănătate mintală*, vol.1, București, 2000, 622 p.
9. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder (Revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159(April suppl).
10. Ellison J.M., Harney P.A. Treatment-resistant depression and the collaborative treatment relationship. *J Psychother Pract Res*. 2000 Winter;9(1):7-17.
11. Fava M., Davidson K.G. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr. Clin. of New Amer*. 1996. Vol. 19. N 2.
12. McPherson S. and al. The effectiveness of psychological treatments for treatment-resistant depression: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2005 May;111(5):331-40.
13. Sharan P., Saxena S. Treatment-resistant depression: clinical significance, concept and management. *Natl Med J India*. 1998 Mar-Apr;11(2):69-79.
14. Shelton R.C. and al. Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS Drugs*. 2010 Feb 1;24(2):131-61.
15. Schindler F., Angheliescu I.G. Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized, open-label study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007 May; 22(3):179-82.
16. Schwartz T. L., J. Petersen T. *Depression: Treatment Strategies and Management (Medical Psychiatry Series)*. 2006, 296 p.

MANIFESTĂRI CLINICO-EVOLUTIVE ÎN DEPRESIILE REFRACTARE

Ghenadie Cărăușu – conf. univ., dr. șt. med.,

Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 069373670, drcarausu@yahoo.com

Rezumat

Scopul lucrării a constat în studierea particularităților clinico-evolutive ale pacienților cu depresii rezistente, estimarea factorilor relevanți în dezvoltarea rezistenței. Studiul a fost realizat pe un lot de 612 pacienți cu depresie refractară. Dinamica scorurilor conform scalelor Hamilton, Montgomery - Asberg și Beck denotă că dintre cei 612 (100%) de pacienți incluși în studiu - 545 (89,1%) de subiecți au prezentat rezultate pozitive la tratament (remisiune – 29 bolnavi (4,7%) și remisiune parțială – 516 subiecți (84,3%), iar 67 (10,9%) de bolnavi - rezultate negative (lipsa remisiunii). Analiza comparativă a parametrilor conform acestor rezultate finale au demonstrat că bolnavii au prezentat o durată medie a bolii de $13,25 \pm 0,72$ ani și un număr mediu de episoade anterioare de $6,74 \pm 0,40$. Modul de debut mai frecvent al episodului depresiv rezistent a fost insidios - 457 (74,67%) cazuri. Cei mai mulți bolnavi s-au aflat în limita de vârstă de la 50 la 59 ani. Subiecții cu etatea de peste 60 de ani prezintă cea mai mare durată a bolii. Pacienții cu studii medii incomplete prezintă un debut mai tardiv al bolii și un număr de episoade anterioare mai mare. Subiecții, pensionați din cauza maladiei sau a vârstei sunt mai în etate comparativ cu celelalte grupuri și au beneficiat de cea mai mare durată de spitalizare. Majoritatea pacienților studiați au declarat existența unor evenimente negative personale în ultimele luni înainte de internare.

Cuvinte-cheie: depresie rezistentă, episod depresiv major, farmacoterapie

Summary. Clinical and evolutionary manifestations in refractory depression

The aim of this work was to study the peculiarities of clinical course in patients with resistant depression, estimating the relevant factors in the development of resistance. The study was conducted on a sample of 612 patients with refractory depression. Dynamics scales scores according to Hamilton, Montgomery - Asberg and Beck shows that out of 612 (100%) patients included in the study - 545 (89,1%) subjects had positive results in treatment (remission - 29 patients (4,7%) and partial remission - 516 subjects (84,3%), and 67 (10,9%) patients - negative results (no remission). Comparative analysis of parameters according to final results showed that these patients had a mean disease of $13,25 \pm 0,72$ years and an average of $6,74 \pm 0,40$ episodes earlier. The most frequent onset of resistant depressive episode was insidious - 457 (74,67%) cases. The most patients were in the age limit from 50 to 59 years. Subjects older than 60 years had the longest duration of illness. Patients with incomplete secondary education show a late onset of the disease and a higher number of previous episodes. Subjects, retired due to illness or age are older than the other groups and enjoyed the longest duration of hospitalization. Most patients have reported negative personal events in recent months before admission.

Key words: major depressive episode, resistant depression, pharmacotherapy

Резюме. Терапия различных клинических форм резистентной депрессии

Целью данной работы было изучение особенностей клинического течения у больных с резистентной депрессией, оценка различных факторов в развитии резистентности. Исследование было проведено на 612 пациентов с резистентной депрессией. Динамика шкалы оценки по Гамильтону, Монтгомери - Осбергу и Беку показало, что из 612 (100%) пациентов, включенных в исследование - 545 (89,1%) больных показали положительные результаты в результате лечения (ремиссия - 29 пациентов (4,7%) и частичная ремиссия - 516 больных (84,3%), и только у 67 (10,9%) пациентов наблюдались отрицательные результаты (отсутствие ремиссии). Сравнительный анализ параметров, в соответствии с конечными результатами показало, что средняя длительность заболевания $13,25 \pm 0,72$ лет, а средняя частота предыдущих эпизодов $6,74 \pm 0,40$. Наиболее часто болезнь начиналось постепенно - 457 (74,67%) случаев. Большинство пациентов были в возрасте от 50 до 59 лет. Субъекты старше 60 лет показали самую большую продолжительность болезни. Пациенты с неполным средним образованием показали позднее начало заболевания и большее число предыдущих эпизодов, а пенсионеры по болезни или по возрасту - самую длительную госпитализацию. У большинства обследованных пациентов за несколько месяцев до поступления наблюдались отрицательные психотравмирующие ситуации личного характера.

Ключевые слова: большой депрессивный эпизод, резистентная депрессия, фармакотерапия

Introducere. În concepția științifică despre depresia rezistentă persistă încă numeroase probleme de controversă și aspecte insolubile, inclusiv și în domeniul atât de importante cum ar fi particularitățile clinico-psiopatologice, variantele clinice și de evoluție, factorilor semnificativi în dezvoltarea rezistenței. Astfel, o cercetare aprofundată a acestor fenomene ar permite o diagnosticare mai precoce, o descifrare cât mai subtilă a mecanismelor prin care să se poată acționa efectiv în recuperarea pacienților și în definirea strategiilor terapeutice și profilactice [2, 5]. Este remarcant faptul că rata depresiei scăzute în copilărie și adolescență crește odată cu înaintarea în vârstă, perioadă de profunde schimbări ale individului, atingând peak-ul la maturitate [7, 10]. Aproximativ o treime din pacienți, care au manifestat un episod depresiv major, vor avea în următorii cinci ani încă un episod, rata recurenței crescând direct proporțional cu numărul episoadelor depresive [10, 11]. Iar numărul de zile de internare variază semnificativ în funcție de gravitatea diagnosticului, cel mai mare număr de zile/pat pot avea pacienții cu episoade depresive de nivel psihotic [1, 12].

Scopul lucrării. Studiarea particularităților clinico-evolutive ale pacienților cu depresii rezistente, estimarea factorilor relevanți în dezvoltarea rezistenței.

Material și metode. Au fost luați în studiu 612 pacienți, 491 (80,23%) femei și 121 (19,77%) bărbați, cu episoade depresive majore, rezistente la tratament, internați în IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie. Locuitorii orașelor au constituit 416 de subiecți, ai satelor - 196 de bolnavi. Ponderea pacienților căsătoriți în momentul internării era de 54,08%, restul de 45,92% fiind divorțați, necăsătoriți sau văduvi. În studiul prezent ponderea cea mai înaltă au constituit persoanele cu studii medii - 360 de cazuri, (58,8%), bărbați - 70 (19,44%), femei - 290 (80,56%), apoi urmează cele cu studii superioare - 179 cazuri (29,2%), bărbați - 41 (22,91%), femei - 138 (77,09%) și, în final, - cele cu studii medii incomplete - 73 cazuri (11,93%), bărbați - 10 (13,70%), femei - 63 (86,30%). Examenul clinico-psiopatologic a inclus cercetarea unor aspecte vizate de obiectivele acestei lucrări prin evaluarea complexă a datelor, cu ajutorul unui chestionar, special elaborat de noi. Stabilirea diagnosticului de episod depresiv la un număr de 612 pacienți, a fost urmată de cuantificarea intensității cu ajutorul celor două scale pentru depresie: HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*) - scala depresiei Hamilton, MADRS (*Montgomery - Asberg Depression Rating Scale*) - scala depresiei Montgomery - Asberg și una de autoevaluare psihologică - BDI (*Beck Depression Inventory*)

- inventarul depresiei Beck. Datele investigațiilor au fost prelucrate în mod computerizat prin metodele de analiză variațională, descriptivă, discriminantă și dispersională.

În acest studiu evaluările clinice, măsurarea eficacității tratamentului a avut loc în primele trei zile de administrare a noii scheme de tratament - prima vizită (V1), după două săptămâni - a doua vizită (V2) și la ieșire din spital - a treia vizită (V3). Pentru ca pacienții să fie considerați în remisiune scorul de referință conform scalei Hamilton trebuia să fie mai mic sau egal cu 7; după scala Montgomery - Asberg - mai mic sau egal cu 12; conform scalei Beck - mai mic sau egal cu 9. Datele dinamicii scorurilor conform scalelor de evaluare pe parcursul perioadei de observare denotă că dintre cei 612 (100%) de pacienți incluși în studiu - 545 (89,1%) de subiecți au prezentat rezultate pozitive la tratament (remisiune - 29 bolnavi (4,7%) și remisiune parțială - 516 subiecți (84,3%): scorurile scalei depresiei Hamilton, Montgomery - Asberg - și Beck - sub 15) (lotul I), iar la 67 (10,9%) de bolnavi s-au notat rezultate negative (lipsa remisiunii), cu o scădere a acestor scoruri peste 15 (lotul II). Astfel că lucrarea s-a bazat pe analiza comparativă a tuturor parametrilor conform acestor rezultate finale.

Rezultate. În ultimii ani cercetătorii acordă o atenție deosebită factorilor clinici în dezvoltarea depresiilor rezistente, în particular - particularităților clinico-dinamice [1, 3]. În observațiile noastre maladia s-a caracterizat în mod obișnuit printr-o evoluție de lungă durată. Tabloul complet al distribuției subiecților în raport de durata bolii pe loturi se prezintă în felul următor (tabelul 1).

Analiza tabelului denotă, că durata medie a bolii a fost de $13,25 \pm 0,72$ ani, date veridice statistic ($p < 0,05$) la comparația loturilor studiate.

În opinia savanților, depresiile, care au fost precedate de trei și mai multe faze depresive, răspund deseori insuficient la tratamentul indicat [6]. De regulă, în perioada inițială a bolii, nu are loc dezadaptarea pacienților. Însă, ulterior, se observă o accentuare treptată

a particularităților premorbide de caracter, sensibilitate sporită la schimbările ne semnificative din exterior, monotonie în activitate, scăderea motivațiilor și inițiativei, retragere socială. La acești bolnavi apar trăsături astenice, care se manifestă prin fatigabilitate sporită, un regim de cruțare în activități, tendință de a evita situațiile, care ar putea, în opinia pacienților, să declanșeze următoarea fază [8, 13]. Și observațiile noastre atestă că pacienții din ambele loturi de cercetare au prezentat câteva episoade anterioare, rezultatele obținute fiind reflectate în tabelul 2.

Datele prezentate în tabelul 2 denotă că numărul mediu de episoade depresive anterioare ale bolnavilor cu DR sunt în număr de peste cinci: lotul I - $6,42 \pm 0,23$, lotul II - $7,06 \pm 0,56$.

Analiza dispersională a caracteristicilor de durată și periodicitate după vârsta bolnavilor denotă că dintre cei 612 de pacienți incluși în studiu cei mai mulți subiecți s-au aflat în limita de vârstă de la 50 la 59 ani ($p < 0,001$). Tot ei demonstrează și cel mai mare număr de episoade anterioare ($p < 0,001$). Subiecții cu etatea de peste 60 de ani prezintă cea mai mare durată a bolii ($p < 0,001$) și a internării în spital ($p > 0,05$) (tabelul 3).

Rezultatele obținute denotă faptul că conform criteriilor de durată și periodicitate după gradul de instruire analiza dispersională atestă următoarele (tabelul 4).

Analiza lotului pe grupe după gradul de instruire arată o reprezentare semnificativă a persoanelor cu studii medii incomplete la un debut mai tardiv al bolii ($p < 0,001$). Pacienții cu aceleași studii prezintă cea mai importantă proporție și la o durată mai lungă a bolii ($p < 0,001$), dar și un număr de episoade anterioare mai mare, cu o veridicitate statistică ($p < 0,001$). Referitor la durata spitalizării rezultatele sunt ne semnificative statistic ($p > 0,05$).

Cazurile noastre atestă că analiza dispersională a criteriilor de durată și periodicitate după statutul social denotă următoarele (tabelul 5).

Tabelul 1

Distribuția subiecților pe loturi în raport de durata medie a bolii (ani)

Indici		N	M	m	P
Durata medie a bolii	Lotul I	545	12,81	0,39	**
	Lotul II	67	14,31	1,04	

Legendă. N - cifra absolută; M - valoarea medie; m - eroarea standard; P - criteriul Pearson; $p < 0,05^{**}$

Tabelul 2

Ponderea pacienților după numărul de episoade anterioare

Indici		N	M	m	P
Nr. de episoade anterioare	Lotul I	545	6,42	0,23	*
	Lotul II	67	7,06	0,56	

Legendă. N - cifra absolută; M - valoarea medie; m - eroarea standard; P - criteriul Pearson; $p > 0,05^*$

Tabelul 3

Analiza dispersională a caracteristicilor de etate, durată a bolii, numărul de episoade anterioare și durata spitalizării după vârstă

Indici	18 – 30 ani			31 – 39 ani			40 – 49 ani			50 – 59 ani			60 – 69 ani			F	P
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Vârsta	73	24.84	0.45	89	35.81	0.25	178	44.79	0.22	185	54.29	0.21	87	64.41	0.33	2387.73	****
Durata bolii (ani)	73	3.64	0.41	89	7.45	0.50	178	11.93	0.54	185	14.87	0.64	87	20.62	1.10	64.50	****
Numărul de episoade anterioare	73	2.25	0.33	89	3.83	0.29	178	5.91	0.29	185	7.72	0.36	87	6.87	0.74	53.29	****
Durata spitalizării (zile)	73	35.77	0.23	89	35.36	0.23	178	35.02	0.17	185	35.17	0.17	87	35.53	0.22	1.61	*

Notă: N – cifra absolută; M - valoarea medie; m - eroarea standard; F - criteriul Fisher; P - criteriul Pearson; $p > 0,05^*$ la comparația loturilor de pacienți după intervale de vârstă privitor la durata spitalizării; $p < 0,001^{****}$ la comparația loturilor de pacienți după intervale de vârstă referitor la vârstă, durata bolii și numărul de episoade anterioare.

Tabelul 4

Analiza dispersională a criteriilor de durată și periodicitate după gradul de instruire

Indici	Studii medii incomplete			Studii medii			Studii superioare			F	P
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Vârsta	73	55.51	1.12	360	45.16	0.65	179	46.44	0.83	23.98	****
Durata bolii (ani)	73	17.22	1.08	360	11.82	0.47	179	11.66	0.63	12.21	****
Numărul de episoade anterioare	73	9.23	0.76	360	6.15	0.26	179	6.07	0.35	11.80	****
Durata spitalizării (zile)	73	35.34	0.28	360	35.11	0.11	179	35.18	0.16	0.37	*

Notă: N – cifra absolută; M - valoarea medie; m - eroarea standard; F - criteriul Fisher; P - criteriul Pearson; $p > 0,05^*$ la comparația loturilor de pacienți după studiile obținute privitor la durata spitalizării; $p < 0,001^{****}$ la comparația loturilor de pacienți după studiile obținute referitor la vârstă, durata bolii și numărul de episoade anterioare.

Tabelul 5

Analiza dispersională a criteriilor de durată și periodicitate după statutul social

Indici	Salariat permanent			Student			Șomer			Pensionar/pensionat medical			F	P
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Vârsta	292	43.34	0.56	26	23.77	1.62	98	43.64	1.01	196	56.49	0.62	140.79	****
Durata bolii (ani)	292	10.19	0.43	26	3.04	1.14	98	9.90	0.78	196	18.24	0.65	57.66	****
Numărul de episoade anterioare	292	5.11	0.23	26	1.27	0.47	98	5.20	0.42	196	9.88	0.42	57.24	****
Durata spitalizării (zile)	292	35.28	0.12	26	35.81	0.27	98	35.57	0.24	196	35.31	0.16	3.30	**

Notă: N – cifra absolută; M - valoarea medie; m - eroarea standard; F - criteriul Fisher; P - criteriul Pearson; $p < 0,05^{**}$ la comparația loturilor de pacienți după statutul social privitor la durata spitalizării; $p < 0,001^{****}$ la comparația loturilor de pacienți după statutul social referitor la vârstă, durata bolii și numărul de episoade anterioare.

În urma analizei rezultatelor obținute de noi conchidem că pacienții, pensionați din cauza maladiei sau a vârstei sunt mai în etate comparativ cu celelalte grupuri ($p < 0,001$); tot ei prezintă o durată mai mare a bolii ($p < 0,001$), un număr mai mare de episoade anterioare ($p < 0,001$), beneficiind și de cea mai de durată internare în spital ($p < 0,05$).

Se consideră că o particularitate caracteristică a dinamicii depresiilor refractare este debutul insidios al bolii, cu dezvoltarea lentă a psihopatologiei, însă o altă parte de savanți afirmă că pentru aceste depresii este tipic debutul acut al stării depresive [4, 9, 14].

Observațiile noastre au stabilit că maladia a îmbrăcat atât un caracter de debut acut, cât și gradual. În

debutul gradual boala se dezvoltă treptat, deseori în condițiile de situație permanent psihotraumatizantă. Subiecții resimțeau indispoziție, oboseală, labilitate emoțională, anxietate periodică, încetinire ideativă și motorie, fatigabilitate, dificultăți de adormire. În astfel de condiții pacienții erau incapabili de a reacționa, „retragându-se pasiv” de la rezolvarea lor, „privindu-se” ca o culpă personală. În cazul încetinerii ideative și motorii pronunțate, limitării imaginațiilor și asociațiilor pacienților, situațiile psihotraumatizante aveau o reflectare nesemnificativă în structura trăirilor incapsulate a maladiei. Însă odată cu scăderea gravității tristeții se producea o condiționare a labilității crescute a afectului depresiv în legătură cu acțiunile stresante.

În debutul acut, manifestările bolii se accentuau rapid, fiind precedate în majoritatea cazurilor de situații psihotraumatizante importante (desfacerea familiei, decesul celor apropiați etc.). Caracterul acut al debutului a fost condiționat și de aspectul apariției brusce a traumei psihice, de intensitatea și semnificația ei pentru persoană, dar și de particularitățile premorbide, elemente care determinau într-o oarecare măsură tipul de reacție la stresul emoțional. Rezultatele obținute sunt demonstrate în tabelul 6.

Analizând aceste date, remarcăm ponderea ridicată, per total, a pacienților cu un mod de debut insidios al episodului depresiv rezistent față de cel brusc (de circa trei ori) - 457 (74,67%) bolnavi: 408 (74,86%) subiecți în I lot și 49 (73,13%) - în lotul II (în primul caz) și 155 (25,33%): 137 (25,14%) bolnavi în I lot și 18 (26,87%) subiecți în lotul II (în al doilea caz).

Există o serie de factori stresanți, care influențează instalarea și evoluția depresiilor refractare, de ex., microclimat familial tensionat, prin procese de divorț, situație de separare prelungită de o persoană apropiată în urma emigrării, deasemenea doliul instalat în urma pierderii unei persoane dragi, dar și lipsa unui loc de muncă, dificultăți materiale, absența suportului social [5, 9, 13]. Distribuția situațiilor psihotraumatizante la manifestarea episodului depresiv refractar în prezentul studiu sunt expuse în figura 1.

Din analiza rezultatelor am constatat că majoritatea pacienților, atât în lotul I - 274 (50,28%) cazuri, cât și în lotul II - 39 (58,21%) au declarat existența unor evenimente negative în ultimele luni, care au afectat viața personală (deces în familie, divorț, probleme intime). Motivele profesionale (șomaj, pensionare, schimbarea locului de muncă) au fost invocate de 62 (11,38%) dintre pacienți aparținând lotului I și de 10 (14,93%) dintre subiecții lotului II.

În calitate de exemplificare clinică prezentăm următorul caz.

Bolnava A., 28 ani

Anamneza: se dezvolta timidă, ascultătoare, puțin comunicativă, închisă în sine, nesigură, „nici nu puteam deschide gura”, era lăsată în „umbră” de profesori. Iubea singurătatea, nu-i plăcea să provoace conflicte și nici să iasă în scenă sau să recite în public, „mă pierdeam”. Nu era îndrăzneată și nici încrezută în forțele proprii. Era trimisă cu „forța” la prieteni, nici nu-i plăcea să vorbească. Foarte greu s-a acomodat la grădiniță, plângea ore întregi. Mergea câteva zile, ca apoi să nu mai frecventeze din cauza unor boli. Inițial dormea singură, dar când se îmbolnăvea, la ea venea mama, ca ulterior mama să treacă definitiv la ea în odaie. Dacă și mergea într-o altă cameră, pe a sa o lăsa deschisă, motivând prin „teamă de întuneric”. În familie nu erau legături emoționale, permanent avea

Tabelul 6

Ponderea pacienților după caracterul debutului episodului depresiv rezistent

Indici	Total		Lotul I		Lotul II		P
	N	%	N	%	N	%	
Debut insidios	457	74,67	408	89,28	49	10,72	*
Debut brusc	155	25,33	137	88,39	18	11,61	

Legendă. p>0,05*

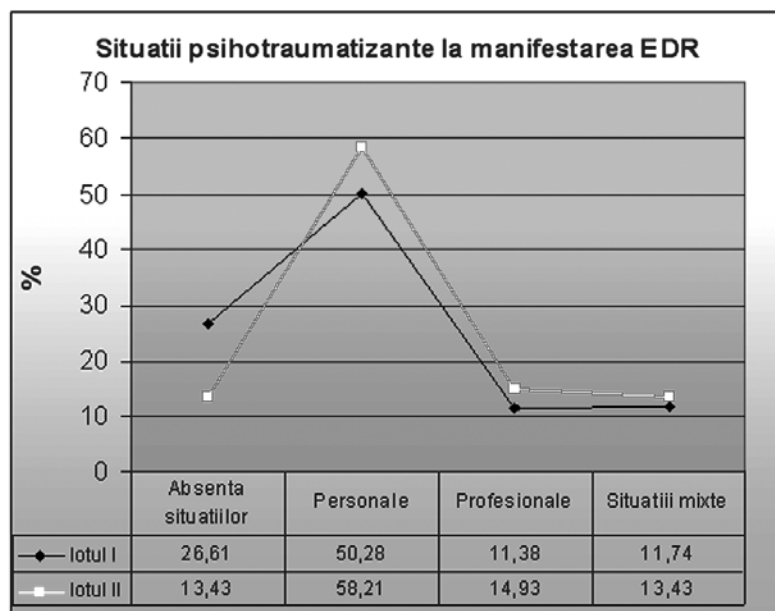


Fig. 1. Structura loturilor după situații psihotraumatizante la manifestarea episodului depresiv refractar (%)

un sentiment de vinovăție, că totdeauna făcea ceva incorect. Părinții erau în divorț, iar în casă mai locuiau și bunicii, părinții mamei. Mama era autoritară, o tutela și presa exagerat. Tatăl era hipocondru, deseori deprimat, singuratic, dar și mândru, putea lovi uneori mama. Acasă erau scandaluri interminabile. Pe parcursul sarcinii mama pacientei a suportat numeroase stresuri, la început deseori își schimbau locul de trai, ca mai apoi să locuiască cu socrii. La sfârșitul gravidității mama a avut nefropatie. Maică-sa mult lucra, fiind ghid, mult călătorea, lipsind de acasă. Sora fiind cu 9 ani mai mare, era geloasă la nașterea surorii. Știe că s-a născut supraponderal, „mama nu voia să mă ia de la maternitate”. De mică îi erau făcute deseori observații, de ex. să nu atingă unele obiecte din casă. A fost alăptată până la 4,5 luni, ulterior, brusc, este trecută la alimentație artificială. Începe a merge de la 10 luni, se cerea la oală la 2 ani. Între aceste două surori mama a mai avut câteva pierderi, deseori manifesta menoragii. Sora a decedat numai la câteva luni de la naștere. Tata s-a recăsătorit cu o persoană mult mai tânără. Fetița și-a îndrăgit și tatăl vitreg, recăsătorit și el a doua oară. Mai are un frate vitreg de 14 ani de la prima căsătorie a tatălui.

Bolnava a suportat adenoidectomie, varicelă, gripă, două pneumonii. La 6 ani a fost mușcată de un câine. Suferă de bronșită cronică, gastrită cronică. Rareori mergea la tatăl biologic, „acest tată nu este al meu, el a plecat de la noi, are și el un copil”. Bolnava nu a vorbit aproape până la 3 ani. În copilărie se urina, avea dureri de abdomen, deseori plângea, nu putea dormi, greu își făcea prieteni. Clasele primare le-a terminat în oraș, iar dintr-a cincea fetița a fost dată în sat, unde locuia la rude. Își amintește despre unchi, fratele mamei, care era destul de sever, era bătută când lua note rele.

A fost înregistrată cu soțul 4 ani, la al treilea an a rămas însărcinată. Primele luni avea gestoză, grețuri, copilul nou-născut era neliniștit, nu mânca, ziua nu dormea deloc. Peste câteva luni pleacă de la soț, la părinți. Actualmente își face studii la juridică. Întreține și legături extraconjugale cu o persoană căsătorită. Dar ce n-ar întreprinde, rămâne „singură”, „abandonată”, îi este frică să facă cunoștință cu un alt bărbat. Se teme să intre în conversație cu persoane de sex opus. Spune că nu poate obține satisfacție de la relații intime. Simte o pustietate, atunci se simte cel mai rău. Nu știe cum să se comporte cu colegii, prietenii.

Se îmbolnăvește în 2005, scade dispoziția, mult păstra patul, nu putea să lucreze, nu se spăla nici măcar pe față, nu vedea ieșire din situație. Se simțea singură, declara că-i este foarte greu, vroia să stea numai acasă, să nu facă nimic. Nu avea puteri, nu se poate isprăvi cu munca profesională și domestică. Se nota

o stare proastă generală, nu avea nici o dorință de a vorbi, gândurile se derulau lent. Nu putea lua decizii, vroia să fie orientată, ajutată. Socotea că totul este înzădar și, că nu are nici un scop. Declara că nu va fi iertată, se simțea anxioasă. Au apărut idei de sinucidere. A fost internată în IMSP SCP. Ulterior a fost spitalizată încă de două ori. În staționar spunea că gândurile se „frământă”, se gândește mult ce-a făcut în trecut. Declara că n-a ajutat pe nimeni, iar familia ei a rămas de nimic și ea „i-a făcut de răs pe toți cei apropiați”. Crede, că ea face tot răul și că ea este de vină în tot. Afirmă că ea n-a făcut multe în viață pentru copii, au rămas săraci și, n-au acumulat bogății. Relatează, că tabletele n-o ajută, nu are poftă de mâncare. Confirmă, că periodic apar strigăte pe nume. Acuza și tremor, slăbiciuni, indispoziție, tahicardie, dureri de inimă, senzații neplăcute în corp, insomnie, amețeli, cefalee, scăderea poftei de mâncare, fatigabilitate, „vuiet” în cap, „capul nu era clar”. Este îngrijorată, că nu poate lucra, ar vrea să conducă gospodăria ca și mai înainte. Se plânge că în casă este o situație tensionată, „toți sunt nervoși”. Afirmă, că viața este grea, iar ea s-a „săturat de depresie”. Relata că nu se mai cunoaște pe sine însuși, „nu mai sunt eu”, „sunt schimbată”, „nu sunt sigură pe mine”, „vreau să plâng continuu, nu pot face primul pas”. Declara că este nemulțumită de sine, se considera ratată, grav bolnavă, „parcă eram o altă persoană”. Se notau oscilații ale tensiunii arteriale, greutate în regiunea occipitală, senzație de lipsă de aer, accese de frică. A suportat două cure consecutive de antidepressive (sertralină 200 mg, fluvoxamină 250 mg), dar fără rezultat scontat.

Catamneza: după ieșire din spital locuia în familie, însă dispoziția rămânea scăzută, avea teamă, dureri de cap, greutate pe suflet, dureri periodice de inimă, nu-și găsea locul. Plângea, declara teamă de singurătate, „arsuri” în corp, lipsa puterilor, uscăciune în gură, bătăi de inimă, constipații. Se considera o povară pentru toți, relata că nu poate găti, nu se poate îngriji, nu se isprăvește cu munca, „nu mă mai interesează nimic”. Credea că va înnebuni, „îmi voi ieși din minți”, și că „nu am ieșire din situație”, fiind îngrijorată de soarta sa. Susținea că nu va mai putea lucra, deoarece nu se poate concentra, simte „fierbințeli”, „frământări” continuu în corp, dar mai ales în mâini și picioare. Trimisă repetat în staționar.

Examenul somatic. Starea generală satisfăcătoare. Talie mijlocie, nutriție ușor diminuată. Tegumentele și mucoasele vizibile curate, roz-pale. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Istmul faringian fără particularități. În plămâni murmur vezicular. FMR=16/min. Zgomotele cardiace sonore, ritmice. TA=110/70 mm Hg. Ps=76 băt./min. Abdomenul suplu, indolor la palpare. Ficatul și splina nu se palpează.

ză. Manevra Giordano negativă bilateral. Scaunul și diureza în limitele normei. T=36,6.

Examenul neurologic. Fante palpebrale egale. Pupile egale D = S, fotoreacție directă și asociată satisfăcătoare. Reflexe corneiene păstrate. Plicile nazolabiale egale. Acuitate auditivă normală. Nistagm absent. În poziție Romberg stabilă. Limba pe linia mediană. Reflexele osteo-tendinoase D=S. Reflexe patologice absente. Tonusul muscular normal. Probele cerebeloase indeplinește corect. Semne meningiene absente. Tremor ușor al membrelor superioare.

Examenul psihic: inițial tensionată, își frânge mâinile, contactul se stabilește cu dificultate. Deseori utilizează numai începuturi de frază. Acuză dureri de cap, hemoragii nazale, greutate pe suflet. Socoate că „parcă nici nu există”. Spune că vrea să se închidă și să nu contacteze cu nimeni. Consideră că n-a depus suficiente eforturi în viață. Acuma vrea să plece undeva, să fie singură, totul o înervează, vrea să se izoleze. Zice că face probleme, necazuri celor din jur, socoate că trebuia să le rezolve singură. Afirmă că a adus părinții la nimic, i-a „distrus”, „ei au cheltuit mult cu mine, eu n-am făcut față cerințelor, acuma mie îmi vine foarte greu să fac față”. „Prietenii nu se mai apropie de mine, mă resping”, crede că ei vorbesc despre ea. Socoate că problemele și-a făcut singură, cu mâna sa, nu mai are rost să trăiască, „am gânduri rele”. Consideră că trebuie să întoarcă multe datorii. Spune că acuma se îndreaptă spre rău, noaptea chiar aude foșnete, „parcă merge cineva în jurul casei”. „Eu am cedat complet”. Se consideră vinovată, deoarece n-a „ascultat” părinții. Simte o neîncredere în sine, în ziua de mâine, „blocată” psihic, are „fierbințeli și dureri de cap”, „distonie” vaselor, „parcă-mi ies din minți, slăbesc”. Se notează un „disconfort în jurul fierii”, „tremor lăuntric al organelor, țuit în urechi, frică”, „mi se tulbură ochii”. Declară „o amorțeală totală a corpului, dar mai mult a mâinilor”. Afirmă că „creierul nu funcționează așa cum trebuie”, capul este „gol”. Acuză și dureri de cap, predominant pe stânga, grețuri, „creșterea temperaturii”, insomnie, dureri de stomac, disconfort în regiunea epigastrică, dar și treziri devreme. Susține că „organele, mușchii nu sunt ai ei”. Are senzație de „tensiune în cap”, „nu mă pot concentra”. Nu are nici poftă de mâncare, sunt slăbiciuni, dureri, „bătăi puternice” de inimă, stări ca de leșin. Povestește că în aceste situații deseori chema ambulanța. Acasă nu vroia să facă nimic, nici măcar să meargă la magazin. Socoate, că „ceva s-a întâmplat în sufletul meu”. Declară și inapetență, scădere în greutate, amețeli, tremor lăuntric, insomnie, dificultăți de concentrare, scăderea capacității de muncă, pasivitate, neliniște, „incapacitate de a se relaxa”.

Sunt dureri de spate, are un tremor în corp, muș-

chii sunt „încordați”, plânsul este facil, are teamă, „tot timpul aștept ceva rău”, „este o tristețe, durere morală, nu vreau să trăiesc”. „Totul mă înervează”, „nu sunt fericită, simt o singurătate, cred că nimeni nu mă înțelege, simt că pierd ceva”. „Nu mă simt realizată, completă, mă tem să mă apropii de oameni, simt o ură, vreau să fiu rea, să mă cert, nu vreau să vorbesc cu nimeni”. Spune că tot timpul o deranjează ceva, este un sentiment de vinovăție, „nu sunt înțelegătoare”, dispoziția este „groaznică”, „sunt în așteptarea la ceva rău”, „nu mă interesează nimic”. Crede că nu arată prea bine, vrea să se închidă în sine, să nu vadă pe nimeni, „sexul nu mă interesează, nimic nu mă ajută, medicamentele la fel”. Nu suportă nici măcar vorbele oamenilor din jur. Afirmă că uneori își pierde controlul, „nu înțeleg perturbațiile atât de frecvente cu mine”. „La mine predomină negativul, incompetența”.

În secție, pe parcursul primelor săptămâni, consideră că duce un mod de viață parazită, „în mine este un vid, eu n-am nimic, sunt pasivă, nu simt ce-mi doresc, nu am nici o dorință, nu am o individualitate”. Credea că ar putea să se întâmple ceva rău. Afirmă că permanent „pierdea” șansele, spunea că are o atitudine față de sine ca un obiect, se simte derutată, nervoasă, urăște lumea, găsește în oameni numai rău, se simte inferioară, depreciață, crede că nu are nici o valoare. Afirmă că nu poate pricepe, nu este capabilă de a înțelege, nu corespunde cerințelor și nu așteaptă nimic bun de la viață. Are o stare „nedeterminată”, se simte nesigură, „dezorganizată”. Relatează că s-a dezamăgit în medicamente. Se simte epuizată, spune că este într-o perioadă dificilă, încearcă să nu ia în seamă pe ceilalți, dar nu poate. Persistă gândurile pesimiste că nu poate face nimic și că nu este capabilă de nimic. Relatează unde și când s-a tratat, la cine, cunoaște foarte mulți specialiști. Consideră că cei din jur își dau seama de slăbiciunile ei, „slăbește” memoria, „în cap e o prăpastie, nu găsesc cuvinte”, „simt o greutate în cap, mă simt încătușată, tristă, retrasă”. Afirmă că în cap se ridică „ceva”, simte „o tensiune, o încordare”, uneori face mișcări din mimica feții. Deaceia socoate că nu este bună de nimic.

În ședințele repetate de psihoterapie s-a instalat un transfer pozitiv, astfel că pacienta declară că „contradicțiile interne” sunt motivele dereglărilor. „Am conflicte interioare, creierul meu e amputat. Orice bărbat se simte incomod cu mine, nu sunt capabilă de nimic”. Consideră că are multe probleme personale, intime, pe care ar vrea să le rezolve. Pe parcursul psihoterapiei vroia să fie întrebată anume despre aceste lucruri. Spune că are o părere înaltă despre sine, idealizează mult. Analizează trăirile sale, acuma crede că nu și-a pierdut părinții pentru totdeauna. Afirmă

că nu poate să se „frângă” foarte ușor ca altădată, înțelege de ce a pierdut în greutate. Crede că poate fi frumoasă, iar soarta își croiește singură. Dacă inițial în terapie, de cele mai multe ori, avea visuri terifiante, cu eșecuri, falimente, ruine, numeroase nereușite, insuccese, lipsă de noroc, coșmaruri cu o putere neagră care vrea s-o ia, s-o provoace la niște fapte urâte, sau o împingeau la ceva rău, inclusiv la bătăi cu colegii, sau în care ea se transforma în cineva, în alt chip, ulterior visurile devin plăcute. Nu o mai „doborau psihic”, se visa în brațele mamei.

În urma tratamentului complex aparent liniștită, ajută personalului medical, afirmă că dispoziția este cu o ușoară ameliorare, dar în general rămâne încă ușor disperată, caută soluții. Însă nu se mai socoate o ratată. „Îmi este greu, lupt din răspuțeri, mă târâi în brânci”, dar crede că are să reușească în viitor. Externată cu recomandări pentru domiciliu.

Investigații. Investigații de laborator - N. RFG - N. ECG - schimbări nesemnificative ale miocardului în regiunea laterală și posterioară. Oftalmolog - f. ochiului - vene pletorice din ambele părți. EcoEG - Hipertensiune intracraniană ușoară. Neurolog - Fără semne neurologice de focar. Terapeut - Hipertensiune arterială, grad II. Cardiopatie ischemică cronică. Hepatită cronică. Colecistopancreatită cronică. Diateză urică. Ginecolog - sănătoasă. *Psiholog.* Dialodul verbal se formează lent, la întrebări răspunde monoton conform celor înaintate. Prezintă un sentiment de inutilitate, incapacitate, autodeprecieri și lipsă de energie. Dispoziția diminuată. Instrucțiunea o percepe suficient de bine. Fluxul ideativ încetinit, gândirea cu conotație negativă. Memoria și atenția cu deficiență de fixare pe fon afectiv. Praxisul constructiv și gnozisul fără particularități. Astfel la moment se constată o funcționare depresivă la o persoană cu sentimente de autoculpabilizare.

Tratamentul: clomipramină 200 mg/zi, carbamazepină 600 mg/zi, risperidonă 2 mg/zi, tratament simptomatic, gimnastică curativă, psihoterapie, ergoterapie

Recomandări:

1. Control psihiatric și psihoterapeutic periodic
2. clomipramină 100 mg/zi
3. carbamazepină 400 mg/zi.

Diagnosticul: (F33.2) Tulburare depresivă recurentă, episod actual sever, fără simptome psihotice. Intermisiune.

Rezumat. Pacienta se prezintă ca o persoană puțin comunicativă, anxioasă, cu dificultăți de separare de mamă. Lipsa legăturilor emoționale, divorțul părinților i-au provocat un sentiment de culpabilitate. Antecedentele eredo-colaterale se prezintă cu tulburări afective la tatăl, dar și psihopatice la ambii părinți.

Sarcina mamei a decurs cu multiple situații psihotraumatizante, gestoză. În copilărie suportat numeroase neuroinfecții, operații cu narcoză, boli bacteriene, dar și stresuri, care au și provocat eventual dificultăți de vorbire, enureză, tulburări de somn, labilitate emoțională, colice abdominale, dar și alte simptome psihosomatice. A schimbat școala, condițiile urbane pe cele rurale, iar locuind într-o familie străină, era maltrată pentru reușită scăzută. După o căsătorie nefericită, griji legate de sănătatea copilului, simte o singurătate, pustietate, senzație de abandon. Ulterior rămâne o problemă inițierea unor relații intime, cu toate că întreține unele legături cu diferiți bărbați.

Starea morbidă se declanșează cu tulburări afective, predominant anxios-depresive, cu scăderea randamentului, dar și idei de sinucidere. La internările ulterioare tabloul clinic devine polimorf, se asociază „frământări” de gânduri, cap „neclar”. Scade încrederea în tratament, se îndoiește în vindecare. Prezintă acuze ale unei afecțiuni recurente prelungite, în prim plan reliefându-se simptome astenice, vasculo-vegetative, dar și de depersonalizare. Înaintea ultimei spitalizări psihopatologia productivă s-a agravat. Pe lângă simptomele clasice ale unui proces depresiv se constatau diferite cenestopatii în formă de arsuri în corp, senzații de uscăciune, fierbințeli, frământări în corp. La internarea actuală se prezintă tensionată, neliniștită, cu idei de devalorizare, subestimare, de izolare, irascibilă, cu respingerea celor din jur, inclusiv din motivul unor idei senzitive de relație. Confirmă și de data aceasta idei autolitice, cu un viitor „întunecat”, senzații neplăcute în corp, scădere în greutate, dificultăți de concentrare, tremor, disconfort abdominal, fierbințeli, cefalee, vuiet în urechi, foșnete, amorțeli, subfebrilitate. Pe lângă trăirile psihopatologice sus-numite au survenit și simptome nihilistice, cu idei că organele nu sunt ale ei, capul este gol, iar ea nu există, dar și simptome psihotice în formă de trăiri halucinatorii. Considera că ea nu este înțeleasă, capabilă, completă, ci numai plină de catastrofe. Crede că pierde ceva, dar nu poate realiza ce anume. Era pesimistă în privința tratamentului, nu poate înțelege perturbațiile atât de frecvente cu ea. Simte că își pierde controlul, că creierul este „amputat”, crede că contradicțiile interne sunt motivele dereglărilor. Și trăirile nocturne sunt preponderent ocupate de visuri terifiante, pline de falimente și nereușite. Dacă inițial în secție declara un gol interior, un vid, o stare nesigură, dezamăgiri în medicație, atunci, pe parcursul observației, în urma asocierii și psihoterapiei, începe a expune idei optimiste pentru viitor, iar starea generală este cu ameliorare semnificativă.

Discuții. Se consideră că o particularitate caracteristică a dinamicii depresiilor rezistente terapeutic

este debutul insidios al bolii cu dezvoltarea lentă a depresiei, afirmându-se că într-un șir de cazuri perioada inițială de manifestare a depresiei variază de la câteva luni până la 20 ani [5, 15]. Totuși, o altă parte de savanți consideră că o caracteristică tipică pentru depresiile rezistente terapeutic este debutul acut al stării depresive [7, 16]. Analizând dinamica depresiilor rezistente autorii evidențiază două variante a acestora: cu evoluție continuă și simptomatologie monotonă „înghețată” și cu evoluție intermitentă, cu acutizări frecvente. Printre variantele fundamentale de evoluție a stărilor depresive există și variante intermitente: evoluție periodică cu creșterea frecvenței fazelor depresive, care treptat se apropie de evoluție continuă sau evoluție tip „defect” depresiv. Studii farmacoclinice efectuate la interval de un an și de cinci ani de evoluție pe subiecții depresivi au evidențiat că la un an recurența a fost întâlnită la 19% cazuri, evoluția cronică la 33% cazuri, iar remisiunea - la 48% cazuri; la cinci ani recurența a fost întâlnită la 55% cazuri, evoluția cronică la 12% cazuri, iar remisiunea la 33% cazuri [10, 17, 18].

Concluzii

1. În observațiile noastre pacienții au prezentat o durată medie a bolii de $13,25 \pm 0,72$ ani, date autentice ($p < 0,05$) la comparația loturilor studiate și un număr mediu de episoade anterioare de $6,74 \pm 0,40$. Modul de debut mai frecvent al episodului depresiv rezistent a fost insidios - 457 (74,67%) cazuri, cu o dezvoltare graduală a psihopatologiei. În debutul brusc - 155 (25,33%) cazuri, manifestările bolii se accentuau rapid, fiind precedate în majoritatea cazurilor de situații psihotraumatizante importante.

2. Datele obținute atestă că cei mai mulți bolnavi se află în limita de vârstă de la 50 la 59 ani, tot ei denotă și cel mai mare număr de episoade anterioare, ($p < 0,001$). Subiecții cu etatea de peste 60 de ani prezintă cea mai mare durată a bolii, ($p < 0,001$) și a internării în spital, ($p > 0,05$). Pacienții cu studii medii incomplete prezintă un debut mai tardiv al bolii, o durată mai lungă a bolii și un număr de episoade anterioare mai mare, ($p < 0,001$). Subiecții, pensionați din cauza maladiei sau a vârstei sunt mai în etate comparativ cu celelalte grupuri; tot ei prezintă o durată mai mare a bolii, un număr mai mare de episoade anterioare, ($p < 0,001$), beneficiind și de cea mai de durată internare în spital, ($p < 0,05$).

3. Majoritatea pacienților, atât în lotul I - 274 (50,28%) cazuri, cât și în lotul II - 39 (58,21%) au declarat existența unor evenimente negative în ultimele luni, care au afectat viața personală (deces în familie, divorț). Motivele profesionale (șomaj, pensionare,

schimbare a locului de muncă) au fost invocate de 62 (11,38%) dintre pacienți aparținând lotului I și de 10 (14,93%) dintre subiecții lotului II.

Bibliografie

1. Cărașu G. Aspecte clinico-sociale ale depresiei refractare. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, nr. 4, p. 72-78, 2011.
2. Cărașu G. Clinical-evolutionary features of refractory depression. In: Bulletin of Integrative Psychiatry. Iași, România, 2012, nr. 2, p. 25-33.
3. Kaplan G., Sadock B. Manual de buzunar de Psihiatrie Clinică. Editura Medicală. Liga română pentru sănătate mintală, 2001, 558 p.
4. Nedelciuc G., Cărașu G. The clinical evolution of resistant depression. 9 th Congress for Bridging Eastern and Western Psychiatry, Iași, România, 2006, p. 97.
5. Anderson I. and al. NICE clinical Guideline 90. (October 2009). Depression: the treatment and management of depression in adults. London, 64 p.
6. Ellison J.M., Harney P.A. Treatment-resistant depression and the collaborative treatment relationship. J Psychother Pract Res. 2000 Winter; 9(1):7-17.
7. Gotlib Ian H., Hammen Constance L. Handbook of Depression, Second Edition. 2010, 708 p.
8. Heston L. L. Mending M.: A Guide to the New Psychiatry of Depression, Anxiety, and Other Serious Mental Disorders. 1991, 248 p.
9. Kasper S., den Boer J. A., Sitsen J.M. Handbook of Depression and Anxiety: A Biological Approach, Second Edition, (Medical Psychiatry Series). 2003, 832 p.
10. Lam R., Mok H. Depression (Oxford Psychiatry Library Series). 2008, 116 p.
11. Lemperiere T. Aspects evolutifs de la depression. Paris. 1996. 160 p.
12. Nelsen M.R., Dunner D.L. Clinical and differential diagnostic aspects of treatment-resistant depression. J Psychiatr Res, 29(1):43-50. 1995 Jan.-Feb.
13. Petersen T. and al. Psychosocial functioning in patients with treatment resistant depression. Eur Psychiatry. 2004 Jun;19(4):196-201.
14. Priest R. Therapy-resistant depression [report]. Int. Clin. Psychopharmacol. 1993; 7:201-202.
15. Rothschild Anthony J. Clinical Manual for the Diagnosis and Treatment of Psychotic Depressions. 2008, 187 p.
16. Sato Y. and al. Augmentation of antidepressants with perospirone for treatment-resistant major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009 Apr 30;33(3):416-8. Epub 2009 Jan 6.
17. Schwartz T. L., J. Petersen T. Depression: Treatment Strategies and Management (Medical Psychiatry Series). 2006, 296 p.
18. Segal Z.V., Whitney D.K., Lam R.W., and the CANMAT Depression Work Group. Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders. The Canadian Journal of Psychiatry, June 2005. Vol 46, Suppl 1. pp. 298-378.

PARTICULARITĂȚILE PSIHONEUROLOGICE DE DEZVOLTARE A COPIILOR PREMaturi EXPUȘI ANTENATAL SULFATULUI DE MAGNEZIU

Mariana Sprincean^{1,2} – conf. univ., dr. psihol.,
Petru Stratulat^{1,2} – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Ludmila Ețco^{1,2} – prof. cercet., dr. hab. șt. med.,
Victor Petrov¹ – conf. cercet., dr. șt. med.,
Igor Opalco¹ – conf. cercet., dr. șt. med.,
Aliona Lupașcu¹ – cercet. șt. st.,
Valeriu Pădure¹ – cercet. șt. st.,
Elena Paladi¹ – cercet. șt. st.,

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului, ²IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: 069889800, marianasprincean@yahoo.com

Rezumat

Introducere. Ocrotirea sănătății neuropsihice a copiilor și, în special a celor născuți prematur, impune o atenție deosebită în condițiile actuale ale dezvoltării sistemului de servicii în domeniul sănătății. **Scopul:** evidențierea particularităților psihoneurologice a copiilor născuți prematur care au administrat sulfat de magneziu ca neuroprotector antenatal. **Materiale și metode.** Studiul desfășurat a constat în analiza retrospectivă și prospectivă a unui eșantion de 291 prematuri născuți la termenul de gestație de până la 34 s.a. în cadrul Institutului Mamei și Copilului (IMSP IMȘIC) în anii 2011-2014. Lotul I de studiu l-au constituit 122 (41,9 ± 2,9%; p<0,01) de nou-născuți prematuri care au primit MgSO₄ antenatal și lotul II – 169 (58,1 ± 2,9%; p<0,01) de nou-născuți din grupul placebo neurologic la vârsta corectată de 3,6,9,12 luni. **Rezultate.** Analiza structurii dereglărilor neurologice determinate prin evaluarea în dinamică la 12 luni v.c. a copiilor născuți prematur cu termenul de gestație mai mic de 34 s.g. care au primit sulfatul de magneziu cu țel de neuroprotecție antenatal, denotă că: dereglărilor neurologice majore le revin – 13,5±3,3%, dereglărilor neurologice moderate – 12,5±3,2%; dereglărilor neurologice minore – 28,9±4,4%; dezvoltării psihomotorii corespunzătoare vârstei corectate – 45,3±4,9%. Copiii născuți prematur din lotul I, MgSO₄ la vârsta de 12 luni v.c. au prezentat riscuri neurologice înalte în 13,5±3,3% cazuri, iar cei din lotul II, placebo - 20,8±3,7% (t-1,5; p>0,05). **Concluzii.** Studiul demonstrează că la copiii din lotul II placebo se constată o rată mai înaltă a dereglărilor neurologice minore și majore comparativ cu lotul I care au administrat MgSO₄ antenatal.

Cuvinte-cheie. prematuri, particularități psihoneurologice, dezvoltare, sulfat de magneziu

Summary. Psychoneurological peculiarities of development of premature children antenatal exposed to magnesium sulphate treatment

The Goal: emphasizing the psycho-neurological peculiarities of premature children treated with magnesium sulphate as antenatal neuroprotector. **Material and methods.** This study has identified in retrospective and prospective analysis a sample of 291 premature children up to 34 weeks of gestation, in 2011-2014, at the Institute of Mother and Child. First study group of 122 of premature newborns (41,9 ± 2,9%; p<0,01) was administrated antenatal MgSO₄ and the second placebo study group of 169 newborns (58,1 ± 2,9%; p<0,01) neurologically were examined at 3,6,9 and 12 month of age. **Results.** The analysis of the structure of neurologic abnormalities, identified by dynamic evaluation within 12 month of life of premature newborns with less than 34 weeks of gestation period, in the group in which was administrated magnesium sulphate as antenatal neuroprotection, stipulated: major neurologic deviations - 13,5±3,3%, moderate neurologic deviations – 12,5±3,2%; minor neurologic deviations – 28,9±4,4%; psychomotorial development related to corrected age – 45,3±4,9%. Children prematurely born from first MgSO₄ group at the age of 12 month presented high neurologic risks in 13,5±3,3% of cases and those of second placebo group: 20,8±3,7% (t-1,5; p>0,05). **Conclusions.** The children of second control placebo study group demonstrated a higher rate of neurologic minor and major deviations in comparance with the first study group in which was antenatal administrated magnesium sulphate.

Key words: premature children, psychoneurological peculiarities, development, magnesium sulphate

Резюме. Психоневрологические особенности развития недоношенных детей, антенатально подвергшихся лечению сульфатом магния

Цель: выявление психоневрологических особенностей развития преждевременно рожденных детей, подвергшихся лечению сульфатом магния, в качестве антенатального нейропротектора. **Материалы и методы.** Данное исследование, проведенное в период 2011-2014 годов в Институте Матери и Ребенка, предусматривало ретроспективный и проспективный анализ 291 недоношенного ребенка, рожденных на сроках до 34-х недель. Первую группу составили 122 (41,9±2,9%; p<0,01) недоношенных детей, подвергавшихся антенатальному

лечению $MgSO_4$. Вторая контрольная группа (плацебо) составила 169 новорожденных ($58,1 \pm 2,9\%$; $p < 0,01$), которые проходили осмотр в возрасте 3, 6, 9 и 12 месяцев жизни. **Результаты.** Анализ структуры неврологических расстройств, определенных путем клинического обследования недоношенных детей в динамике в возрасте 12 месяцев с коррекцией, рожденных на сроке беременности менее 34 недель, которые прошли лечение сульфатом магния в целях антенатальной защиты, установил: тяжелые неврологические расстройства – $13,5 \pm 3,3\%$, неврологические расстройства средней тяжести – $12,5 \pm 3,2\%$; незначительные неврологические расстройства – $28,9 \pm 4,4\%$; психомоторное развитие, соответствующее возрасту – $45,3 \pm 4,9\%$. У недоношенных детей из первой группы $MgSO_4$, в возрасте 12 месяцев были выявлены высокие неврологические риски в $13,5 \pm 3,3\%$ случаев, у детей из второй группы с плацебо лечением: $20,8 \pm 3,7\%$ ($t=1,5$; $p < 0,05$). **Заключение.** Было выявлено, что у детей из второй контрольной группы чаще выявляются умеренные и тяжелые неврологические расстройства по сравнению с детьми из первой группы, которые прошли антенатальное лечение сульфатом магния.

Ключевые слова: недоношенные дети, психоневрологические особенности, развитие, сульфат магния

Introducere. Sănătatea neuropsihică a copiilor și, în special a celor născuți prematur, impune o atenție deosebită în condițiile actuale ale dezvoltării sistemului de servicii în domeniul sănătății. La copiii născuți prematur se constată un risc sporit pentru dereglări neurologice majore cum ar fi deficiențele mentale de la stadiul moderat până la cel sever, cum ar fi dizabilitățile neuro-senzoriale, paralizia cerebrală și epilepsia [1,5].

Datele literaturii denotă că în etiologia dizabilităților neurologice și, în special, a paraliziei cerebrale intervin mai mulți factori care au o acțiune distructivă asupra dezvoltării creierului pe parcursul perioadelor ontogenetice timpurii [10,2]. Principalul factor de risc al dereglărilor neurologice sunt nașterile premature (vârsta gestațională mai mică de 34 săptămâni) și greutatea foarte mică la naștere (mai puțin de 1500 g), cauze care sunt responsabile pentru circa 17-32% dintre cazurile de dereglări neurologice la copii [3,11].

Cercetările particularităților psihoneurologice a copiilor prematuri care au primit antenatal sulfat de magneziu cu țel de neuroprotecție prin examinarea neurologică la distanță sunt actuale și necesare pentru a evalua efectul pe termen lung a intervențiilor medicale și pentru a identifica riscurile adverse neidentificate anterior [7,13]. Diagnosticul neurologic al copiilor de 1 an vârstă corectată, cu prematuritate, și, mai ales, cu dereglări neurologice minore și majore, constituie o modalitate obiectivă de punere în evidență a diagnosticării afecțiunilor neurologice însoțite de retard psihomotor și cognitiv-verbal, precum și a aprecierii rezultatelor procesului neuropsihologic de depistare timpurie a acestora, începând cu cele mai precoce stadii ontogenetice [4,6,8].

În condițiile diagnosticării unor stări patologice, de exemplu paralizia cerebrală infantilă, dezvoltarea ulterioară nu urmează un ritm firesc, caracteristic copilului sănătos. Imaturitatea sistemului nervos la copiii de până la trei ani poate constitui o premisă importantă în vederea unei stimulări psihocomportamentale a copiilor prematuri [9, 14]. Stimularea tim-

purie a copiilor cu prematuritate este hotărâtoare din motivul plasticității enorme a creierului în primii trei ani de viață. Beleaev susține că plasticitatea enormă a creierului copilului de vârstă fragedă și antrenamentul, înlătură semnificația fatală a patologiei neurologice [12].

Deși, dizabilitățile majore sunt adesea identificate în timpul copilăriei, disfuncțiile neurologice cu o severitate ușoară devin mai evidente pe măsură ce copilul atinge vârsta școlară. Este extrem de dificil de a determina în perioada copilăriei fragede dacă problemele neurologice sunt tranzitorii și rezultă din recuperarea continuă a efectelor negative ale nașterii premature sau dacă acestea reflectă apariția unui handicap permanent. Situațiile descrise necesită o evaluare complexă și în dinamică în programul de evaluare neurologică la distanță. Iată de ce considerăm cu certitudine că studiile în domeniul respectiv sunt necesare și trebuie extinse în vederea diminuării morbidității neurologice la copiii născuți prematur.

Toate aceste aspecte multiple vor fi abordate în această lucrare, **scopul** căreia este de a evidenția particularitățile de dezvoltare psihoneurologică în primul an de viață a copiilor născuți prematur care au administrat sulfat de magneziu ca neuroprotector antenatal și de a elucida importanța ameliorării timpurii a dezvoltării copiilor prematuri cu risc de realizare a dizabilităților neurologice. În vederea atingerii scopului definit, au fost formulate următoarele **obiective**:

1. Studiarea particularităților psihoneurologice la prematurii expuși sulfatului de magneziu antenatal și caracteristica manifestărilor neurologice la distanță.
2. Diagnosticarea cât mai timpurie a dereglărilor neurologice minore și majore la prematuri corelată cu neuroprotecția antenatală.
3. Aprecierea eficacității tratamentului neuroprotector la copii născuți prematur.
4. Evaluarea statutului somato-neurologic la copii cu prematuritate la vârsta de un an în funcție de factorii de risc favorizanți.
5. Aplicarea resurselor de ameliorare a dezvoltă-

rii psihoneurologice timpurii a copiilor prematuri cu risc de realizare a dizabilităţilor neurologice.

Material şi metode. Studiul a constat în analiza retrospectivă şi prospectivă a unui eşantion de 291 prematuri născuţi la termenul de gestaţie de până la 34 s.a. în cadrul IMSP Institutului Mamei şi Copilului în anii 2011-2014. Au fost evidenţiate două categorii de copii care au participat în studiu: 122 copii prematuri care au primit $MgSO_4$ antenatal şi 169 prematuri din grupul placebo. Metodologia cercetării a inclus metode teoretice, practice şi statistice de investigaţie. În procesul investigaţiei s-a recurs la diagnosticul neuropsihologic prin examinarea neurologică după metoda standard a formelor de dereglări neurologice minore şi majore, al familiilor din grupul de risc, la examinarea motricităţii, sferei socio-afective, limbajului copiilor cu dereglări de tonus muscular, tulburări de dezvoltare specifice ale funcţiei motorii şi paralizie cerebrală infantilă la vârsta de 3, 6, 9, 12 luni vârstă corectată (v.c.) a prematurului. Diagnosticul neurologic al copiilor cu tulburări neurodevelopmentale a fost posibil de efectuat în secţiile de prematuri, psiho-neurologia nou-născuţilor, neurologia de vârstă fragedă din IMSP IMŞIC din mun. Chişinău.

Rezultatele etapei de constatare, fişele individuale neurologice ale copiilor, precum şi un şir de surse metodologice de referinţă ne-au permis să elaborăm metoda de organizare şi desfăşurare a etapei experimentale adaptată după metoda Portage. Veridicitatea rezultatelor obţinute a fost determinată prin testul de semnificaţie (t-student) şi pragul de semnificaţie (p).

Rezultate. În studiu au fost incluşi 291 prematuri născuţi vii la termenul de gestaţie de 28 până la 34 s.a. în anii 2011-2014. Lotul I de studiu l-au constituit 122 ($41,9 \pm 2,9\%$; $p < 0,01$) de nou-născuţi prematuri care au primit $MgSO_4$ antenatal şi lotul II – 169 ($58,1 \pm 2,9\%$; $p < 0,01$) de nou-născuţi din grupul placebo examinaţi neurologic la vârsta corectată de 3,6,9,12 luni. Loturile I şi II de studiu au fost divizate în funcţie de termenul de gestaţie: a) prematuritate gr.II (32-34 s.a.) – 67 ($54,9 \pm 4,5\%$) nou-născuţi prematuri din lotul I şi 98 ($57,9 \pm 3,8\%$) nou-născuţi prematuri din lotul II: b) prematuritate gr.III (28-31 s.a.) - 55 ($45,1 \pm 4,5\%$) nou-născuţi

prematuri din lotul I şi 71 ($42,1 \pm 3,8\%$) nou-născuţi prematuri din lotul II.

Examinarea neurologică a eşantioanelor de prematuri se efectua după metoda standard la vârsta corectată de 3,6,9,12 luni. În aprecierea statutului neurologic o atenţie deosebită se atrăgea asupra stării generale a copilului, dezvoltării psihomotorii şi cognitiv-verbale, dezvoltării fizice, activităţii motorii. Aprecierea stării tonusului muscular, reflexelor osteotendinoase, sensibilităţii, probelor de coordonare după metodele neurologiei clasice. Volumul investigaţiilor suplimentare era determinat de polimorfismul manifestărilor clinice, caracterul şi localizarea procesului patologic prin utilizarea metodelor de bază de diagnostic funcţional precum: electroencefalografia, dar şi metodelor de neurovizualizare: neurosonografia, tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară.

Particularităţile anatomofiziologice a copiilor prematuri născuţi la termenul de gestaţie de până la 34 s.a. necesită condiţii speciale în perioada neonatală pentru a creşte rata supravieţuirii acestora şi diminuarea complicaţiilor neurologice. Starea copiilor prematuri în perioada neonatală era în majoritatea cazurilor gravă, cu dereglări ale funcţiei respiratorii, tulburări vegeto-viscerale, dereglări oculomotorii, sindrom hipertensiv, sindrom de abolire, sindrom convulsiv. Dintre aceste stări neurologice grave au fost evidenţiate meningita, convulsiile neonatale şi hemoragia periventriculară.

În perioada neonatală au fost înregistrate rezultate nesemnificative pentru meningită (t-0,8; $p > 0,05$), convulsii neonatale (t-0,4; $p > 0,05$) şi hemoragie periventriculară (t-1,3; $p > 0,05$), ceea ce denotă un efect neuroprotector antenatal slab pronunţat la această etapă (tabelul 1).

Diagnosticul neurologic a eşantioanelor de copii ce au primit $MgSO_4$ şi placebo antenatal la 3 luni vârstă corectată a pus în evidenţă prevalarea patologiilor neurologice precum: paralizie cerebrală infantilă (PCI) – 8 ($6,5 \pm 2,2\%$) copii, lotul I şi 17 ($10,1 \pm 2,3\%$) copii, lotul II, cu semnificaţia t-1,1; $p > 0,05$; retard psihomotor sever – 7 ($5,7 \pm 2,1\%$) copii pentru lotul I şi 15 ($8,9 \pm 2,2\%$) copii pentru lotul placebo, cu semnificaţia t-1,05; $p > 0,05$, constatându-se diferenţe statistic nesemnificative. În cazul comparaţiei

Tabelul 1

Diagnosticul neurologic în perioada neonatală (0-28 zile),%

Diagnostic neurologic	Mg SO ₄ (n=122)		Placebo (n=169)		Semnificaţia	
	abs.	M±m	abs.	M±m	t	p
Meningită	2	1,6 ± 1,1	1	0,6 ± 0,6	t-0,8	p>0,05
Convulsii neonatale	4	3,3 ± 1,6	7	4,1 ± 1,5	t-0,4	p>0,05
Hemoragie periventr.	8	6,5 ± 2,2	18	10,6 ± 2,4	t-1,3	p>0,05

ambelor loturi valorile obținute nu sunt semnificative, $p > 0,05$ (tabelul 2).

Pe parcursul primelor luni de viață la copiii născuți prematur se constată o imaturitate a funcțiilor responsabile de dezvoltarea activităților psihomotorii și cognitiv-verbale. Nedezvoltarea funcțiilor cognitive la copiii cu prematuritate, se datorează ritmului încetinit de dezvoltare. Acțiunea factorilor de risc exogeni și endogeni care au provocat nașterea prematură influențează organismul în creștere și, de asemenea, maturizarea structurilor sistemului nervos.

Dezvoltarea psiho-motorie și socio-afectivă al copilului cu prematuritate în primele luni de viață contribuie în mod direct la integrarea și adaptarea optimă a acestuia la mediul de viață. Integrarea copilului în mediul social trebuie concepută dintr-o perspectivă dinamică și complexă, ca un proces continuu, de lungă durată ce implică principalele direcții în sfera dezvoltării psihice a copilului, iar importanța familiei și anume a mamei în realizarea unei stimulări a dezvoltării copilului este indiscutabilă. În procesul de examinare psiho-neurologică o atenție deosebită s-a atras conlucrării active cu mama copilului născut prematur și membrii familiei acestuia.

În procesul de examinare a copiilor incluși în etapa de constatare au fost adaptate după metoda Portage și utilizate un șir de probe aplicate individual, fiecărui copil în parte: 6 probe generale și a câte 2 probe suplimentare, în funcție de specificul dezvoltării neurologice, pentru a evalua mai profund comportamentele problematice și mai necesare de dezvoltat prin intermediul aplicării unor resurse de ameliorare. În etapa de constatare durata aplicării probelor era diferită și creștea în funcție de vârsta copiilor. Astfel că la copiii din grupul de vârstă (6-9 luni), durata medie a aplicării unei singure probe nu depășea 2 minute, iar o ședință ajungând până la 15-20 minute. La copiii de vârstă 12 luni vârstă corectată durata ședinței era de aproximativ 20 minute.

Descrierea probelor utilizate în cadrul etapei de constatare (test) și în cadrul etapei de control (retest):

Probele aplicate copiilor din lotul I și II, cu vârstă de 6 luni și 9 luni vârstă corectată:

A. Pentru aprecierea nivelului de dezvoltare a comportamentului psihomotor:

- Proba 1. Susținem spinarea micuțului cu mâna, apoi reducem susținerea; ținem mâna aproape de cap și îl lăsăm pe el să-și susțină capul și spatele. Constatăm deprinderea de a ține capul, de a șede și profunzimea retardului motor.

- Proba 2. Copilul este pus pe burtă (2 min.), ca să aibă posibilitatea să ridice capul și să privească clopoțelul sau jucăria cu sunet, ținută la nivelul ochilor. Se evaluează comparativ capacitatea de a reacționa prin mișcările capului, urmărirea cu ochii, încercările de târâire pentru a ajunge obiectul.

B. Pentru aprecierea nivelului de dezvoltare a comportamentului socio-afectiv:

- Proba 1. Recunoașterea părintelui sau a persoanei apropiate – reacția de bucurie a copilului. Se constată prezența sau lipsa “complexului de învioreare” ca răspuns la comunicarea emoțională.

- Proba 2. Reacția socio-afectivă (afirmarea sau negarea) la observarea imaginii sale în oglindă.

C. Pentru aprecierea nivelului de dezvoltare a comportamentului cognitiv-verbal:

- Proba 1. Repetăm de mai multe ori un sunet cu o tonalitate înaltă a vocii. Constatăm reacția copilului la provocările verbale ale experimentatorului.

- Proba 2. Pronunțăm o serie de sunete constituite din două silabe de tipul *ba-ba, da-da, ta-ta* etc. Rugăm copilul să repete sunetele.

Probe suplimentare:

a) pentru copiii ce au primit sulfat de magneziu antenatal:

- Proba 1. Pe un pat punem o jucărie strălucitoare mai departe și încurajăm copilul să se miște înainte la ea. Constatăm deprinderea de a se târâi.

- Proba 2. Repetăm des sunete cu tonalitate înaltă și joasă la urechea copilului, precum: *bo-ca, bo-ca*. Constatăm deprinderea de a reproduce sunetele auzite.

b) pentru copiii din grupul placebo:

- Proba 1. Punem niște obiecte și jucării într-o cutie, apoi le scoatem din ea, cerem copilului să imită acțiunea.

Tabelul 2

Diagnosticul neurologic al eșantioanelor de copii la 3 luni vârstă corectată, anii 2011-2014, (%)

Diagnostic neurologic la 3 luni v.c.	Mg SO ₄ (n=122)		Placebo (n=169)		Semnificația	
	abs.	M±m	abs.	M±m	t	p
Sănătos	37	30,4 ± 4,2	42	24,8 ± 3,3	t-1,1	p>0,05
Tulburări de tonus muscular	49	40,2 ± 4,4	60	35,5 ± 3,7	t-0,8	p>0,05
Paralizie cerebrală infantilă (PCI)	8	6,5 ± 2,2	17	10,1 ± 2,3	t-1,1	p>0,05
Retard psihomotor sever	7	5,7 ± 2,1	15	8,9 ± 2,2	t-1,05	p>0,05
Retard psihomotor moderat	10	8,2 ± 2,5	16	9,5 ± 2,2	t-0,4	p>0,05
Sindr. convulsiv/epilepsie	6	4,9 ± 1,9	11	6,5 ± 1,9	t-0,6	p>0,05
Atrofie corticală, ventriculomegalie	5	4,1 ± 1,8	8	4,7 ± 1,6	t-0,2	p>0,05

- Proba 2. Ținem copilul astfel încât să se poată vedea în oglindă, spunându-i: “iată copilul”, dacă el nu surâde la propria imagine, îl ținem astfel încât să poată vedea un părinte sau un frate care îi zâmbește în oglindă, încurajăm copilul să se întindă spre oglindă, luând un degețel și punându-l pe imaginea reflectată.

Probele aplicate copiilor din lotul I și II la 12 luni vârstă corectată:

A. Pentru aprecierea nivelului de dezvoltare a comportamentului psihomotor:

- Proba 1. Constatarea capacității copilului de a menține echilibrul în poziție verticală fără suport și profunzimea retardului motor. Susținem micuțul vertical în timp ce el se joacă cu o jucărie, treptat reducem sprijinul.

- Proba 2. Constatarea abilității copilului de a merge. În timp ce susținem copilul de subsuori îi dăm să se joace cu un obiect preferat, apoi ne îndepărtăm și facem ca copilul să încerce să meargă spre noi atunci când este chemat.

B. Pentru aprecierea nivelului de dezvoltare a comportamentului socio-afectiv:

- Proba 1. Rugăm o persoană pe care o cunoaște copilul să intre în odaia în care are loc experimentul. Constatăm reacția copilului la apariția părintelui sau a unei persoane apropiate.

- Proba 2. Constatăm reacția micuțului la apariția altor doi copii de vârste diferite.

C. Pentru aprecierea nivelului de dezvoltare a comportamentului cognitiv-verbal:

- Proba 1. Constatarea capacității copilului de a reproduce sunete onomatopice. Repetăm de mai multe ori cum face găscă: *ga-ga-ga*; rața: *mac-mac-mac* etc.

- Proba 2. Pronunțăm cuvinte simple și cunoscute de copil de tipul *mama, tata* etc. Încurajăm copilul să repete cuvintele.

Probe suplimentare:

a) pentru copiii ce au primit sulfat de magneziu antenatal:

- Proba 1. În timp ce copilul stă în picioare lângă un scaun sau lângă o canapea, ne așezăm jos lângă el și ținem o jucărie în așa fel, ca el să întindă mâna pen-

tru a lua obiectul, după aceasta dăm copilului să țină jucăria în mână și îl rugăm să întoarcă jucăria făcând câțiva pași în direcția examinatorului.

- Proba 2. Repetăm de mai multe ori sunetele cu tonalitate înaltă și joasă la urechea copilului, cum ar fi: *ta-ta-ta*. Constatăm abilitatea de a reproduce sunetele.

b) pentru copiii din grupul placebo:

- Proba 1. Rugăm copilul să aranjeze obiectele și să le pună la locul lor.

- Proba 2. Folosim câteva jucării bine cunoscute de copil și le punem într-un săculeț. Rugăm copilul să scoată câte o jucărie din “săculețul fermecat” și la întrebarea “Unde este jucăria?” să răspundă indice unde este obiectul scos din săculeț.

Diagnosticul neurologic la 6 luni vârstă corectată a eșantioanelor de copii ce au primit sulfatul de magneziu și placebo antenatal în anii 2011-2014 ne-a permis să constatăm că între loturile cercetate nu au existat diferențe semnificative, $p > 0,05$ (tabelul 3).

Diferențe statistic ne semnificative în frecvența dereglărilor neurologice diagnosticate la 9 luni v.c. între copiii din lotul I comparativ cu copiii din lotul II s-au observat pentru retardul psihomotor moderat și sever, cât și pentru sindromul convulsiv, $p < 0,05$ (tabelul 4).

Deși, valorile statistice nu sunt semnificative, $p > 0,05$ în toate cazurile prezentate în tabelul de mai sus, rezultatele studiului au arătat că în perioada reziduală la copiii născuți prematur, atât lotul I, care au primit $MgSO_4$ antenatal, cât și lotul II, placebo se majorează riscul complicațiilor neurologice severe pentru paralizie cerebrală infantilă. La acești copii în 4% cazuri s-a constatat tetrapareză spastică, la 4% - diplegie spastică, 1% dischinetică, forma distonică și în 1% cazuri – forma mixtă. Către 12 luni v.c. la 3 ($2,9 \pm 1,6\%$) copii din lotul I și la 6 ($5,1 \pm 2,1\%$) copii din lotul II s-a dezvoltat hidrocefalia, 4 ($3,3\%$) dintre acești copii din lotul placebo au avut hemoragie periventriculară în perioada neonatală. Totuși, se constată rezultate semnificative pentru categoria de copii sănătoși, $p < 0,01$, ceea ce se datorează efec-

Tabelul 3

Diagnosticul neurologic a eșantioanelor de copii la 6 luni vârstă corectată, anii 2011-2014, (%)

Diagnostic neurologic la 6 luni v.c.	Mg SO ₄ (n=104)		Placebo (n=120)		Semnificația	
	abs.	M±m	abs.	M±m	t	p
Sănătos	34	32,6 ± 4,6	26	21,6 ± 3,8	t-1,8	p>0,05
Tulburări de tonus muscular	36	34,6 ± 4,7	39	32,5 ± 4,3	t-0,3	p>0,05
Paralizie cerebrală infantilă (PCI)	8	7,7 ± 2,6	14	11,7 ± 2,9	t-1,01	p>0,05
Retard psihomotor sever	8	7,7 ± 2,6	12	10,1 ± 2,7	t-0,6	p>0,05
Retard psihomotor moderat	9	8,7 ± 2,8	14	11,7 ± 2,9	t-0,7	p>0,05
Sindr. convulsiv/epilepsie	5	4,9 ± 2,1	9	7,5 ± 2,4	t-0,8	p>0,05
Atrofie corticală, ventriculomegalie	4	3,8 ± 1,9	6	5,1 ± 2,1	t-0,4	p>0,05

Tabelul 4

Diagnosticul neurologic a eșantioanelor de copii la 9 luni vârstă corectată, anii 2011-2014, (%)

Diagnostic neurologic la 9 luni v.c.	Mg SO ₄ (n=104)		Placebo (n=120)		Semnificația	
	abs.	M±m	abs.	M±m	t	p
Sănătos	44	42,4 ± 4,8	30	25,1 ± 4,1	t-2,8	p<0,01
Tulburări de tonus muscular	32	30,8 ± 4,5	35	29,1 ± 4,1	t-0,3	p>0,05
Paralizie cerebrală infantilă (PCI)	8	7,7 ± 2,6	14	11,7 ± 2,9	t-1,1	p>0,05
Retard psihomotor sever	7	6,7 ± 2,45	11	9,2 ± 2,6	t-0,7	p>0,05
Retard psihomotor moderat	6	5,7 ± 2,3	15	12,5 ± 3	t-1,8	p>0,05
Sindr. convulsiv/epilepsie	4	3,8 ± 1,9	9	7,5 ± 1,25	t-1,2	p>0,05
Atrofie corticală, ventriculomegalie	3	2,9 ± 1,6	6	5,1 ± 2,1	t-0,8	p>0,05

tului benefic a neuroprotecției antenatale cu sulfatul de magneziu.

Analiza manifestărilor neurologice a eșantioanelor de copii la 12 luni v.c. au arătat diferențe statistice ne semnificative în frecvența dereglărilor neurologice între copiii din lotul I comparativ cu copiii din lotul II pentru PCI, retardul psihomotor moderat și sever și, sindromul convulsiv, p>0,05, dar se observă diferențe semnificative în ceea ce privește copiii sănătoși, astfel s-au constatat 47 copii (45,3 ± 4,9%) în lotul I și 31 copii (25,8 ± 4,1%) în lotul II, p<0,01 (tabelul 5).

Rezultatele examinării au demonstrat că atât la copiii din lotul MgSO₄, cât și lotul placebo sunt mai nedezvoltate procesele psihice - senzația, percepția, atenția și imitația, motricitatea și limbajul. Gradul de afectare a sferelor motorie, afectiv-volitivă și a limbajului variază în funcție de gradul prematurității și tipul dereglării neurologice.

Particularitățile psihoneurologice ale prematurilor, inclusiv și deficitul neurologic la copiii din loturile de studiu se prezintă a fi polimorfe atât după caracterul lor de manifestare, cât și după gradul de exprimare a acestora. În funcție de administrarea antenatală a sulfatului de magneziu la prematuri, diferă profunzimea întârzierii în dezvoltarea psihomotorie. Am constatat că numărul copiilor prematuri cu dezvoltare psihomotorie corespunzătoare vârstei corectate din lotul I la vârsta de 12 luni v.c. este mai mare, comparativ cu lotul II, înregistrându-se rezultate semnificative, p<0,01 (fig. 1).

Structura dereglărilor neurologice determinate prin evaluarea în dinamică la 12 luni v.c. a copiilor născuți prematur cu termenul de gestație 28-34 s.g., lotul I care au primit sulfatul de magneziu cu țel de neuroprotecție antenatal, denotă că: a) dereglărilor neurologice majore le revin – 13,5±3,3%; b) dereglărilor neurologice moderate – 12,5±3,2%; c) dereglărilor neurologice minore – 28,9±4,4%; d) dezvoltării psihomotorii corespunzătoare vârstei corectate – 45,3±4,9% (fig.1).

Analiza dereglărilor neurologice ne permite să sintetizăm că manifestările clinice la copiii prematuri, lotul I și II, la 12 luni vârstă corectată se caracterizează prin diverse tulburări ale sistemului nervos central (SNC) însoțite de întârzierea maturizării principalelor funcții psihoneurologice – motricitate, limbaj, intelect, cea a analizatorilor vizuali, auditivi, precum și a sferei emoțional-volitivă. Se observă diferențe semnificative în ceea ce privește dereglările neurologice moderate, p<0,05. Prin urmare există o corelație între administrarea antenatală a sulfatului de magneziu și severitatea handicapului neurologic. Gradul dereglărilor neurologice este mai mare la lotul de copii prematuri din grupul placebo, care nu au fost expuși neuroprotecției antenatale.

În lipsa unui tratament timpuriu, natura leziunilor se poate schimba la categoria de prematuri ce prezintă tulburări neurologice minore, care în timp, pot avea o tendință de creștere. Această categorie de copii prezintă un risc sporit pentru dereglări neurologice mai

Tabelul 5

Diagnosticul neurologic a eșantioanelor de copii la 12 luni vârstă corectată, anii 2011-2014, (%)

Diagnostic neurologic la 12 luni v.c.	Mg SO ₄ (n=104)		Placebo (n=120)		Semnificația	
	abs.	M±m	abs.	M±m	t	p
Sănătos	47	45,3 ± 4,9	31	28,5 ± 4,1	t-3,1	p<0,01
Tulburări de tonus muscular	30	28,9 ± 4,4	34	29,1 ± 4,1	t-0,1	p>0,05
Paralizie cerebrală infantilă (PCI)	8	7,7 ± 2,6	14	11,7 ± 2,9	t-1,0	p>0,05
Retard psihomotor sever	6	5,7 ± 2,3	11	9,2 ± 2,6	t-1,0	p>0,05
Retard psihomotor moderat	6	5,7 ± 2,3	15	12,5 ± 3	t-1,8	p>0,05
Sindr. convulsiv/epilepsie	4	3,8 ± 1,9	9	7,5 ± 1,25	t-1,2	p>0,05
Atrofie corticală, ventriculomegalie	3	2,9 ± 1,6	6	5,1 ± 2,1	t-0,8	p>0,05

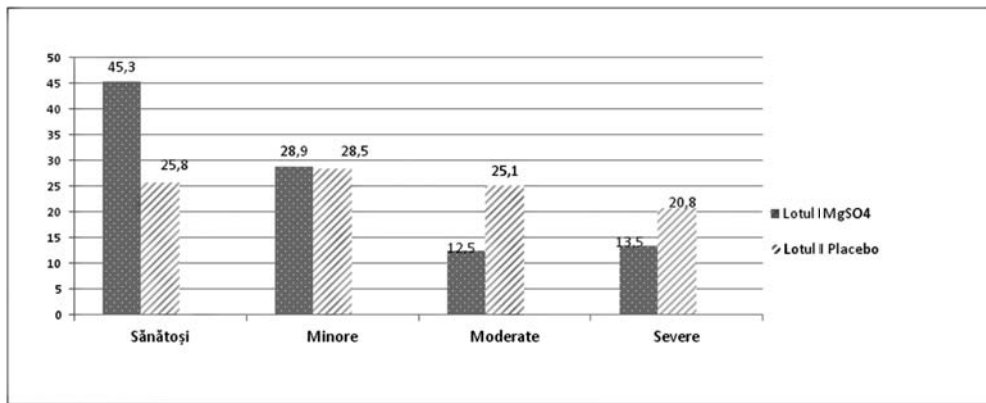


Figura 1. Structura dereglărilor neurologice determinate prin evaluarea în dinamică a copiilor la 12 luni v.c. născuți prematur, lotul I și lotul II

severe ce pot dezvolta în perioadele ulterioare ale copilăriei: deficitul cognitiv și de învățare, intelectul de limită până la retard mental ușor-moderat, tulburări cu deficit de atenție și hiperactivitate (ADHD), dereglări neuropsihologice specifice, tulburări de comportament. Astfel, disfuncțiile neurologice cu o severitate ușoară devin mai evidente pe măsură ce copilul atinge vârsta preșcolară și școlară.

Datele obținute denotă necesitatea perfecționării măsurilor profilaxiei antenatale a nașterilor premature, terapiei intensive a nou-născuților și măsurilor complexe de reabilitare medicală a copiilor prematuri. În vederea îmbunătățirii calității asistenței medicale acordate prematurilor este necesar eficientizarea conlucrării între diverse verigi de evidență și tratament a prematurilor, etapa a doua de supraveghere a prematurilor, asistența de ambulator și a medicinei de familie și nu în ultimul rând a secțiilor de neurologie și reabilitare.

Concluzii

1. În cazul administrării antenatale a MgSO₄ ca neuroprotector fetal se observă o tendință spre micșorare a complicațiilor neurologice neonatale, cum ar fi hemoragia periventriculară: lotul I – 6,5±2,2%, versus lotul II – 10,6±2,4%, p>0,05.

2. Diagnosticul neurologic a eșantioanelor de copii la 3 luni v.c a pus în evidență o rată mai mică a patologiilor neurologice grave ca paralizia cerebrală infantilă – 8 (6,5±2,2%) copii pentru lotul I, comparativ cu 17 (10,1±2,3%) copii pentru lotul II (p>0,05) și retard psihomotor sever – 7 (5,7±2,1%) copii pentru lotul I comparativ cu 15 (8,9±2,2%) copii pentru lotul II, p>0,05.

3. Analiza structurii dereglărilor neurologice la 12 luni v.c., determinate prin evaluarea în dinamică a copiilor prematuri care au fost expuși neuroprotecției antenatale cu sulfatul de magneziu a arătat diferențe semnificative în ceea ce privește dereglările neurologice moderate, lotul I - 12,5±3,2%, iar pentru lotul II – 25,1±3,9%, p<0,05.

4. La 12 luni v.c. se constată rezultate semnificative la categoria de copii sănătoși: lotul I - 45,3±4,9% și placebo 25,8±4,1%, p<0,01, precum și o dinamică pozitivă în sensul deplasării acestor grupuri de copii într-o categorie mai ușoară de afectare neurologică, de la retard psihomotor sever la retard psihomotor moderat și de la retard psihomotor moderat la sănătoși.

Bibliografie

1. Aylward G.P. *Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely*. J. Dev. Behav. Pediatr. Dec. 2005. No. 26(6), p. 427-440.
2. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. *Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour*. Cochrane Database Systematic Reviews. 2002. Issue 4. Art. No. CD001060.
3. Ehrenkranz R.A., Dusick A.M., Vohr B.R., Wright L.L., Wrage L.A., Poole W.K. *Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants*. Pediatrics. Apr. 2006. No. 117(4), p. 1253-1261.
4. Ețco L., Arapu N. *Managementul gravidelor din grupul de risc de dezvoltare a patologiei neurologice dobândite la făt*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Numărul 1(20), 2009, p 69-75.
5. Marret S., Marpeau L., Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque Hellot MF, et al. *Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2007. No. 114, p. 310-318.
6. Petrov V., Pavlenco A., Burlacu A., Ignatenco-Lupașco A. *Sulfatul de magneziu ca neuroprotector în nașterea prematură*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Numărul 4 (36), 2012, p 269-272.
7. Stamatina M., Bivoleanu A. *Evaluarea neurologică a nou-născutului cu risc*. Buletinul de perinatologie. Chișinău, 2008, nr. 2, p.46-48.
8. Stratulat P., Curteanu A., Pînzari L., Chifac L., Enachi A. *Dereglările neurodevelopmentale, morbiditatea neurologică și somatică la marea prematură*. Buletinul de perinatologie. Chișinău, 2014, nr. 2, p.143-151.

9. Stratulat P., Curteanu A., Pînzari L., Chifac L., Enachi A. *Dereglările neurodevelopmentale, morbiditatea neurologică și somatică la marea prematur*. Buletinul de perinatologie. Chișinău, 2014, nr. 2, p. 143-150.

10. Stratulat P., Crivceanca L., Rotaru D., Oclan-schi L., Magulciac A. *Particularitățile de adaptare a marelui prematur* Buletinul de perinatologie. Chișinău, 2014, nr. 2, p. 70-78.

11. Teune M., Bakhuizen S., Bannerman C., Opmeer B., van Kaam A., van Wassenae A., et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Obstetrics Gynecology*, 2011, p. 205–209.

12. Беляев С.А. *Экспериментальная психология*. Минск: Изд.-во МИУ, 2010, 168 с.

13. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. *Неврология недоношенных детей*. Москва: Медпресс, 2010, с. 46-51.

14. Спринчан М.Л. *Психо-медико-генетический подход в исследовании развития детей с наследственной умственной отсталостью*. Человек в пространстве болезни: гуманитарные методы исследования медицины. Сборник научных статей. Саратов, Россия, 2009, с. 248 - 254.

INCIDENȚA DEFORMAȚIILOR CRANIENE LA COPIII DE VÂRSTĂ ȘCOLARĂ

Silvia Railean – conf. univ., dr. șt. med.,

Catedra de chirurgie OMF pediatrică, pedodonție și ortodonție,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 079501214, silvia.railean@usmf.md

Rezumat

Deformațiile craniene la copii au modificări atât funcționale, cât și estetice. **Scopul:** de a depista frecvența anomaliilor craniene la vârsta școlară și a depista prezența modificărilor ocluzale la acești copii. **Rezultate.** Au fost examinați 2593 copii de vârstele 6-16 ani, din școli medii, auxiliare cu necesități educaționale speciale. S-au depistat 32,8% copii cu deformații craniene. 19,2% din ei au fost copii cu deformații craniene de tip plagiocefalii. Anomaliile ocluzale au fost două ori mai frecvente la copii cu deformații craniene în comparație cu cei la care nu s-au depistat deformații.

Cuvinte-cheie: plagiocefalii de poziție, plagiocefalii funcționale, plagiocefalii sinostotice, ocluzie dentară

Summary. The incidence of cranial deformation in school age children

Positional plagiocephaly can lead to some functional and cosmetic alteration. The **goal** of this study was to track down the incidence of cranial deformation in school children and to evaluate the occlusion modification in children with cranial deformations. **Results.** 2593 children were examined, with age range 6 – 16 year. 32,8% children were defined with cranial alteration, 19,2% with plagiocephaly. Occlusion modifications were found doubly in children with cranial deformations than in children without cranial ones.

Key words: Positional plagiocephaly, deformational plagiocephaly, plagiocephaly without synostosis, dental occlusion

Резюме. Частота деформаций черепа у детей школьного возраста

Деформации черепа могут привести к функциональными и косметическими дефектами. **Цель.** Определить частота черепных деформаций у детей школьного возраста и ее влияние на состоянии окклюзии. **Результаты.** Было обследовано 2593 детей, возраст 6-16 лет. Обнаружено 32,8% детей с деформациями черепа, из них 19,2% с плагиоцефалии. Нарушения окклюзии у детей с деформации черепа было в 2 раза больше чем у детей без деформации.

Ключевые слова: деформационная лобная плагиоцефалия. Гемиямбдвидный синостоз зубная окклюзия

Actualitatea temei. Plagiocefalia este o situație clinică de asimetrie a reliefului anatomic al craniului visceral. Sunt cunoscute două mecanisme de formare a deformațiilor craniene: plagiocefalie ca malformații secundară la sinostoza prematură și plagiocefalie ca rezultat al deformației craniului funcțional cauzat de poziția nou-născutului în timpul somnului sau pla-

giocefalie fără sinostoză. Diagnosticul deformațiilor craniene este simplu de depistat prin examinările clinice dar confirmarea se face prin examenul tomografiei computerizate în trei dimensiuni. Manouvrier 1988 a fost primul care a demonstrat că asimetria craniului visceral este și asimetria la baza craniului.

Noțiunea de deformație craniană funcțională sau

de poziție a devenit populară după anii 1990 în SUA, odată cu lansarea campaniei „Back-to-Sleep”. În baza datelor bibliografice constatăm că în anul 1992, 70% din copiii nou-născuți aveau poziție pronă în timpul somnului iar deformațiile funcționale craniene a fost constatată de 1 la 300 nou-născuți vii. Cu 5 ani mai târziu după inițierea campaniei „Back to Sleep” numărul copiilor cu poziție pronă în timpul somnului a scăzut până la 10,5% iar deformațiile craniene la nou-născuți a crescut cu 1 la 60 nou-născut [5].

Odată cu creșterea numărului de copii cu deformații craniene pe parcursul ultimilor 15 ani sunt abordate multe probleme legate de această maladie. Din bibliografia studiată am ajuns la concluzia că acțiunea deformațiilor craniene asupra dezvoltării copilului sunt foarte contradictorii. Unii autori dovedesc că această maladie este doar un defect estetic [4], alții comunică că are un impact asupra dezvoltării intelectuale ale copilului [2,9], deasemenea se dovedesc modificări morfometrice ale craniului în comparație cu copiii sănătoși [3]. Alți autori dovedesc că copilul necesită tratament în perioada precoce de dezvoltare [10], pe când paralel se dovedește că aceste deformații se rezolvă în timp. În literatura studiată sunt foarte puține relatări cu privire la evoluția acestor deformații și acțiunea lor la distanță asupra dezvoltării intelectuale, modificărilor morfometrice ale craniului, modificările sistemului dentoalveolar etc.

Studiind sursele bibliografice din Republica Moldova nu am găsit informație cu privire la prezența acestei maladii iar în biroul de statistică a Republicii Moldova noțiunea de plagiocefalie (deformație funcțională a craniului) nu există. În acest context am propus scopul de a depista prezența deformațiilor funcționale la copiii de vârstă școlară și cum variază ocluziile dentare la copiii cu aceste maladii.

Material și metode. Pe parcursul anilor 2012 – 2014 au fost examinați 2593 de copii de vârstă școlară, din ei 2311(89,1%) din școli medii auxiliare cu necesități de educație specială și 282(10,9%) de copii cu dizabilități. din Republica Moldova. Școlile sunt localizate în nordul, centrul și sudul Republicii. Copiii au fost examinați clinic prin determinarea antropometrică a craniului [7]. Metoda este simplă, directă, modestă, accesibilă. Este utilizată pentru evaluarea modificărilor de creștere cât și după schimbările intervenite după intervențiile chirurgicale de corecție. Noi am folosit diferențele de diametre transversale ale craniului prin metode de palpate manuală și în caz de depistare a deformațiilor craniene s-a aplicat un bandaj pe craniul deformat pentru a confirma prezența deformațiilor și a constata forma deformațiilor conform clasificării Argenda 2004 [8].

La copiii depistați cu deformații ale craniului s-au examinat relațiile dentare și intermaxilare. Datele obținute au fost înregistrate în chestionare pregătite preventiv care conțineau următoarele date: (clasificarea Angle); overjet; overbite; corelația dento-alveolară în segmentul anterior, spații, înghesuri.

Rezultate. Copiii examinați din școlile medii auxiliare, cu necesități de educație specială au constituit 2311, cu vârstele cuprinse între 6 – 16 ani. Condițiile de trai ale copiilor sunt identice, majoritatea copiilor locuiesc în căminele școlilor. Din 2311 copii – fete - 36,8±1.00%, băieți – 63,2±1.00% ($t=18.6083$, $p<0.001$). Grupele de vârstă de la 6 la 11 ani 36,4±1.00% fete și 41,2±1.02% băieți, de la 12 la 16 ani, fete 63,6±1.00% și 58,8±% băieți($t=3.3524$, $p<0.001$) (Figura 1).

Pentru analiza comparativă a deformațiilor dentoalveolare copiii au fost divizați în patru grupuri. Grupul 1- copii fără deformații craniene 66,2±0.98%,

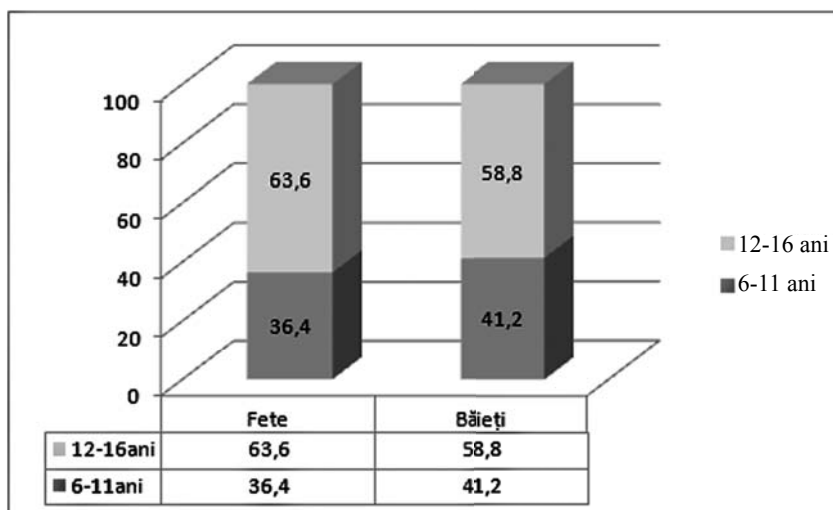


Figura 1. Structura lotului de cercetare în funcție de sex și grupele de vârstă (%)

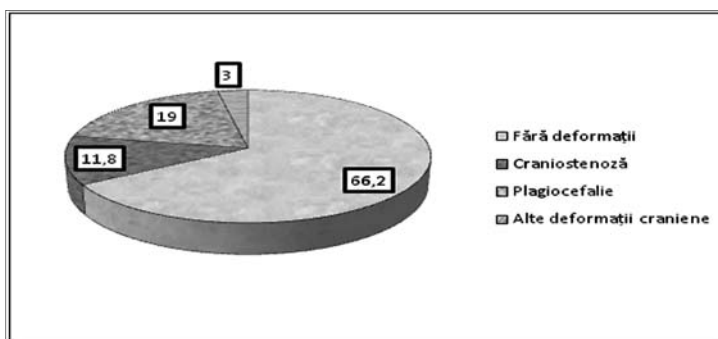


Figura 2. Structura lotului în funcție de tipul deformațiilor craniene (%)

grupul 2 - copii cu prezența craniostenozelor 10,8±0.67%, grupul 3 - copii cu prezența plagiocefalilor 19,5±0.82% și, grupul 4 - copii cu alte deformații craniene 3,5±0.35% (Figura 2).

Din 2311 s-au constatat deformații craniene de tip craniostenoză 5,0±0,45% fete 5,8±0,49% băieți (t=1,2034, p>0,05), plagiocefalii 8,4±0,58% fete și 11,1±0,65% băieți (t=3,0972, p<0,01).

Din grupul de plagiocefalii cele mai frecvente forme au fost depistate de gradul 2 (38,4±1,01%).

La copiii cu Craniostenoză s-a depistat protruzia maxilarului în 17,4%, protruzia mandibulară 9,5%, ocluzie deschisă 7,9%, ocluzie adâncă 16,4%, îngheșuiri 33,6%, 15,2% spații.

La copii cu plagiocefalii s-a depistat protruzia maxilarului în 15,2%, protruzia mandibulară 4,6%, ocluzie deschisă 8,3%, ocluzie adâncă 17,2%, îngheșuiri 41,2%, 13,5 spații.

La copiii cu alte deformații s-a depistat protruzia maxilarului în 8,6%, protruzia mandibulară 2,2%, ocluzie deschisă 14,3%, ocluzie adâncă 12,8%, îngheșuiri 16,5%, 45,6 spații (Figura 3).

În tabelul 1 este prezentată comparația dintre copiii examinați cu și, fără deformații craniene. Această comparație a scos în evidență, că diferențele semnificative statistice au fost obținute la mai multe anomalii dentare cu excepția deficitului de spațiu.

În tabelul 1 am efectuat o analiză comparativă a modificărilor ocluzale la copii cu deformații craniene și copii fără deformații craniene. Protruzia maxilarului a fost găsită cu o frecvență de 23,6% față de copiii fără deformații craniene 14,1%, protruzia mandibulară s-a manifestat cu o frecvență de 7,2%, iar neafecțată 2,2%. Relațiile ocluzale în sectorul anterior a fost constatată mai frecvent întâlnită la copii cu relieful anatomic: ocluzie deschisă 25,1% și 16,1%; iar ocluzie adâncă 15,1% și 10,2%.

Rezultate. Informații cu privire la prezența deformațiilor craniene de origine funcțională (plagiocefalii de poziție) la copii au apărut pe parcursul ultimilor 15-20 ani în USA, odată cu lansarea campaniei „Back to Sleep”. S-a observat creșterea progresivă a copiilor cu deformații funcționale ale craniului care la prima vedere nu provoacă modificări funcționale sau modificări estetice însemnate. Dar studiile care s-au efectuat pe parcursul ultimilor ani demonstrează că deformațiile craniene au și modificări la baza craniiană și, sunt cauze ale schimbărilor atât funcționale cât și estetice [3,6,9,11].

În studiul prezentat am demonstrat în baza a 2311 copii examinați, că deformațiile craniene în Republica Moldova se întâlnesc cu o frecvență sporită în rândurile copiilor de vârstă școlară. 32,8%, iar 19,5% au fost depistați copii cu deformații de tip plagiocefali.

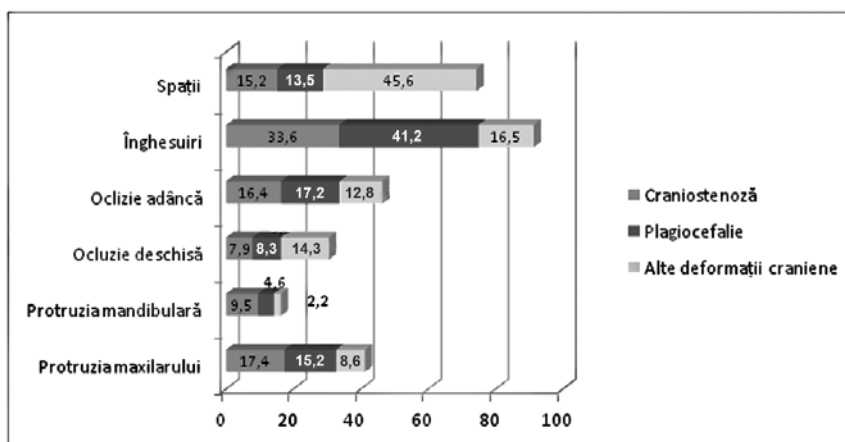


Figura 3. Cota diferitor anomalii dentare la copii cu deformații craniene (%)

Tabelul 1

Frecvența anomaliilor dentare la copiii examenați cu/și fără deformații craniene (abs., %)

		Cu deformații craniene, n=781		Fără deformații craniene, n=1530		t	p
		Abs	P±ES (%)	Abs	P±ES (%)		
1.	Protruzia maxilarului	184	23,6±1,52	215	14,1±0,89	5,3954	<0.001
2.	Protruzia mandibulară	56	7,2±0.92	33	2,2±0.38	5.0097	<0.001
3.	Ocluzie deschisă	196	25,1±1.55	246	16,1±0.94	4.9618	<0.001
4.	Ocluzie adâncă	118	15,1±1.28	156	10,2±0.77	3.2738	<0.01
5.	Înghesuirii	382	48,9±1.79	616	40,3±1.25	3.9369	<0.001
6.	Spații dentare	325	41,6±1.76	581	38,0±1.24	1.6694	>0.05

Examenul dentomaxilar efectuat la copiii cu deformații craniene au demonstrat prezența anomaliilor ocluzale cu o frecvență mai sporită în comparație cu copiii la care nu s-a depistat deformații craniene în mediu s-a constatat un raport de 2:1.

Cele mai frecvente anomalii la copiii cu deformații craniene s-au dovedit a fi îngheșuirile dentare, urmat de spații dentare, de protruzia maxilarului și ocluzie adâncă.

Concluzie. În Republica Moldova deformațiile craniene de tip plagiocefalii sunt prezente la copiii de vârstă școlară cu o frecvență de 19,5%.

Modificările de ocluze la copiii cu deformații craniene sunt semnificative în comparație cu copiii fără schimbări ale reliefului anatomic al craniului.

Bibliografie

1. Manouvrier L. (1883). Etude craniométrique sur la plagiocephalie. Bull Soc Anthropol Paris [1883]: 526–553 25.
2. PAT HUMMEL, RNC, MA, NNP, PNP, AND DANA FORTADO, OTRL IMPACTING INFANT HEAD SHAPES *Advances in Neonatal Care*, Vol 5, No 6 (December), 2005: pp 329–340.
3. G. Captier C N. Leboucq C M. Bigorre C F. Canovas F. Bonnel C A. Bonnafé C P. Montoya Plagiocephaly: morphometry of skull base asymmetry *Surg Radiol Anat* (2003) 25: 226–233 DOI 10.1007/s00276-003-0118-x.
4. Dane St. John, BSN, *John B. Mulliken, MD, †Leonard B. Kaban, DMD, MD, ‡and Bonnie L. Padwa, DMD, MD§ Anthropometric Analysis of Mandibular Asymmetry

in Infants With Deformational Posterior Plagiocephaly 2002 *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac Surg* 60:873-877, 2002.

5. Argenda L.C., David L.R., Wilson J.A., Bel W.O. An increase in infant cranial deformity with supine sleeping position. *J.Craniofacial Surg*, 1996,7:5-11.

6. Brent R. Collett, PhD, Kristen E. Gray, MS, Jacqueline R. Starr, PhD, Carrie L. Heike, MD, Michael L. Cunningham, MD, PhD, and Matthew L. Speltz, PhD. Development at Age 36 Months in Children With Deformational Plagiocephaly *Pediatrics* Vol. 131 No. 1 January 1, 2013 pp. e109 -e115 (doi: 10.1542/peds.2012-1779).

7. Kolar J.C., Salter E.M.: *Craniofacial Anthropometry: Practical Measurement of the Head and Face for Clinical, Surgical, and Research Use*. Springfield, IL, Charles C. Thomas, 1997.

8. Louis Argenda, M.D. Clinical classification of positional Plagiocephaly. *J.Craniofacial Surg*. V.15, nr. 3, May 2004, 368-372.

9. Brent Collet, Ph.D., David Breiger, Ph.D, Darcy King, ARNP, Michael Cunningham, M.D., Ph.D., Matthew Speltz, Ph.D. neurodevelopmental implication of Deformational Plagiocephaly. *J.DevBrhav Pediatr*. Oct2005;26(5):379-389.

10. Susanne Kluba, M.D., D.M.D., Wiebke Kraut, M.D., D.M.D., Siegman Reinert, M.D., D.M.D., Ph.D., Michael Krimmel, M.D., D.M.D., Ph.D. What is the Optimal Time to Start Helmet Therapy in Positional Plagiocephaly? *Plastic and Reconstructive Surg*. Aug.2011, V.128, Nr2, 492-498.

11. Lo L., Marsh J., Pilgram T., Vannier M. (1996). Plagiocephaly:differential diagnosis based on endocranial morphology. *Plast Reconstr Surg* 97: 282–291.

PRINCIPIILE DE BAZĂ PRIVIND ORGANIZAREA ALIMENTAȚIEI SPORTIVILOR

Vladislav Rubanovici – asistent,
Grigore Friptuleac – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Alexei Chirlici – conf. univ., dr. șt. med.,
Catedra de igienă, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel. 022 205462, vladislav.rubanovici@usmf.md

Rezumat

S-au analizat publicațiile științifice, rezultatele investigațiilor proprii despre alimentația reală a sportivilor tineri și s-au elaborat recomandări privind principiile de bază ale organizării alimentației acestora. Sunt prezentate, de asemenea, recomandări igienice privind necesarul de principalele substanțe nutritive și de organizare a regimului alimentar pentru sportivi.

Cuvinte-cheie: sportivi, alimentație, sănătate

Summary. Basic principles of athletes' nutrition

We have analyzed the scientific publications as well as the results of our own research concerning the actual eating habits of young sportsmen. As a result we have developed some recommendations concerning the basic principles of their nutrition. There were presented the hygienic recommendations on nutrient requirements and organization of the nutrition regimen of athletes.

Key words: athletes, nutrition, health

Резюме. Основные принципы питания спортсменов

Были проанализированы научные публикации, результаты собственных исследований, касающихся фактического питания юных спортсменов и были разработаны основные принципы организации их питания. Представлены также рекомендации по потребностям в питательных веществах и организации режима питания спортсменов.

Ключевые слова: спортсмены, питание, здоровье

Introducere. Alimentația este condiția de bază pentru menținerea vieții, asigurarea creșterii și dezvoltării organismului, capacității de muncă. În scopul menținerii sănătății apare necesitatea abordării problemelor alimentației raționale și de asigurare a inofensivității alimentelor pentru toți. Nutriționiștii contemporani afirmă faptul, că nici un factor (cu excepția celor ereditari și nivelului de adaptare la efort fizic) nu influențează atât de semnificativ sănătatea, precum alimentația [2, 3, 4].

Diverse studii au demonstrat, că reducerea aportului de alimente bogate în substanțe nutritive din rația alimentară a persoanelor ce practică sportul poate duce la apariția anumitor dereglări nutriționale, care pot afecta atât starea de sănătate, cât și performanțele acestora [7, 8, 9]. Conform cercetărilor noastre [6], morbiditatea generală a elevilor din Liceul Internat Republican cu Profil Sportiv (LIRPS) și Liceul Municipal cu Profil Sportiv (LMPS) din mun. Chișinău se caracterizează prin valori înalte.

Necesarul de energie și substanțe nutritive al organismului uman este determinat de mai mulți factori (vârstă, tip gender, profesie, disciplina sportivă etc.). În cercetările noastre, s-a ținut cont de activitatea sportivă îndeplinită, de caracterul și scopul

antrenamentului, condițiile de antrenament [2, 3, 10, 11].

Material și metode. Cercetările lucrării date s-au bazat pe metode istorice, igienice, epidemiologice, descriptive, analitice, sanitaro-chimice, statistice. S-au analizat recomandările din literatura de specialitate privind alimentația rațională a populației, inclusiv a sportivilor, și rezultatele investigațiilor proprii. Ca obiect de studiu, au fost elevii din instituțiile preuniversitare cu profil sportiv din municipiul Chișinău, meniurile de repartiție, zilnicele alimentare, rezultatele examenelor medicale a sportivilor.

Rezultate. Activitatea sportivă este caracterizată prin cheltuieli energetice neuniforme după intensitate și volum, frecvent cu suprasolicitare neuropsihică. La sportivii tineri (începători) consumul energetic legat de activitatea dinamică (de mișcare) constituie 34 – 38% din necesarul energetic zilnic. Trebuie de luat în considerație faptul, că asupra valorii necesarului individual în energie influențează și durata efortului fizic îndeplinit, care la băieți este cu 15% mai înalt decât la fete [7, 11].

În funcție de cheltuielile de energie, genurile de sport sunt repartizate în 5 grupe [11]:

Grupa I – cu cheltuieli neesențiale de energie (dame, șah);

Grupa II – cu efort fizic semnificativ, pe o durată scurtă de timp;

Grupa III – caracterizate printr-un volum și intensitate mare a efortului fizic;

Grupa IV – caracterizate printr-un efort fizic îndelungat;

Grupa V – genurile de sport din grupa IV, dar în condiții de suprasolicitare în antrenamente și competiții.

Consumând produsele alimentare, organismul uman este asigurat cu cantitățile necesare de substanțe nutritive (proteine, lipide, glucide, vitamine, săruri minerale), care pentru sportivi sunt recomandate [9, 11] conform datelor din tabelul 1.

Un rol important în menținerea și promovarea unei alimentații sănătoase îl are și menținerea unui raport anumit între principalele substanțe nutritive (proteine, lipide, glucide), care este recomandat a fi de 1:0,8:4,2.

Pentru asigurarea organismului sportivilor cu aminoacizi esențiali, necesari pentru o sănătate perfectă, trebuie ca 60% din totalul proteinelor rației alimentare să constituie cele de origine animală.

Lipidele, fiind parte indispensabilă a rației alimentare zilnice ce asigură organismul cu energie, trebuie să acopere 30% din valoarea energetică a rației alimentare. Din totalul de energie furnizat de lipide, se recomandă ca nu mai puțin de 30% să fie pe contul uleiurilor vegetale.

Glucidele prezintă cea mai mare parte a produselor alimentare și principala sursă de energie a organismului uman. Aportul glucidelor în rația alimentară zilnică a sportivilor trebuie să constituie, în medie, 60% din valoarea energetică a acesteia. Cota-parte a glucidelor simple trebuie să constituie până la 25% din totalul lor.

În afară de substanțele nutritive (proteine, lipide, glucide), produsele alimentare mai conțin și substanțe biologice active, necesare pentru desfășurarea normală a proceselor metabolice din organism.

Vitaminele sunt niște substanțe biologice active, necalorigene, care asigură funcționarea normală a țesuturilor, organelor și sistemelor de organe. Vitaminele participă la procesele de catabolizare, jucând în special rolul de cofactori s-au de activatori ai unor enzime, participă la buna desfășurare a proceselor

Tabelul 1

Necesarul de energie și substanțe nutritive a sportivilor

Grupa	Genuri de sport	Tip gender	Valoarea energetică (kcal)	Proteine, g			Lipide, g			Glucide, g
				Total	Animale	Vegetale	Total	Animale	Vegetale	
I	Șah, dame	B	2800-3200	96-109	48-55	48-55	90-103	68-77	22-26	382 - 438
		F	2600-3000	89-102	45-51	45-51	84-97	63-73	21-24	355 - 410
II	Gimnastica (sportivă, artistică), hipism, atletica ușoară (alergatul peste bariere, aruncarea, sărituri, sprint), tenis de masă, yachting, sărituri pe trambulină, sărituri în apă, săriturile cu schiurile, sportul cu sania, tragerea la țintă (din arc, tir), atletica grea, scrimă, patinaj artistic.	B	3500-4500	120 - 155	70-85	50-70	110 - 145	85-100	25-45	480 - 615
		F	3000-4000	100-135	60-80	40-95	95-130	70-90	25-40	410 - 550
III	Alergări la 400, 1500, 3000 m, box, lupte (libere, judo, greco-romană, sambo), schi, natația, pentatlon, jocuri sportive (baschet, volei, rugby, polo pe apă, tenis, fotbal, hochei pe gheață, pe iarbă).	B	4500-5500	155-175	90 - 100	65-75	145 - 175	100 - 120	45-55	615 - 765
		F	4000-5000	140-160	80-90	60-70	130 - 160	95-120	35-40	545 - 690
IV	Alpinism, alergări la 10000 m, biatlon, ciclism, caiac-canoie, canotaj, patinaj, schi fond, biatlon, maraton, mers sportiv.	B	5500-6500	175-190	95 - 100	80-90	165 - 185	115 - 125	50-55	765 - 920
		F	5000-6000	160-175	90 - 100	70-75	150 - 175	110 - 125	40-50	695 - 850
V	Ciclism pe șosea, maraton, schi fond și alte genuri de sport în perioada de antrenament și competiții.	B	până la 8000	190-215	100 - 110	90-95	185 - 205	125 - 135	60-70	920 - 1080
		F	până la 7000	175-190	100 - 105	75-85	175 - 190	115 - 135	55-65	855 - 1015

metabolice, absolut necesare creșterii și dezvoltării organismului (tabelul 2) [9].

Sărurile minerale, parte componentă a produselor alimentare, prezintă substanțe biologic active, necalorigene, dar care asigură funcția normală a tuturor celulelor și țesuturilor organismului. Sărurilor minerale le revin circa 5% din masa corporală, dintre care mai mult de jumătate sunt depuse în sistemul osos (schelet). Sărurile minerale au rolul de material plastic, intră în componența fiecărei celule (Ca, P, Mg, F, Na, K), contribuie la menținerea echilibrului acido-bazic (K, Ca, Na, Mg – alcalinitatea; P, S, Cl - aciditatea), la menținerea izotoniei și izoioniei lichidelor organismului, influențează sistemele coloidale ale organismului, participând în metabolismul hidric (Na, K), influențează coagularea sângelui, contractia musculară (Ca), contribuie la eliminarea din organism a diverselor substanțe toxice.

În activitatea țesutului muscular sărurile minerale au rolul de micșorare a excitabilității neuromusculare (Ca, Mg), participă la transformarea energiei furnizate de glucide în lucru mecanic (P), măresc excitabilitatea neuromusculară și sporesc tonusul muscular (Na), ajută la eliminarea toxinelor rezultate din efortul muscular (S) înlăturând starea de oboseală (tabelul 3) [11].

Conform teoriei alimentației adecvate, parte componentă a multor produse alimentare și obligatorie a alimentației, sunt fibrele alimentare, care joacă un rol important în normalizarea funcției tractului gastro-intestinal (viteza de absorbție a substanțelor nutritive în

intestin, stimularea masticăției, fluxului salivar și secreției gastrice, asigură un substrat pentru fermentația colonică și altele) și trebuie să constituie minimum 5% din cantitatea glucidelor consumate zilnic.

În scopul asigurării organismului tinerilor sportivi cu substanțe nutritive și substanțe biologic active, este necesar ca meniul zilnic al sportivilor să conțină un sortiment variat de produse alimentare.

Un aspect deosebit de important al nutriției este respectarea regimului alimentar al sportivului (rații zilnice de 3 – 6 mese, intervalul dintre mese să nu depășească 4 ore), repartizarea necesarului caloric zilnic la mesele servite, care asigură o bună funcționare a organismului.

Regimul alimentar corect pentru sportivi necesită o disciplină severă bazată pe principiile științifice și practice ale alimentației raționale. Studiile efectuate anterior asupra diverselor grupe de sportivi au evidențiat devieri majore în alimentația lor, ceea ce evident acționează nefast asupra sănătății și rezultatelor preconizate [6, 8, 9].

Repartizarea valorii energetice a rației alimentare zilnice a elevilor sportivi trebuie să corespundă specificului și caracterului antrenamentului sportiv, luându-se în considerație și numărul de antrenamente sportive pe zi, vârsta elevilor sportivi, genul de sport practicat. Este recomandat, ca elevii sportivi să se alimenteze de 3 – 6 ori pe zi, cu un interval de 2,5 – 4,0 ore pentru a asigura în succesiune organismul în creștere cu material energetic și plastic.

Tabelul 2

Necesarul zilnic de unele vitamine a sportivilor în diverse perioade de antrenament, mg (după N. N. Iacovlev)

Activități	Sportivii care îndeplinesc un efort fizic de scurtă durată (forță și viteză – sprinteri, aruncători, săritori, gimnaști, halterofili și alții)						Sportivii, care efectuează un efort fizic îndelungat, de anduranță (maratoniști, cicliști, schiori, canoști)					
	B ₁	B ₂	PP	E	C	A	B ₁	B ₂	PP	E	C	A
Odihna	2,5	2	20	3	75	2	3	2	20	3	100	2
Antrenamente	5	2,5	20	3	150	3	10	5	25	6	250	3
Competiții	10	5	25	3	250	2	15	5	25	6	300	2

Tabelul 3

Necesarul de unele săruri minerale a elevilor sportivi și celor ce nu practică sportul, mg/zi

Grupele de elevi	Vârsta, ani	Sexul	Sărurile minerale				
			Ca	P	Mg	Fe	K
Nu practică sportul	11-13	B	1200	1800	350	18	3000
		F	1100	1650	300	18	3000
	14-17	B	1200	1800	300	18	3500
		F	1100	1650	300	18	3500
Sportivi	11-13	B	1550	2300	530	23	3700
		F	1400	2100	450	23	3700
	14-17	B	1550	2300	450	23	4300
		F	1400	2100	450	23	4300

Valoarea energetică a micului dejun trebuie să constituie 10-15%, celui de-al doilea dejun – 20–25%, a prânzului – 35% din valoarea energetică totală a raţiei alimentare zilnice. Ponderea valorii energetice a mesei de chindii şi cinei trebuie să constituie respectiv 5 şi 25% din valoarea energetică a raţiei alimentare zilnice, necesare pentru restabilirea rezervelor energetice ale organismului. Numărul de mese servite pe parcursul unei zile în asociere cu efortul fizic, contribuie la asimilarea uniformă a substanţelor nutritive din tractul gastrointestinal.

Intervalul dintre servirea meselor şi începutul antrenamentului (efortului fizic) să fie de 1,0 – 1,5 ore. După finalizarea antrenamentului (efortului fizic), masa poate fi servită nu mai devreme de 40 – 60 minute. Sportivii înfomeţaţi nu sunt admişi la antrenamente, deoarece, efortul fizic duce la epuizarea tuturor rezervelor energetice ale organismului.

De menţionat, că luarea neregulată a meselor contribuie la dereglări ale funcţiei aparatului digestiv, dar şi a metabolismului. Acest fapt trebuie să-l cunoască nu numai medicii, dar şi antrenorii şi sportivii. Evident, aceste nuanţe ale problemei vor fi luate în consideraţie pentru cuantificarea particularităţilor alimentaţiei acestei categorii de tineri.

În dependenţă de numărul antrenamentelor pe parcursul zilei, valoarea energetică a raţiei alimentare zilnice, poate fi repartizată [9, 11] în felul următor (tabelul 4).

Senzaţia de saţietate după servirea meselor, apare în cazul unei alimentaţii mixte, fiind constituită atât din produse alimentare de provenienţă animală, cât şi vegetală.

Este important de menţionat că regimul alimentar al unui sportiv nu trebuie să prezinte o succesiune mecanică de raţii şi meniuri tip, dar trebuie să fie alcătuit ținându-se cont de particularităţile individuale ale sportivului (masa corporală, sexul, vârsta), genul de sport practicat, perioada de pregătire (antrenament, competiţie, postcompetiţie), posibilitatea luării meselor în anumite anotimpuri şi altele.

Din punct de vedere a perioadei de pregătire raţia

alimentară a sportivilor se poate clasifica în următoarele tipuri:

1. Raţia de întreţinere, de susţinere a efortului;
2. Raţia competiţională – raţia din perioada competiţiei;
3. Raţia de refacere – ce constituie ca un mijloc de bază a refacerii metabolice după efort.

Studiile din domeniul nutriţiei, sănătăţii publice din ultimii ani, plasează alimentaţia nu numai cu scop de susţinere a efortului pe plan biologic, dar şi ca factor care contribuie la creşterea capacităţilor de performanţă biologică. Astfel raţia alimentară este clasificată în:

➤ Raţia hiperglucidică – care poate creşte rezervele de glicogen muscular, creând astfel o rezervă de energie pentru eforturile de duranţă;

➤ Raţia hiperproteică – utilizată în eforturile de forţă, constând în suplینirea raţiei alimentare cu 1 – 1,5 g proteine/kg/24 ore pe o perioadă de 8 săptămâni.

În cazul lipsei unui produs, indicat în setul zilnic de alimente în scopul păstrării valorii nutritive şi biologice a raţiei alimentare se poate efectua schimbul cu alte produse alimentare.

Pentru menţinerea şi promovarea unei alimentaţii sănătoase, sportivii trebuie să utilizeze în raţia alimentară zilnică toate cele şase grupe de alimente [1, 5]:

- Grupa I – lapte şi produse lactate (caşcaval, lapte, brânză, chefir ş.a.);
- Grupa II – carne, peşte, ouă;
- Grupa III – pâine, crupe, cartofi, produse de panificaţie;
- Grupa IV – grăsimi de origine animală şi vegetală;
- Grupa V – legume;
- Grupa VI – fructe, pomuşoare, sucuri.

Produsele alimentare din grupele I şi II, sunt principalele, care asigură organismul cu proteine de provenienţă animală, conţinând aminoacizi esenţiali, complexul de vitamine a grupului B, săruri minerale (Ca, P, Fe).

Produsele alimentare din grupa III, sunt bogate în

Tabelul 4

Repartizarea valorii energetice a raţiei alimentare zilnice în dependenţă de numărul de antrenamente pe zi

Un antrenament pe zi	Două antrenamente pe zi	Trei antrenamente pe zi
<ul style="list-style-type: none"> • Dejunul I – 10%; <p>Antrenamentul de dimineaţă</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dejunul II – 25%; • Prânzul – 35%; • Gustarea – 5%; • Cina – 25% din valoarea energetică a raţiei alimentare zilnice. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dejunul I – 10%; <p>Antrenamentul de dimineaţă</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dejunul II – 25%; • Prânzul – 35%; • Gustarea – 5%; <p>Antrenamentul de seară</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cina – 25% din valoarea energetică a raţiei alimentare zilnice. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dejunul I – 10%; <p>Antrenamentul de dimineaţă</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dejunul II – 25%; <p>Antrenamentul de zi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prânzul – 35%; • Gustarea – 5%; <p>Antrenamentul de seară</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cina – 25% din valoarea energetică a raţiei alimentare zilnice.

glucide și asigură organismul cu cea mai mare parte de energie, aproximativ 2/3 din totalul energiei zilnice.

Produsele alimentare din grupa IV de alimente asigură organismul cu vitamine liposolubile (A, D, E, K) și acizi grași polinesaturați.

Alimentele din grupele V și VI asigură organismul cu cea mai sporită cantitate de vitamine C, PP, E, β-caroten, unele vitamine din grupul B, macro- și microelemente, glucide.

La alcătuirea unui meniu este necesar de utilizat la maximum produsele alimentare din grupele menționate în scopul respectării principiilor alimentației raționale (aportului de proteine de origine animală și vegetală, lipidelor de origine vegetală și animală, glucidelor, vitaminelor și sărurilor minerale).

Concluzii. Analiza publicațiilor științifice naționale și internaționale, cât și rezultatelor investigațiilor proprii denotă că alimentația persoanelor tinere ce practică sportul este actuală, având un impact important asupra stării lor de sănătate.

Aspectul cantitativ și calitativ al asigurării sportivilor cu substanțe nutritive (proteine, lipide, glucide, vitamine și săruri minerale), specifică importanța lor pentru sănătate și performanța sportivă.

Bibliografie

- Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr.15 din 03.01.2007 „Normele de alimentare și asigurare cu echipament sportiv a elevilor din liceele-internate cu profil sportiv”.
- Pai Panandiker D. H., *Nutrition and Hydration*,

Guidelines for Excellence in Sports, Chairman, ILSI-IN-DIA, Date: March 16, 2007.

3. *Nutriția în atletism, traducere Ghid Practic, Despre cum să mâncăm și să bem pentru sănătate și performanță în atletism (bazat pe concluziile conferinței internaționale de la Monaco, din aprilie 2007, organizată de IAAF).*

4. Opopol N., Obreja G., Ciobanu A. *Nutriția în sănătatea publică*, Chișinău, 2006, 180 p.

5. Popovici M., Jalbă Uliana, Ivanov Victoria *Alimentația echilibrată – factor benefic pentru sănătate*, Chișinău, 2007, 52 p.

6. Rubanovici VI. *Estimarea stării de sănătate a sportivilor liceelor cu profil sportiv*, Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, vol. 2 „Probleme actuale de sănătate publică și management”, Chișinău, octombrie 2010, p. 65-69.

7. Батурич А.К., Каганов Б.С., Шарафетдинов Х.Х. *Питание подростков: современные взгляды и практические рекомендации*. Москва, 2006 г., 54 с.

8. Вайнбаум Я. С., Коваль В.И., Родионова Т.А. *Гигиена физического воспитания и спорта: Учеб. пособие для студ. высш. пед. учеб. заведений/Москва: Издательский центр «Академия», 2002.– 240 с.*

9. Волков Н. И., Несен Э. Н., Осипенко А.А., Корсун С. Н. *Биохимия мышечной деятельности*. Киев, Олимпийская литература, 2000, с. 446 - 456.

10. Гатиллов П.М., Горбунов Ю.Е. *Рациональное питание спортсменов: Методические указания для преподавателей и студентов / Омск: Изд-во СибАДИ, 2003. – 24 с.*

11. Гольберг Н.Д., Пшендин А.И., Дондуковская Р.Р., Топанова А.А. *Основные принципы организации питания в детско-юношеском спорте*, (Методические рекомендации), Санкт-Петербург, 2005, 34 с.

MANAGEMENTUL TRAUMATISMULUI TORACIC GRAV

Gheorghe Ghidirim¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med., acad. AȘM,

Vladimir Kusturov³ – conf. cercet., dr. hab. șt. med.,

Anna Kusturova² – asistent,

Elina Șor¹ – asistent,

Irina Paladii³ – cercet. șt.,

¹Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, ²Catedra de ortopedie și traumatologie,

³Laboratorul de chirurgie hepato-pancreato-biliară, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. +373 68657444, anna.kusturova@gmail.com

Rezumat

Asocierea dintre fracturile multiple ale aparatului osteoarticular cu traumatismul cutiei toracice în grupul politraumatismelor îl ocupă un loc aparte, a cărui letalitate constituie 50-60%. Cauza letalității o constituie gravitatea leziunilor și rapiditatea dezvoltării proceselor patologice în decursul primelor 24 ore după traumatism. Datele clinice sunt bazate pe analiza fișelor de observație și a rezultatelor tratamentului la 128 de pacienți cu politraumatism și cu traumatism toracic închis, cu vârsta cuprinsă între 18-72 ani, tratați în perioada anilor 2011-2014. A fost studiată influența diverselor metode de stabilizare a scheletului toracic, prin imobilizarea fracturilor costale, fixarea fracturilor oaselor ce formează grilajul costal, luând în considerație principiile medicinei bazate pe dovezi. Datele obținute ne demonstrează eficacitatea lor înal-

tă: durata medie de ventilație mecanică este redusă, numărul de complicații pulmonare și pleurale se reduce cu 20,8%, la fel și rata de deces se reduce.

Cuvinte-cheie: traumatism toracic, politraumatism, fixarea fracturilor, grilaj costal

Summary. Management of severe thoracic trauma

The combination of multiple fractures of the osteoarticular apparatus with chest trauma in polytrauma group occupies a special place, which lethality is 50-60%. The cause of lethality is the extent of the damage and speed of development of pathological processes within the first two days after injury. Clinical data for this study was the analysis of clinical history and clinical outcomes in 128 patients with multiple trauma and closed chest trauma, aged 18-72 years, 2011-2014. The influence of various methods of stabilization of thoracic carcass, by immobilizing ribs fractures, fixation of rib cage fractures, was studied using the principles of evidence-based medicine. The obtained data tell us about their high efficiency: average duration of mechanical ventilation is reduced, the number of pleural and pulmonary complications is reduced by 20,8%, the same, the rate of death is reduced.

Key words: chest trauma, polytrauma, fracture fixation, rib cage

Резюме. Менеджмент тяжелых травм грудной клетки

Сочетание множественных переломов опорнодвигательного аппарата с травмой грудной клетки в группе политравмы занимает значительное место, с 50-60% летальностью, которая является следствием тяжести повреждения, скоротечности развития патологических процессов в первые сутки после травмы. Клинические данные основаны на анализе историй болезней и результатов лечения 128 пациентов с политравмой и закрытыми повреждениями груди. Возраст пациентов был от 18 до 72 лет, период исследования - 2011-2014 годы. Изучено влияние различных методов стабилизации каркаса грудной клетки, путем иммобилизации переломов ребер, фиксации переломов костей, также образующих каркас грудной стенки, с учетом принципов доказательной медицины. Полученные данные свидетельствуют об их эффективности: средняя продолжительность искусственной вентиляции сокращается, число осложнений со стороны легких и плевры уменьшается на 20,8%, также частота летального исхода снижается.

Ключевые слова: травма груди, политравма, фиксация переломов, каркас грудной клетки

Introducere. Asocierea dintre fracturile multiple ale aparatului osteoarticular cu traumatismul cutiei toracice în grupul politraumatismelor îl ocupă un loc aparte, a cărui letalitate constituie 50-60% [1-5]. Cauza letalității o constituie gravitatea leziunilor și rapiditatea dezvoltării proceselor patologice în decursul primelor două zile după traumatism [4-7]. Una din problemele dificile o constituie rezolvarea complicațiilor precoce pleuro-pulmonare la pacienții politraumatizați, cu decompresie și drenarea cavității pleurale în tratamentul fracturilor multiple de coaste cu efect de instabilitatea cutiei toracice [6-9].

Cea mai frecventă tactică expectativă activă se bazează pe datele retrospective, care denotă că majoritatea pacienților nu necesită tratament chirurgical. Cu toate acestea, această metodă de diagnostic are dezavantaje serioase, cum ar fi manifestarea tardivă a leziuni intratoracice ce nu au fost identificate la internare, și prin urmare, apariția pacienților, care necesită stabilizare tardivă a scheletului toracic, drenarea cavității pleurale, toracotomia, ce agravează perioada post-traumatică [10-12].

Material și metode. Datele clinice pentru acest studiu au constituit analiza anamnezei și a rezultatelor tratamentului la 128 de pacienți cu politraumatism și cu traumatism toracic închis, cu vârsta cuprinsă între 18-72 ani, în perioada 2011-2014. Cauzele trau-

matismului toracic închis au fost accidentele de circulație (74.37%). Căderea de la înălțime, ca o cauză a traumatismului toracic închis, a fost observată la 25.32% din pacienții politraumatizați. În deosebi (23.47%) prezintă căderea de la 5-3 etaje, o singură observație (n = 2) căderea de la etajul 6, precum și căderea de la propria înălțime (n = 3). Din mecanismele traumatismului toracic închis o importanță majoră îi revine forței de acțiune asupra toracelui, urmată de comprimare - 14 (10,31%) pacienți, care se poate asocia cu lezarea organelor cutiei toracice și a organelor parenchimatose a cavității abdominale. Traumatismul toracic închis la pacienții din grupul de studiu în 120 de cazuri era asociat cu traumatismul craniocerebral, în 47 cazuri - cu lezarea organelor cavității abdominale.

Rezultate și discuții. Din 120 de pacienți cu traumatism craniocerebral, la 18 (15%) pacienți s-a determinat fractura bolței și a bazei craniului, la 3 (2,5%) - hematoame intracraniene și la 99 (82%) pacienți - comoție cerebrală de diferit grade. În studiul nostru, la 108 (47.79%) pacienți politraumatizați au fost identificate 137 de fracturi ale membrilor. Fracturile membrilor superioare au fost observate la 40 (13%) pacienți, iar fracturile membrilor inferioare - la 68 (33,5%) de pacienți; 119 din fracturi au fost închise, dar 18 - deschise. Au predominat fracturile extremită-

ților inferioare, iar la nivelul extremităților superioare cel mai des erau fracturate oasele antebrăului.

La pacienții cu traumatismul coloanei vertebrale, zona lezată era la nivelul segmentelor Th7 – Th9. În baza mecanismului traumei, datele clinice și radiologice ale traumatismului coloanei vertebrale au fost determinate în conformitate cu clasificarea AO / ASIF, ca tip A, cu compresia corpului vertebral gradul I-II, fără pierderea stabilitatei.

Fractura cominutivă a claviculei cu deplasare s-a determinat la 18 pacienți. Când fractura claviculei se asociază cu fractura coastelor superioare, se observă o deformare accentuată a peretelui toracic, cu retracția cupolei și pierderii stabilității scheletului toracic. Cu scopul de a preveni dezvoltarea complicațiilor și de a restabili respirația externă, la etapa precoce a tratamentului se efectua osteosinteza de claviculă.

Fracturile scapulei la pacienții politraumatizați (n = 17) la internare au fost detectate doar la 12 pacienți, la restul pacienților fracturile scapulei au fost identificate la examenarea în dinamică, datorită stării generale grave. În caz de urgență, fractura scapulei nu era fixată, din cauza că nu era posibil de a poziționa corect membrul superior pentru abordul posterior la colul scapulei la pacienții cu fracturi multiple de coaste. Indicațiile pentru tratamentul chirurgical erau în primul rând fracturile colului scapulei și fracturile cavității glenoidale. În trei cazuri, la pacienții cu fractura instabilă a colului scapulei și fractura claviculei, s-a efectuat primar osteosinteza cu placă a claviculei, cu reducerea suficientă a fragmentelor osoase a scapulei, și nu a fost necesară fixarea ulterioară a acestora. În celelalte cinci cazuri, a fost aplicat tratamentul conservativ- imobilizarea cu corset a articulației umărului.

Fracturile de stern au fost la 23 de pacienți cu politraumatism, fiind observate la pacienții după lovitură directă în regiunea sternului și la șoferii după lovirea de volan. Fractura sternului, în toate cazurile, erau combinate cu fracturile de coaste. Fracturile de stern erau adesea cu deplasare pronunțată a fragmentelor, cu retracția segmentelor proximale, iar corpul sternului era deplasat înapoi și în sus, formând o bordură. În cazul deplasării pronunțate a fragmentelor osoase a sternului se leza pleura, cu formarea hematomului retrosternal. În cazul deplasării semnificative a fragmentelor și a tratamentului conservativ neefectiv se efectua reducerea deschisă a fragmentelor osoase, drenarea hematomului retrosternal și osteosinteza intramedulară a coastelor cu fixarea ulterioară a sternului.

Fracturile costale au fost prezente la majoritatea - 105 pacienți, reprezentând 82.03%. Fracturi costale izolate pe una sau ambele părți a cutiei toracice au fost

la 23 (17,97%) pacienți, fiind însoțite de lezarea arterelor intercostale sau a plămânului. Lezarea acestor vase este principalul motiv al hemotoraxului, anemiei severe și a limitării mobilității pulmonului. Lezarea pulmonului într-un traumatism toracic închis au fost prezentate prin rupturi marginale sau prin contuzia diferitor regiuni pulmonare. Imaginea cu raze X era prezentată de pneumonie posttraumatică, cu multiple umbre, care erau ulterior detectate ca infiltrate mici de țesut pulmonar în anumite zone sau de-a lungul unui lob pulmonar. La șase pacienți cu traumatism toracic închis, cu fractură de stern și fractura coastelor pe liniile parasternală sau medio-claviculară, s-a observat contuzia de cord. Date obiective de contuzie de cord erau rezentate pe electrocardiograme și fonocardiograme. La examenul în dinamică al inimii la sfârșitul săptămânii, după traumatism se determina suflu sistolic.

Analiza pacienților, tratați prin metoda tradițională, cu stabilizare precoce a scheletului toracal, au fost comparabile și similare în parametri de bază: vârstă, sex, timpul de admitere la spital după traumatism, ajutorul pre-spitalicesc, gravitatea stării pacienților la internare, localizarea și mecanismul traumei, precum și complicațiile pleurale în caz de traumatism toracic închis. Omogenitatea materialului clinic în grupul principal și grupul de comparație a permis evaluarea mai obiectivă și compararea rezultatelor tratamentului în cele două grupuri.

Lotul I a inclus 73 pacienți cu aplicarea metodelor tradiționale de tratament a complicațiilor pleurale: toracocenteza cu drenarea tip Billau și puncția pleurală, cu control radiologic în dinamică.

Grupul de bază de studiu a cuprins 55 de pacienți, cărora li s-a oferit asistență medicală în conformitate cu tacticile standarde de diagnostic și tratament, bazate pe stabilizarea precoce a fracturilor extremității superioare, sternului și coastelor. Indicații pentru stabilizarea de urgență a scheletului cutiei toracice la internare a fost considerat – traumatismul dominant al cutiei toracice, cu prezența respirației paradoxale, în combinație cu fractura de bazin de tip fractură C sau fractura în treimea proximală a femurului.

Toracocenteza a fost efectuată după un control radiologic a cutiei toracice, în medie după $1,01 \pm 0,20$ ore de la internare în staționar. Volumul hemotoracelui până la 50 ml a fost observat la 7 pacienți, până la 200,0 la 47, între 200,0-500,0 la 15, mai mult de 500,0 la 13 pacienți. La 4 pacienți la momentul puncției sânge în cavitatea pleurală lipsea. Evacuarea completă a sângelui și a cheagurilor de sânge, sanarea cu soluții antiseplice a cavității pleurale nu este posibilă prin puncție pleurală. Intervenția chirurgicală atraumatică a contribuit la mișcarea precoce a paci-

enților în primele ore după operație. Eficiența acestei abordări este confirmată de următorii indici. Restabilirea funcției pulmonare în prima zi postoperator a fost realizat la 45 de pacienți. La 5 pacienți aerostaza a fost restabilită la a 2-a zi, orificiul de aer pe scurgere a persistat mai mult de 3 zile la 3 pacienți. La acea vreme, la fel ca în grupul de comparație numai 41 de pacienți de netezire pulmonar a fost realizat în prima zi de la 8 pacienți, a existat o perioadă lungă de absență aerostasis. Înlăturarea drenurilor se efectua după controlul radiologic, când plămînul este desfășurat și exudatul constituie nu mai mult de 100 de ml/zi. Durata persistenței drenurilor în grupul de studiu a fost de $3,3 \pm 0,100$, în timp ce în grupul de comparație - de $3,7 \pm 0,79$ zile. Mai târziu de 4 zile drenuri au fost eliminate la 15 (14,15%) pacienți, iar în grupul de comparație - la 9 (17,31%) pacienți. Perioada de reabilitare din momentul înlăturării drenurilor până la externarea pacientului din spital, în grupul de studiu a fost de $7,23 \pm 0,41$ zile, care era mai mică decât în grupul de comparație - $8,86 \pm 0,83$ zile. Diferențe semnificative s-au obținut în numărul și natura complicațiilor post-traumatice. În grupul de comparație s-a stabilit nu numai un număr mai mare de complicații, dar și o largă varietate al acestora. În deosebi, din complicațiile posttraumatice au fost observate: pleurezie post-traumatică - la 9 pacienți, pneumonie posttraumatică - la 3, hematom intrapulmonar - la 3. Colaps pulmonar repetat și necesitate de drenare repetată s-a determinat la 5 pacienți, în timp ce în lotul II de studiu au fost diagnosticate pleurezie posttraumatică la 4 pacienți și colaps pulmonar repetat - la 1 pacient. În ambele grupe de studiu în afară de durata persistenței drenurilor, perioada de spitalizare, ameliorarea semnelor radiologice în dinamică: desfășurarea plămînului și acumulare de lichid în perioada postoperatorie, am evaluat suplimentar dinamica recuperării funcției respiratorii din momentul înlăturării drenurilor din cavitatea pleurală până la externarea pacientului din spital. La internare, la 99 de pacienți s-a determinat insuficiență respiratorie grad ușor, la 6 pacienți - insuficiență respiratorie medie, la 1 pacient - insuficiență respiratorie gravă. Rata medie a frecvenței respiratorii a fost de $20,4 \pm 0,42$. La externare în medie la 10,2 zile după internare frecvența respiratorie a fost de $13,39 \pm 0,21$.

Un studiu a 24 de pacienți, cărora li s-a efectuat stabilizarea scheletului cutiei toracice în perioada precoce a bolii traumatice, ne-a permis să efectuăm comparația indicilor funcției respiratorii în dinamică. La momentul externării, schimbări de tip restrictive s-au observat la 10 (41,7%) pacienți, de tip obstructiv - la 3 (12,5%), restabilirea completă a funcției respiratorii - la 11 (45,83%) pacienți. După 11,16 ±

4,61 luni la evaluarea funcției respiratorii, numărul de pacienți cu spirogramă normală a crescut la 20 (83,3%), numărul de pacienți cu tulburări restrictive a scăzut la 1 (4,17%). Numărul stabil de pacienți cu tulburări obstructive se explică prin independența lor față de leziuni traumatice. În perioada tardivă, la fel a fost observată o dinamică pozitivă la probele funcționale.

Experiența clinică acumulată permite de a efectua următoarea concluzie. Utilizarea diverselor metode de stabilizare a scheletului toracic, prin imobilizarea fracturilor costale, fixarea fracturilor, studiată de medicina bazată pe dovezi, ne vorbesc despre eficacitatea lor înaltă: durata medie de ventilație mecanică este redusă, numărul de complicații pulmonare și pleurale se reduce cu 20,8%, la fel rată de deces se reduce. Cu toate acestea, pentru eficiența tratamentului pacienților cu complicații ale traumatismului toracic închis, este necesar de a efectua revizia completă a cavității pleurale, evaluarea obiectivă a leziunilor intratoracice, stabilirea unui diagnostic definitiv, preponderant prin toracoscopie.

Concluzii

1. Principalele cauze ale fracturilor multiple de coaste, complicate de hemotorace constituie accidente rutiere (24,8%), catatraumatismul (3,7%), agresiunile fizice (44,0%), accidentele habituale (27,5%). Particularitățile importante ale fracturilor multiple de coaste sunt șocul traumatic și insuficiența respiratorie acută decompensată, a căror frecvență în caz de hemotorace constituie 50,5% și respectiv, 24,8%.

2. Metodele instrumentale au o valoare de diagnostic diferit în caz de hemotorace la pacienții cu traumatism toracic închis. Frecvența de stabilire al acestui diagnostic, prin metoda radiologică a fost de 62,4%, prin ultrasonografie -86,6%, prin puncție pleurală - 55,4%. Mai informativă este videotoracosopia, care permite depistarea hemotoracelui în 100% din cazuri.

3. Metoda de tratament în cazul fracturilor de coaste constă în stabilizarea voletului costal prin ligaturarea periostală a fragmentelor de coaste.

4. Rezultatele metodei de stabilizare a fracturilor costale au fost studiate prin prisma medicinei bazate pe dovezi, ce au prezentat eficiență acesteia prin: durata medie de ventilație mecanică pulmonară s-a redus de 2,5 ori, numărul de complicații pulmonare și pleurale s-a redus cu 20,8%, frecvența deceselor a scăzut de la 42,9% la 16,7% (reducerea relativă a riscului 60,5% reducere absolută a riscului 26%).

Bibliografie

1. Вагнер Е.А., Брунс В.А. Хирургическая тактика при тяжелой сочетанной травме груди в раннем перио-

де травматической болезни (диагностика, лечение, исходы). // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. М., 1998 - №2,- С. 3-7.

2. Гуманенко Е.К., Никифорова А.В. Клинико-патогенетическое обоснование новой стратегии и тактики лечения тяжелых сочетанных травм // IX съезд хирургов Российской Федерации. Волгоград, 2011.- С. 592.

3. Lieber A, Pons F, Düsel W, Glapa M, Machemehl T, Röhm B, Doll D *The value of thoracoscopy in thorax trauma*. Chirurg. 2006;77(11):1014-21.

4. Погодина А.Н., Картавенко В.И., Недоросткова Т. Ю. Основные принципы диагностики и лечения закрытой сочетанной травмы // Всероссийский форум «Пироговская хирургическая неделя». Материалы форума. СПб., 2011. - С. 526.

5. Абакумов М.М. Множественные и сочетанные ранения груди: социальные и хирургические аспекты // XI съезд хирургов Российской Федерации. Волгоград. - 2011. -С. 573.

6. Жестков Ю.П. Хирургическая тактика при травме органов грудной клетки // Новости медицины и фармации. 2002. - № 21-22,- С. 24-29.

7. Брюсов П.Т., Ефименко Н.А., Розанов В.Е. Оказание специализированной помощи при тяжелой сочетанной травме // Вестник хирургии М., 2000. - № 1,- С. 43 - 47.

8. Porhanov V., Poliakov I, Kononenko V, Selvaschuk A, Bodnya V, Semendiaev S, Mamelov M, Marchenko L *Surgical treatment of bronchial fistula* Eur J Cardiothorac Surg. 2000;17(1):2-7.

9. Багдасарова Е.А. Лечебная тактика у пострадавших с гемотораксом при закрытых сочетанных торако-абдоминальных повреждениях // Конгресс московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь», 3-й: Тезисы. М., 2009. -С. 121-122.

10. Селезнев А.Н., Багненко С.Ф., Шапот Ю.Б., Курыгин А.А.. Травматическая болезнь и ее осложнения / СПб., 2004.- с. 444.

11. Villavicencio R.T., Aucar J. A., Wall M.J. *Analysis of thoracoscopy in trauma*. Surg. Endosc. 1999;13(1): 3-9.

12. Бисенков Л.Н., Зубарев П.Н., Ищенко Б.И., Трофимов В.М., Шалаев С.А. Неотложная хирургия груди и живота / СПб.: Гиппократ 2006. 560 с.

REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR CU PATOLOGIA CĂII BILIARE PRINCIPALE PE FONDAL DE MALROTAȚIE DUODENALĂ ASOCIATĂ CU DUODENOSTAZĂ

Artur Hurmuzache¹ – cercet. șt., dr. șt. med.,

Vladimir Hotineanu² – prof. univ., dr. hab. șt. med., m. c. AȘM,

Adrian Hotineanu² – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Alexandru Ferdohleb² – conf. univ, dr. șt. med.,

Eduard Bortă¹ – cercet. șt., dr. șt. med.,

¹Laboratorul de chirurgie reconstructivă a tractului digestiv,

²Catedra de chirurgie nr. 2, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 079519750, artur.hurmuzache@rambler.ru

Rezumat

Scopul acestui studiu a constat în optimizarea tratamentului chirurgical la pacienții cu patologie benignă a căii biliare principale (stenoza PDM, stricturi ale CBP, colangită, litiază canaliculară) pe fondalul malrotației duodenale asociate cu duodenostază. Lotul de studiu a constituit 110 pacienți tratați în perioada anilor 1998 – 2009 în Clinica 2 Chirurgie a USMF „Nicolae Testemițanu”. În anamneză toți pacienții au suportat colecistectomie și intervenții pe CBP – colangiopancreatografie retrogradă (CPRGE), papilosfincterotomie endoscopică (PSTE) cu sau fără litextracție. Prezența refluxului duodenocolocian impune apariția patologiilor sus-numite. Din anul 1998 este implementată metoda chirurgicală ce contribuie la excluderea refluxului duodenocolocian și constă în transecția supraduodenala a CBP cu implantarea lui în ansa Y a la Roux cu lungime optimă de 80 cm.

Cuvinte-cheie: malrotație duodenală, duodenostază, coledocolitiază, strictura căii biliare principale, colangită, coledocojejunostomie, transecție supraduodenală de coledoc

Summary. Results of surgical treatment of the patients with pathology of the main biliary duct in duodenal malrotation associated with duodenostasis

The purpose of this study is to optimize the surgical treatment of patients with benign pathology of the main biliary tract (duodenal papillar stenosis, strictures, cholangitis, cannicular lithiasis) in duodenal malrotation associated with

duodenostasis. The study included 110 patients treated between 1998 and 2009 years in No. 2 Surgical Clinic of SMFU "Nicolae Testemitanu". All the patients presented a history of cholecystectomy and surgeries on MBT – ERCP (endoscopic retrograde cholecysto-pancreato-graphy) with or without lithoextraction. Duodeno-biliary reflux was revealed to be the main cause of these disorders. Starting with 1998 a new surgical method of supraduodenal MBT transection with the subsequent implantation into an 80 cm -long jejunum in "Y" a la Roux loop, this contributing to the prevention of the duodeno-biliary reflux.

Key words: duodenal malrotation, duodenostasis, choledocholithiasis, bile duct stricture, cholangitis, choledochojejunoanastomosis, supraduodenal bile duct transection

Резюме. Результаты хирургического лечения у пациентов с патологией общего желчного протока на фоне малротации двенадцатиперстной кишки с дуоденостазом

Цель этой работы является определение рациональности и эффективности хирургического лечения у пациентов с патологией общего желчного протока (стеноз большого дуоденального соска - БДС, стриктуры общего желчного протока - ОЖП, холангиты, холедохолитиаз) на фоне малротации двенадцатиперстной кишки с дуоденостазом. В исследование были включены 110 пациентов проходившие лечение в периоде 1998 - 2009 в Клинике Хирургии №.2, ГУМФ «Николае Тестемицану». В анамнезе всем пациентам была произведена холецистэктомия и операции на ОЖП - ретроградная холангиопанкреатография, папиллосфинктеротомия с литэкстракцией или без нее. Дуодено-билиарный рефлюкс приводит к развитию выше указанных патологий. С 1998 года используется хирургический метод лечения который максимально снижает риск возобновления дуодено-билиарного рефлюкса который состоит в супрадуоденальной резекции ОЖП с имплантацией в петлю "Y a la Roux", с оптимальной длиной в 80 см.

Ключевые слова: малротация двенадцатиперстной кишки, дуоденостаз, холедохолитиаз, стриктуры общего желчного протока, холангит, холедохоеюноанастомоз, супрадуоденальный эксерез холедоха

Introducere. Până în anul 1998, tratamentul chirurgical efectuat consta în derivație bilio-digestivă prin tehnica CDA sau CJA cu ansa în „Y” à la Roux. Aceste tehnici presupun direcționarea fluxului biliar atât în ansa jejunală à la Roux, cât și în duoden prin CBP patologic și PDM după PSTE, liber permeabilă. Această tehnică chirurgicală nu evită refluxul duodenocoledocian, moment etiologic fundamental al patologiei, fiind confirmat și de rezultatele nesatisfăcătoare obținute în perioada postoperatorie. Patologia biliara, manifestată prin colică biliară, icter mecanic intermitent, hepatită colestatică, angiocolită, a persistat la 28(25,45%) bolnavi operați până în anul 1998, la care nu a fost aplicată exereza supraduodenală de CBP cu implanterea ei în ansa jejunală în „Y” a la Roux cu o lungime a ansei de 80 cm.

Rezultatele nesatisfăcătoare și studiul minuțios al investigațiilor clinico-paraclinice au generat pe prim plan rezolvarea refluxului duodenocoledocian prin ideea excluderii fluxului biliar în duoden, fapt marcat chiar în pofida postulatului indiscutabil anatomo-fiziologic: „direcția fluxului biliar este unilaterală din coledoc în duoden”. Astfel a fost concepută tehnica transecției supraduodenale de coledoc cu suturarea segmentului distal în orb și implantarea segmentului proximal în ansa în „Y” à la Roux, ultima având o lungime optimă de 80 cm. Evaluarea rezultatelor precoce și tardive în urma aplicării tehnicii descrise mai sus confirmă, că această operație asigură excluderea oricărei verigi patologice ce ar menține refluxul duodeno-coledocian, colangita cronică și icterul mecanic.

Morbiditatea postoperatorie, ce constituie de 2,72% (3 bolnavi), a fost facilitată de ansa în Y à la Roux, ultima având o lungime de până la 60 cm. În urma reconstrucției ansei jejunale în „Y”, cu lungimea ei până 80 cm, a permis însănătoșirea acestor bolnavi, cu reintegrarea lor socio-familială și profesională.

Ținem să notăm faptul, că pentru a preveni refluxul digestiv în căile biliare care duce la instalarea colangitei și a complicațiilor supurative prin generalizarea angiocolitei este absolut necesar de a prepara o ansă izolată à la Roux, cu o lungime optimă de 80 cm. Criteriile date oferă o siguranță anatomică și fiziologică ce previne instalarea complicațiilor survenite în rezultatul refluxului duodenocoledocian. Ignorarea condițiilor tehnice expuse, pot condiționa decesul pacientului operat prin transecția supraduodenală de coledoc cu o ansă jejunale în „Y” de 40 cm sau 60 cm.

În acest lot de studiu în perioada postoperatorie precoce, nu au fost atestate complicații legate de actul operator aplicat pe CBP.

Material și metode. În perioada anilor 1998-2009 în clinică au fost spitalizați 15879 bolnavi cu patologii ale căilor biliare extrahepatice. Din numărul total de pacienți 1826 (11,5%) au fost cu icter mecanic, dintre care, cu icter de geneză benignă au fost 1086 (59,47%). Icterul de geneză malignă a fost prezent la 740 (40,53%) bolnavi. Lotul de cercetare a constituit 1086 de pacienți cu icter mecanic de geneză benignă. Cauza principală a icterului mecanic a fost coledocolitiază – 78%, urmată de stenoza PDM

– 7,7%, stricturi cicatriceale a CBP – 7,3%, iatrogenii – 6,0%, patologii congenitale -1%. Din ei au fost selectați 110 de pacienți cu patologii ale CBP pe fondal de MRD asociată cu duodenostază, care au suportat în anamneză colecistectomie. La toți 110 (100%) de pacienți au fost înregistrate semne clinice de colangită. Starea pacienților la internare a fost determinată ca fiind foarte gravă la 8 (7,27%) pacienți, gravă - la 15 (13,63%) bolnavi, gravitate medie - la 47 (42,72%) pacienți, la 41 (32,27%) bolnavi starea a fost relativ satisfăcătoare.

În anamneză toți pacienții au suportat colecistectomie și intervenții la CBP cum ar fi: colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPGRE), papilofinctorotomie endoscopică (PSTE), coledocoduodenostomoză (CDA), coledocojejunoanastomoză (CJA). Algoritmul diagnostic a inclus: datele clinice, testele de laborator, investigațiile instrumentale cum ar fi: ultrasonografia (USG), duodenografia (cu sulfat de bariu), bilioscintigrafia, duodenomanometria, electrogastroenterografia (EGEG), RMN regim colangiographic, CPGRE. Investigațiile paraclinice demonstrează prezența malrotației duodenale (MRD) asociate cu duodenostază, refluxului duodenocolocian, diametrului mărit a CBP peste 10 mm, cu prezența, colangitei, coledocolitiazii (calculi autohtoni), prezența proceselor distrofice ireversibile în peretele CBP.

Bolnavii cu icter mecanic și colangită au beneficiat de o pregătire farmacoterapeutică preoperatorie minuțioasă și complexă, ce a constat în decompresia căilor biliare extrahepatice prin metode miniinvasive, de regulă realizată prin drenarea nazobiliară pr. Baily. Terapia intensivă s-a rezumat la administrarea antibioticelor cu spectru larg de acțiune din grupa cefalosporinelor de generația III, macrolidelor, preparatelor antifungice, a glucocorticoizilor, detoxicare prin diureză forțată, corecția echilibrului hidro-salin și acido-bazic, a metabolismului energetic, corecția sistemului de coagulare a sângelui și a funcției organelor vitale importante, monitoring clinico-paraclinic permanent.

Metoda chirurgicală de tratament a fost selectată în funcție de patologia prezentă, astfel în papilita steno-zantă a fost practicat PSTE, în papilita steno-zantă și coledocolitiază – PSTE cu litextracție endoscopică, în stricturile distale de CBP cu dilatare suprastenotică și megalocoloc secundar, coledocolitiază pe fondal de MRD asociată cu duodenostază – transecția supraduodenală de CBP, litextracție cu CJA sau HJA pe ansa „Y” a la Roux, cu o lungime optimă a ansei - 80 cm.

În 5,45% (6 pacienți) procedeul tehnic practicat a constat în excluderea fluxului biliar în duoden prin transecția supraduodenală de CBP cu coledocojeju-

noanastomoză pe ansa „Y” a la Roux, tehnică aplicată în clinică după anul 1998. În 4 (3,63%) cazuri s-a recurs la coledocolitotomie cu coledocoduodenostomoză (CDA), cauza fiind intervențiile chirurgicale efectuate în antecedente (rezeecție gastrică poceudul Bilroth II). CPGRE cu PSTE a fost aplicată la 100 (90,9%) pacienți, dintre care au suportat litextracții endoscopice 78 (70,9%) pacienți. Tehnica endoscopică miniinvasivă a fost realizată într-o ședință la 32 (41,02%) pacienți și în ședințe repetate (2-5 și mai mult) - la 46 (58,98%) pacienți.

Rezultate și discuții

Rezultatele tratamentului chirurgical în perioada postoperatorie precoce.

Evaluând rezultatele tratamentului chirurgical în perioada postoperatorie precoce, la 110 pacienți operați pentru patologia căii biliare principale pe fondal de MRD asociată cu duodenostază, am apreciat dezvoltarea în 18 (16,36%) cazuri a complicațiilor postoperatorii, elucidate în Figura 1.

Acest spectru al complicațiilor în perioada postoperatorie nu a fost legată de tactica chirurgicală, aplicată la căile biliare extrahepatice, dar de starea generală tarată a bolnavului, cu dereglarea incipientă a statusului homeostatic. Aceste probleme au fost compensate pe parcursul aflării bolnavilor în staționar. Notăm faptul, că nici un pacient în perioada postoperatorie precoce nu a necesitat reintervenție chirurgicală la căile biliare.

Obstrucția biliară, colangita cronică în asociere cu hepatita colestatică au determinat scăderea capacității de apărare a organismului și apariția deficiențelor imunologice, care au căpătat expresie clinică prin dezvoltarea complicațiilor septice în perioada postoperatorie precoce. Am înregistrat la 8 (7,27%) pacienți supurarea plăgii postoperatorii. Situația a fost soluționată prin asanarea chirurgicală a plăgilor și aplicarea pansamentelor zilnice cu remedii antiseptice (sol. Betadină, sol. Iodonat, sol sau pulbere Acid boric, sol. Uleioasă de Clorfilipt, unguent Betadină, Levobor, Levomecoli ș.a.) cu prelevarea preventivă a materialului biologic pentru studiu microbiologic cu administrarea de antibiotice, imunomodulatoare, vitaminoterapie și alte preparate farmacologice. A fost apreciată o evoluție clinică favorabilă. În perioada postoperatorie tardivă nu s-a apreciat o acțiune nefastă a acestor complicații parvenite.

Imunitatea deprimată a organismului în urma patologiei suportate, traumatismul operator, durata intervenției chirurgicale, fondalul patologiei pulmonare cronice (bronșita cronică) cât și vârsta înaintată a bolnavilor, în ansamblu au contribuit la apariția pneumoniei postoperatorii în 11 (10%) cazuri. S-a recurs la aplicarea măsurilor terapeutice complexe,

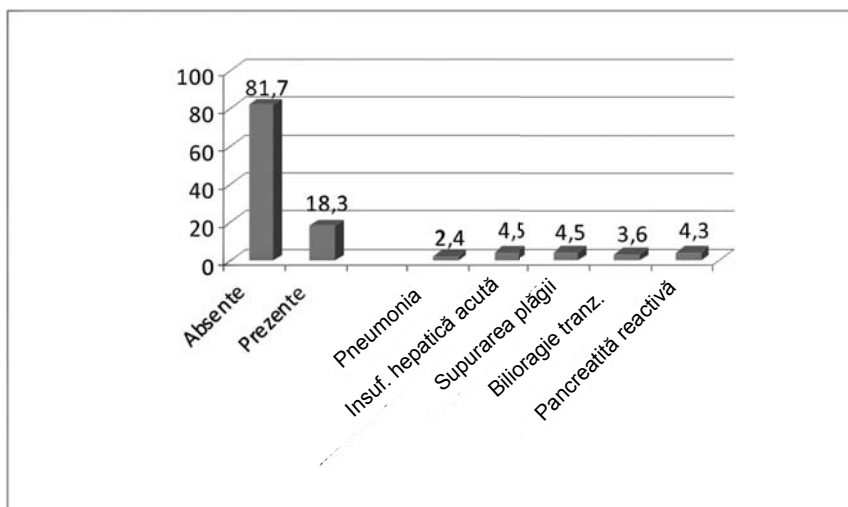


Fig. 1. Frecvența complicațiilor în perioada postoperatorie precoce la 18 (16,36%) din 110 pacienți cu patologia CBP pe fundal de MRD asociată cu duodenostază

cum ar fi: administrarea de antibiotice (terapie dublă sau triplă), remedii reologice, antiagregante, bronhodilatatoare și efectuarea exercițiilor respiratorii. La necesitate, cu scop diagnostic-curativ a fost efectuată fibrobronhoscopia. După aplicarea tratamentului conservativ a survenit însănătoșirea bolnavilor (fapt confirmat clinic și paraclinic prin efectuarea repetată a radiografiei organelor cutiei toracice).

Insuficiența hepatică acută apărută în perioada postoperatorie precoce la 5(4,54%) bolnavi, a cauzat o situație clinică de risc vital important, fiind motivată de perioada îndelungată a evoluției colangitei cronice recidivante, cu implicarea în proces a ficatului, severitatea icterului, nu și-n ultimul rând adresarea tardivă a bolnavilor la specialist. A necesitat tratament în secția Terapie intensivă, cu aplicarea remediilor reologice, hepatoprotectoare, măsurilor de detoxicare, corecția echilibrului acido-bazic, hidrosalin, energetic. A fost necesară o perioadă de reconveniență mai prelungită și după externare, cu o terapie de susținere efectuată în condiții de ambulator conform recomandărilor noastre. Toate măsurile curative aplicate s-au încununat cu succes, fiind apreciată toată evoluție clinică pozitivă cu însănătoșirea ulterioară definitivă a acestor bolnavi.

La bolnavii cu paraliză intestinală postoperatorie tranzitorie - 10(9,1%) cazuri, aplicarea măsurilor terapeutice, îndreptate spre stimularea peristaltismului intestinal (sol. prozerină, sol. Metaclopramid, soluție Laborey, lavaj-gastric cu administrarea spasmolitice și antiflatulente), s-au soldat cu o evoluție pozitivă, cu restabilirea tranzitului intestinal.

Bilioragia tranzitorie, apreciată la 4 (3,63%) bolnavi, s-a stopat desinestător, cu un debit maximal de 100 ml, fiind monitorizată cu ajutorul drenajului de siguranță sub - și supraanastomic.

Apariția ulcerelor acute gastrice la 2 (1,82%) bolnavi, deasemenea este rezultatul fonului tarat de sănătate, patologiilor gastrointestinale cronice (gastrite cronice, reflux duodenogastral, malrotația duodenală, duodenostaza, prezente până la operație). Nu s-a atestat hemoragie semnificativă. Situația a fost rezolvată în urma aplicării tratamentului cu remedii gastroprotectoare, antisecretoare, H2-blocatori, drenaj nazogastral cu lavaj gastric (cu sol acid aminocapronic, suspensie almagel, simalgel ș.a).

Pancreatita reactivă postoperatorie a fost apreciată la 5 (4,54%) bolnavi, s-a manifestat prin elevarea amilazei serice cel mult de două ori de la normal, a avut un caracter tranzitoriu în urma tratamentului medicamentos complex aplicat și-n special – sol. Sandostatina 0,1 mg sau sol. Octreotid 0,1mg (dosajul fiind apreciat în mod individual).

Soluționarea icterului mecanic, normalizarea constantelor biochimice, în special a bilirubinei, fosfatazei alcaline și al fermeților citolitici hepatici, este rezultatul tratamentului chirurgical și medicamentos corect aplicat.

În acest lot de studiu, letalitate spitalicească în perioada postoperatorie precoce nu am înregistrat. Toți pacienții operați au externat într-o stare generală satisfăcătoare, cu recomandările respective ale specialistului.

Rezultatele tratamentului chirurgical în perioada postoperatorie tardivă.

Evaluarea rezultatelor a fost efectuată în urma aprecierii stării pacienților în perioada postoperatorie, pe o durată de până la 10 ani, prin estimarea stării somatice, integrării socio-familiale și restabilirii capacității de muncă.

Urmărirea rezultatelor la distanță a fost realizată la toți pacienții ce au suportat tratament chirurgical pentru patologia CBP pe fondal de MRD asociată cu duodenostază. Din anumite motive termenul observațiilor la distanță a variat, constituind un maxim de 10 ani. Evaluarea calității vieții în perioada postoperatorie tardivă la acești bolnavi, a fost posibilă prin elaborarea unui complex de probe anumite. Ele au inclus aspectul somatic, întru stabilirea modului de acomodare a organismului la efectele intervenției chirurgicale suportate. Acest fapt a fost posibil prin studiul evoluției clinice postoperatorii. Drept rezultat, în anamneza pacienților au fost identificate careva acuze restante sau apărute și menținute în perioada postoperatorie tardivă (Tabelul 1). Statusul somatic a fost apreciat în raport cu mai multe simptome, precum:

- ✓ Icter mecanic tranzitoriu
- ✓ Colică biliară
- ✓ Febră sau subfebrilitate
- ✓ Frison
- ✓ Prurit cutanat
- ✓ Tulburări dispeptice
- ✓ Greață, vomă
- ✓ Slăbiciune generală, astenie
- ✓ Colurie
- ✓ Scaune acolice
- ✓ Administrare de medicamente.

Rezultatele obținute sunt direct proporționale cu metoda chirurgicală aplicată. Deaceea este argumentată divizarea lotului de cercetare în două subgrupe. Prima subgrupă - pacienții care au fost operați până în anul 1998 (1990-1998) prin CPGRE, PSTE cu sau fără litextractie, CJA pe ansa izolată à la Roux sau CDA, dar au fost internați repetat începând cu anul 1998. A doua subgrupă - pacienții operați după anul 1998, fiind aplicată o metodă nouă de tratament chirurgical, ce a fost implementată în Clinica I Catedra 2 Chirurgie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” de către profesorul Vladimir Hotineanu. Metoda are drept scop excluderea refluxului patologic entero-coledocian pe fondalul MRD asociată cu duodenostază și constă în transecția supraduodenală de CBP cu implantarea lui în ansa „Y” à la Roux, ultima avînd o lungime optimă de 80 cm.

Astfel, 28(100%) pacienți operați până în anul 1998 considerăm că au avut rezultate postoperatorii convenționale nesatisfăcătoare, deoarece la 22 (78,57%) dintre ei a reapărut colica biliară, febra, frisoanele, iar în 18 (64,28%) cazuri s-a atestat recidiva icterului mecanic acompaniat de prurit cutanat, urinări hiperchrome, scaune acolice. La 24 (85,71%) pacienți au fost prezente tulburările dispeptice manifestate prin greață, senzație de amărăciune-n gură, pirozis. La 26 (92,85%) bolnavi a fost prezentă slă-

biciunea generală și astenia mai mult sau mai puțin pronunțate. Din aceste considerente 22 (78,57%) bolnavi au necesitat un consum de preparate farmacologice, precum spasmolitice (No-spa, Baralgină, Papaverină), antibiotice (Ampicilină, Cefazolină, Metronidazol, macrolide), analgezice (Analgină, Diclofenac, Tramadol), antipiretice (Paracetamol, soluții litice cu Analgină și Dimedrol ș.a.), somnifere, enzime digestive, antacide, gastroprotectoare. Din această grupă au fost reoperați 10 (35,71%) bolnavi. Metodele intervențiilor chirurgicale au constat în exereză supraduodenală de CBP cu implantarea lui în ansa à la Roux. Perioada postoperatorie după efectuarea intervenției chirurgicale sus-menționate s-a caracterizat printr-o dinamică pozitivă, cu dispariția semnelor de colangită și însănătoșirea bolnavilor.

În acest lot de bolnavi, rezultatele nesatisfăcătoare apreciate ne-au obligat să analizăm aprofundat situația clinică dată, pentru a înțelege care este cauza recidivelor suferinței date și care ar fi calea optimă de rezolvare a acestor situații. Menționăm faptul, că începînd cu anul 1998 în clinică în protocolul bolnavului cu sindrom postcolecistectomic (SPCE) la rînd cu USG abdominală este implementată și realizată gastroduodenografia, drept metodă radiologică obligatorie de investigare a acestor bolnavi cu recidiva colicilor biliare. În condițiile prezenței MRD asociată cu duodenostază, CDA, cât și CJA nu lichideaza refluxul duodenocoledocian, deoarece duodenostaza este substratul morbid de apariție și menținere al acestui reflux. Drept consecință are loc recidiva colangitei cu cronicizarea procesului și cu apariția schimbărilor ireversibile în peretele CBP. Aceste schimbări patologice servesc drept substrat în formarea stricturilor de CBP, dilatărilor atonice ireversibile de CBP, cu dereglarea evacuării bilei și apariția litiazei canaliculare „autohtone”. Gravitatea acestor situații ne-au condus în anul 1998 să propunem și să aplicăm în premieră următoarea metodă chirurgicală, ce constă în transecția supraduodenală de CBP cu implantarea lui în ansa „Y” à la Roux, ultima avînd o lungime optimă de 80 cm. Această metodă exclude refluxul himusului alimentar din duoden în CBP, deoarece are loc deconectarea duodenului din pasaj. Conform acestei tehnici, pe perioada anilor 1998-2009 au fost operați 110 (100%) pacienți cu patologia CBP pe fondal de MRD asociată cu duodenostază. În urma aprecierii rezultatelor tratamentului efectuat cu studierea parametrilor selectați, am fixat că la majoritatea absolută a bolnavilor în perioada postoperatorie, timp de de 24 luni, nu a fost apreciată colica biliară, a dispărut icterul mecanic intermitent, semnele colangitei cronice recidivante, fenomenele dispeptice, s-au reabilitat socio-profesional.

Tabelul 1

Rezultatele postoperatorii la distanță la pacienții cu patologia CBP pe fondal de MRD asociată cu duodenostază

Indicii stării somatice	Subgrupul I (28 pacienți)		Subgrupul II (82 pacienți)		t	p
	Abs.	P±ES(%)	Abs.	P±ES(%)		
Colică biliară	22	20,0±3,81	9	8,2±2,62	2,5515	<0,05
Icter mecanic tranzitoriu	18	16,4±3,53	6	5,5±2,17	2,6291	<0,01
Prurit cutanat	18	16,4±3,53	5	4,5±1,98	2,9411	<0,01
Febră, subfebrilitate	22	20,0±3,81	4	3,6±1,78	3,8981	<0,001
Frison	22	20,0±3,81	4	3,6±1,78	3,8981	<0,001
Slăbiciune generală	26	23,6±4,05	9	8,2±2,62	3,1949	<0,01
Tulburări dispeptice	24	21,8±3,94	12	10,9±2,97	2,2099	<0,05
Greață, vomă	18	16,4±3,53	9	8,2±2,62	1,8662	>0,05
Scaun acolic	18	16,4±3,53	6	5,5±2,17	2,6291	<0,01
Colurie	18	16,4±3,53	6	5,5±2,17	2,6291	<0,01
Consum de medicamente	23	20,9±3,88	12	10,9±2,97	2,0473	<0,05

Notăm, că în 3 (2,72%) cazuri, după 6-8 luni de la intervenția chirurgicală reconstructivă efectuată, a reapărut colica biliară și angiocolita. În urma investigațiilor clinico-paraclinice efectuate, s-a constatat recidiva angiocolitei. Bolnavii au fost reoperați. Intraoperator s-a apreciat: stare după transecția supraduodenală de CBP cu CJA pe ansa „Y” à la Roux, ultima avînd o lungime de 40 cm în două cazuri și respectiv 60 cm într-un caz. Acest moment tehnic important a fost apreciat de noi drept cauza reapariției în perioada postoperatorie a suferinței biliare, cauza fiind reinstalarea refluxului enterocolodocian. Pentru înlăturarea acestei cauze, s-a recurs la intervenție chirurgicală reconstructivă repetată, caracterizată prin reconstrucția ansei în „Y” à la Roux, mărind lungimea ansei de până la 80 cm. În perioada postoperatorie au cedat colica biliară și semnele angiocolitei. Pacienții s-au aflat în vizorul nostru de la trei până la 15 ani. Pe parcurs, pacienții s-au reabilitat psiho-social și reintegrat și profesional.

În altele două cazuri, peste 14 luni de la intervenția chirurgicală s-a reinstalat icterul mecanic, coluria, pruritul cutanat, fenomenele dispeptice. În urma investigațiilor efectuate și anume a colangiografiei prin RMN, a fost atestată prezența litiazei la nivelul anstamozei biliodigestive, soluționate prin reintervenție chirurgicală cu enterotomie, plastia gurii enterocolodocoanastomozei (ECA) și litextracție.

Concluzii:

1. Monitoringul postoperator al pacienților are importanță deosebită, deoarece ne-a permis să evaluăm rezultatele tratamentului aplicat și să-l optimizăm, ceea ce a dus practic la lichidarea eficientă și calitativă a complicațiilor survenite la acești bolnavi.

2. Experiența obținută demonstrează corectitudinea programului propus de diagnostic și de tratament chirurgical al bolnavului cu patologia CBP pe

fondal de MRD asociată cu duodenostază, ceea ce permite reducerea considerabilă a ratei morbidității și mortalității postoperatorii precoce și tardive.

Bibliografie

- Hotineanu V., Hotineanu A., Pripa V., Hurmuzache A., Bortă E. Aspecte de diagnostic radio-imagistic al ulcerelor simptomatice instalate pe fundalul malrotației duodenale. În: Arta medica. Chișinău, 2006, nr.3(18), p. 3-6. Categoria C.
- Bortă E., Hurmuzache A., Deatișen A. Modificările fiziopatologice în malrotația duodenală asociată cu duodenostază. Zilele Universității consacrate anului „Nicolae Testemițanu”. În: Anale științifice ale IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Chisinau, 2007, vol.IV, ediția a VIII-a., p. 153-156. Categoria C.
- Hotineanu V., Hotineanu A., Pripa V., Gorea D., Hurmuzache A., Bortă E. Semiologia radiologică a ulcerelor simptomatice duodenale instalate pe fundalul malrotațiilor duodenale, Zilele Universității consacrate anului „Nicolae Testemițanu”. În: Anale științifice ale IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2007, vol.IV, ediția a VI-II-a, p. 57-61. Categoria C.
- Hotineanu V., Hotineanu A., Hurmuzache A., Bortă E. Patologia căii biliare extrahepatice pe fundal de MRD asociată cu duodenostază. În: Arta Medica. Chișinău, 2010, nr.3(42), p. 40-49. Categoria C.
- Hotineanu V., Hotineanu A., Bortă E., Cazac A., Ferdohleb A., Pripa V., Hurmuzache A. Starea morfofuncțională a duodenului și impactul ei în patologia zonei gastro-duodeno-bilio-pancreatice. În: Arta Medica. Chișinău, 2010, nr. 3(42), p. 69-77. Categoria C.
- Hurmuzache A., Hotineanu V., Hotineanu A. Bortă E., Cazac A., Ferdohleb A., Bujor S., Pripa V., Balan Iu. Aspecte de diagnostic al patologiei căii biliare principale pe fundal de malrotație duodenală asociată cu duodenostază. În: Anale științifice ale IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol. IV, p. 32-42. Categoria C.
- Hurmuzache A. Duodenostaza și impactul ei asu-

pra căilor biliare extrahepatice. Revista bibliografică. În: Anale științifice ale IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2012, vol. IV, p. 80-89. Categoria C.

8. Hurmuzache A. Asistența chirurgicală a pacienților cu patologia căii biliare principale pe fundalul malrotației duodenale asociată cu duodenostază. În: Curierul medical. Chișinău, 2014, nr. 4, Vol. 57, p. 40-44. Categoria B.

9. Хурмузаче А. Особенности диагностики и лечения патологии общего желчного протока на фоне мальротации двенадцатиперстной кишки ассоциирующей с дуоденостазом. În: Актуальные вопросы современной хирургии. Сборник научно-практических работ, посвященный 65-летию почетного профессора КРАСГМУ Юрия Семеновича Винника. Красноярск, Россия, 2013, стр. 128-131.

10. Горя Д., Хотиняну В., Припа В., Хотиняну А., Дятишен А., Хурмузаче А. Патогенетическая роль мальротации двенадцатиперстной кишки в образовании ее симптоматических язв. В: Клінічна Хирургія. Одеса, Украина, 2006, №9, (Додаток), с. 102-103.

11. Hotineanu V., Hotineanu A., Pripa V., Gorea D., Hurmuzache A., Bortă E. Malrotația duodenală – factor etiopatogenic al ulcerelor simptomatice duodenale. Congresul Național de Chirurgie. Eforie Nord, România, 2008. În: Supliment, Chirurgia (Bucur.), vol.103, p. 15.

12. Hurmuzache A., Hotineanu V., Hotineanu A., Bortă E., Deatișen A. Algoritmul de diagnostic în patologia căilor biliare extrahepatice pe fundal de malrotație duodenală asociată cu duodenostază. Congresul Național de Chirurgie. Eforie Nord, România, 2008. În: Supliment, Chirurgia (Bucur.), vol.103, p. 210.

13. Hotineanu V., Hotineanu A., Cazac A., Pripa V., Gorea D., Hurmuzache A., Bortă E., Cucu I. Algoritmul de diagnostic al litiazei biliare la bărbați. Al IV-lea Congres Național ARCE. Iași, România, 2008. În: Revista medico-chirurgicală a Societății de medici și naturaliști din Iași. Caiet de rezumate, p. 52-53.

14. Ferdohleb A., Hotineanu V., Hotineanu A., Cotonet A., Marga S., Hurmuzache A. Oportunități de diagnostic și tratament în stricturile benigne ale căilor biliare extrahepatice. A XXXI-a Reuniune a Chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”. Piatra Neamț, România, 2009. În: Supliment, Chirurgia (Bucur.), p. 36.

15. Hotineanu V., Hotineanu A., Cazac A., Pipa V., Hurmuzache A., Bortă E. Devierile pH-ului gastric la pacienții cu malrotație duodenală asociată cu duodenostază. A XXXI-a Reuniune a chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”. Piatra Neamț, România, 2009. În: Supliment, Chirurgia (Bucur.), p. 37.

16. Hotineanu V., Hurmuzache A., Hotineanu A., Ferdohleb A., Cazac A., Bortă E., Bujor S. Tratamentul chirurgical reconstuctiv în refluxul duodenocoledocian la pacienții cu malrotație duodenală asociată cu duodenostază. Congresul Național de Chirurgie. Timișoara, România, 2012. În: Supliment, Chirurgia (Bucur.), vol.107, p. S 244.

17. Hotineanu V., Bortă E., Hotineanu A., Cazac A., Ferdohleb A., Hurmuzache A., Bujor S. Devierile PH-ului gastric la pacienții cu malrotație duodenală asociată cu duodenostază. Congresul național de Chirurgie. Timișoara, România, 2012. În: Supliment, Chirurgia (Bucur.), vol.107, p. S 251.

18. Hurmuzache A., Hotineanu V., Hotineanu A., Bortă E., Știrbu V. Duodenostază-Papilită stenoizantă-Litiaza căii biliare principale. Conferința Națională de Chirurgie. Sinaia, Romania, 2013. În: Supliment, Chirurgia (Bucur.), p. S 119.

19. Hotineanu V., Hotineanu A., Hurmuzache A. Megacoledocul secundar idiopatic. În: Chirurgie. Curs selectiv. Chișinău, 2008, p. 459-475.

20. Ghereg A., Metodele endoscopice și transparentale în tratamentul icterului mecanic complicat cu colangită acută. Teza de doctor în științe medicale. Chișinău, 1996.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL COMPLICAȚIILOR EVOLUTIVE ÎN PANCREATITA CRONICĂ

Vladimir Hotineanu¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med., m.c. AȘM,

Adrian Hotineanu¹ – conf. univ., dr. hab. șt. med.,

Anatol Cazac¹ – conf. univ., dr. șt. med.,

Grigore Ivancov² – doctorand,

**¹Catedra de chirurgie nr. 2, ²Laboratorul de chirurgie reconstructivă a tractului digestiv,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”**

tel. 079620811, cazacanatol@mail.ru

Rezumat

Studiul prezintă rezultatele strategiilor chirurgicale aplicate la 482 pacienți cu complicații evolutive în pancreatita cronică (PC) în perioada anilor 1990-2014. Operațiile de elecție au inclus: pancreatojejunostomie pe ansă Roux (PJS), duodenopancreatectomie cefalică (DPC), splahnnectomie toracoscopică, drenare externă a PP, chistpancreaticojejunostomie (CPJS) pe ansă Roux, pancreatojejunostomie (PJS) cu colecisto- sau coledocojejunostomie (CsCJS) pe ansă bispiculată a la Roux, CPJS cu CsCJS pe ansă bispiculată a la Roux.

Cuvinte-cheie: complicații, pancreatita cronică, tratament chirurgical

Summary. Chronic pancreatitis and its complications - surgical strategy

Our study includes the results of the surgical treatment of 482 with chronic pancreatitis followed between 1990 and 2014 in the Surgical Clinic N2 and the complications developed. Operations of choice were the following: pancreatojejunostomy (PJA), CDP, toracoscopic splanchnectomy. Cystpancreatojejunostomy (CPJA) on the loop by Roux, external drainage, ultrasound guided puncture of PP, toracoscopic splanchnectomy were performed in the pancreatic pseudocyst (PP) - complicated cases. The PC cases complicated with obstructive jaundice-PJA under choledochostomy or choledochostomy (CoCJA) on the splitted loop by Roux, CPJA with CoCJA on the splitted loop by Roux.

Key words: complications, chronic pancreatitis, surgical treatment

Резюме. Хирургическое лечение осложнений хронического панкреатита

В работе представлены результаты хирургического лечения 482 больных с осложнениями хронического панкреатита. Основными хирургическими вмешательствами были: панкреатоjejunостомия на изолированной петле Roux, торакоскопическая спланхнэктомия, резекция головки поджелудочной железы, в случае псевдокисты поджелудочной железы – кистопанкреатоjejunостомия на изолированной петле Roux, наружное дренирование псевдокисты, пункция поджелудочной железы под контролем УЗИ. В случаях псевдокисты поджелудочной железы осложненной механической желтухой – холецисто- или холедохоеjunостомия, кистопанкреатоjejunостомия на расщепленной петле Roux.

Ключевые слова: осложнения, хронический панкреатит, хирургическое лечение

Introducere. O mai bună cunoaștere a istoriei naturale a bolii, progresele realizate în stabilirea diagnosticului, dezvoltarea terapeticilor intervenționale și a tehnicilor chirurgicale conservatoare au modificat profund concepția de tratament a pancreatitei cronice (PC) și a complicațiilor ei evolutive. Tratamentul PC și a complicațiilor ei evolutive a devenit multidisciplinar, necesitând o strânsă colaborare între gastroenterologie, imagistică și chirurgie [1,3,6,7,8,14,19,25].

Indicațiile de tratament sunt strict individuale în funcție de contextul clinic, de condițiile socio-economice, de rezervele funcționale ale pancreasului, de leziunile canale pancreatice și de comportamentul subiectului privind intoxicația alcoolică [23,24,28,31,32].

Extinderea fibrozei de la nivelul pancreasului în jurul organelor cu care aceasta vine în contact sau este vecin, determină stenoza căii biliare principale în porțiunea distală, stenoza duodenală, stenoza colonică și tromboza venei splenice cu hipertensiune portală segmentară. Efracția ductelor pancreatice secundare hipertensiunii intercanalare și defectelor de drenaj poate determina: pseudochisturi, abcese pancreatice, fistula pancreatică, ascită pancreatică și revărsate pleurale. De asemenea, este posibilă ca o complicație o sângerare masivă dintr-un fals anevrism situat într-un pseudochist [13,15-18,27].

Scopul studiului: Optimizarea tratamentului chirurgical al pacienților cu complicații evolutive a PC.

Material și metode de cercetare. S-a realizat un studiu retrospectiv ce a analizat rezultatele tratamentului chirurgical aplicat la 482 pacienți cu PC și complicațiile ei desfășurat în perioada anilor 1990-

2014 în Clinica Chirurgie nr.2. În studiu au fost incluși 125(25,93%) pacienți cu diferite forme grave de PC: indurativă 22(17,788%) cazuri, pseudotumorosă 41(32,8%) cazuri, calculoasă 62(49,6%) cazuri, PC complicată cu pseudochist pancreatic (PP) - 340(70,54%) cazuri, icter mecanic - 50(10,37%) cazuri, ascită pancreatică - 17(3,53%) cazuri, stenoza gastroduodenală - 18(3,73%) cazuri, fistulă pancreatică - 12(2,49%) cazuri. Repartizarea după sex: bărbați -386(80,0%), femei – 96(20,0%). Persoane activ incluse în sectorul de muncă au constituit 401 (83,19%) cazuri.

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical a pacienților cu PC și complicațiile ei sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical al pacienților cu PC și complicațiile ei

Nr.	Indicație chirurgicală	Total	%
1.	PC. Pseudochist pancreatic (PP)	340	70,54
2.	PC. Suspecție de malignizare	5	1,04
3.	PC. Icter mecanic	50	10,37
4.	PC. PP. Icter mecanic	40	8,30
5.	PC. Stenoza pilorică	18	3,73
6.	PC. Ascită pancreatică	17	3,53
7.	PC. Fistulă pancreatică	12	2,49
Total:		482	100

Rezultate. Tratamentul chirurgical a avut ca sarcini: decompresia sistemului ductal al pancreasului, reducerea sindromului algic, eradicarea și tratarea complicațiilor PC, maximal posibil operații organomenajate în scop de preservare a funcțiilor exo- și

Tabelul 2

Procedee chirurgicale efectuate pentru PC și complicațiile ei

Nr. ord.	Varianta operatorie	Nr. total	%
REZEȚII PANCREATICE:			
1.	DPC	5	1,04
2.	Rezeție pancreatică caudală cu derivație pancreatico-jejunală + splenectomie	4	0,83
OPERAȚII DE DERIVAȚIE INTERNĂ:			
3.	CPJS pe ansa Roux	306	0,83
4.	PJS + colecisto-jejunostomie cu ansă spiculată Roux	4	3,73
5.	PJS + coledoco- jejunostomie cu ansă spiculată Roux	18	1,66
6.	CPJS+colecisto- jejunostomie cu ansă spiculată Roux	8	8,09
7.	CPJS+coledoco- jejunostomie cu ansă spiculată Roux	39	1,24
8.	Stentare endoscopică a ductului Wirsung	6	1,04
9.	Enuclearea chistului pancreatic	5	0,41
10.	Chistgastrostomie	2	0,41
11.	Fistulo- jejunostomie	2	0,83
12.	Excizia fistulei+PJS	4	0,00
OPERAȚII DE DRENAJ EXTERN:			
13.	Drenare externă a PP	70	1,87
14.	Drenare externă ecoghidată a PP	9	1,04
TOTAL		482	100,0

endocrine a pancreasului [2; 3; 15-18]. Intervențiile chirurgicale efectuate pacienților cu PC și complicațiile ei evolutive sunt prezentate în Tabelul 2.

Tehnica chirurgicală folosită în cazul PC cu hipertensiune virsungiană a fost derivația pancreatico-jejunală pe ansă în Y realizată în 125(25,93%) cazuri. Decomprimarea canalară prin pancreatico-jejunostomie realizată într-un stadiu precoce al bolii poate să salveze o parte din parenchimul pancreatic blocând procesul de agravare progresivă și întârziind apariția diabetului. Pancreatico-jejunostomia longitudinală Puestow II a fost operația standard când ductul pancreatic este dilatat. Este de dorit ca operația să fie precedată de o pancreatografie completă realizată endoscopic, CT sau IRM în regim standard și colangiografic. Indicația operatorie a presupus un duct pancreatic dilatat, de 7-8 mm diametru și solicită efectuarea anastomozei pancreatico-jejunale pe o lungime minimă de 10 cm; astfel confecționată, anastomoza drenează majori-

tatea segmentelor ductului pancreatic, dilatate, care pot fi separate prin stenoze ale acestui conduct. Dacă anastomoza este mai mică de 10 cm, riscă să lase zone de pancreas insuficient drenate. Evidențierea ductului pancreatic și secționarea lui pe o distanță așa de mare ușurează foarte mult îndepărtarea eventualilor calculi din sistemul canalar. După această secțiune, o ansă în Y a la Roux transmezocolică este anastomozată latero-lateral (Figura 1). Procedeele pot fi utilizate și pentru drenarea pseudochisturilor pancreatice.

Durerea discontinuă din pancreatita cronică în 6 (1,24%) cazuri a fost tratată prin endoscopie digestivă urmată de sfincterotomie și protezarea ductului pancreatic, după extragerea calculilor intraductali. Procedeele înlătură presiunea crescută din ductele pancreatice și contribuie în acest fel la dispariția durerii. Rezultatele incomplete obținute pe această cale fac ca metoda să fie aplicată numai în cazuri bine selecționate.



Figura 1. Derivație pancreatico-jejunală pe ansă în Y (operația Puestow II)



Figura 2. Disecție în regiunea istmusului pancreasului

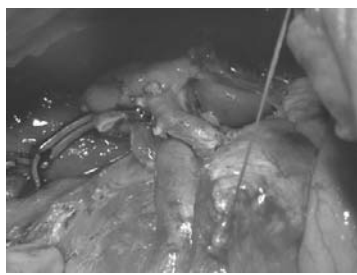


Figura 3. Câmpul operator după înlăturarea complexului pancreatoduodenal

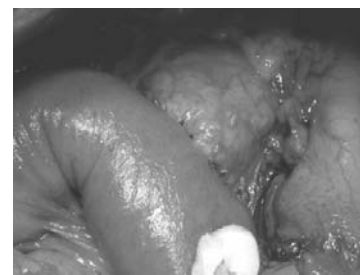


Figura 4. Etapa reconstructivă. Pancreatojejunostomie terminolaterală

La 5 (1,04%) pacienți cu suspecție la malignizare au fost efectuate duodenopancreatectomie cefalică (DPC) (Figura 2, 3, 4).

Duodenopancreatectomia cefalică (Whipple) - este considerată operația standard când sistemul ductal nu este suficient dilatat pentru a face o pancreaticojejunostomie. Cum regiunea cefalică a pancreasului este sediul cel mai frecvent al inflamației cronice a glandei, locul de debut al acestui proces și al desfășurării lui pseudotumorale, duodenopancreatectomia cefalică este ablația cea mai agreată. Operația conservă o funcție exocrină și endocrină satisfăcătoare prin conservarea corpului și cozii pancreasului și permite o soluție pentru obstrucția tractului biliar distal când aceasta este prezentă. Dar cel mai mare avantaj al acestui tip de rezecție este că evită riscul de a lăsa pe loc un cancer ocult cefalopancreatic. Eliminând inflamația, rezecția cefalopancreasului duce la îmbunătățirea toleranței la glucoză la majoritatea pacienților, în ciuda pierderii de celule insulare. Majoritatea operațiilor practicate pe pancreas, chiar după reintervențiile determinate de eșecul procedurilor inițiale, au arătat ca rămân normoglicemici. Operația presupune o colecistectomie și o anastomoză hepatico-jejunală (preferabilă unei anastomoză coledocojejunale prin micșorarea riscului dezunirii ischemice a anastomozei). De asemenea, în forma clasică, implică antropilorectomie; în varianta modernă secțiunea duodenului se face sub pilor, astfel ca, aparatul sfincterian piloric și o parte din prima porțiune a duodenului sunt conservate cu scopul păs-

trării unei fiziologii gastrointestinale mai apropiată de normal. Bontul restant pancreatic este închis în ansa jejunală pe care se realizează și gastrojejunostomia și hepaticojejunostomia.

Tratamentul chirurgical al PP a inclus: derivații chistodigestive, drenajul extern, puncții ghidate, exerezele splenopancreatice cu ablația chistului. Derivațiile pseudochistodigestive au fost aplicate în funcție de dimensiunile anatomice, localizarea PP, maturitatea peretelui PP, comunicarea PP cu canalele pancreatice majore. Ca o regulă generală, pseudochisturile care depășesc 6 cm diametru și care au chime mai mare de 6 săptămâni, nu cunosc rezolvarea spontană și reprezintă o indicație de tratament chirurgical. Complicațiile pseudochisturilor prin compresiunile organice pe care acesta le determină sunt: biliare, digestive sau portale. PP trebuie tratate în regim de urgență în cazul complicațiilor acute sau la rece pentru manifestări cronice. În general, pseudochisturile mai mici de 6 cm, puțin simptomatice și necomplicate, vor fi numai supravegheate medical. Pseudochisturile de 6 cm sau mai mult, simptomatice și complicate, necesită intervenție chirurgicală. Trebuie să așteptăm 4-6 luni pentru a pune indicația operatorie când nu există accidente acute, pentru a lăsa peretele chistului să matureze și pentru a consuma șansele unei resorbții totale.

În 70 (14,52%) cazuri de PP în curs de maturare (3-6 luni de la apariție), complicat cu supurație s-a recurs la drenarea externă a PP (Figura 5). În cazurile de PP matur (6-12 luni de la apariție) s-a recurs la

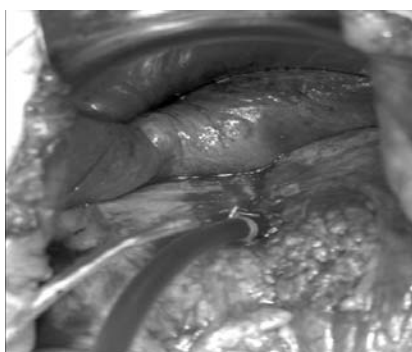


Figura 5. Drenare externă a PP supurat



Figura 6. Chistpancreatojejunostomie pe ansa "Y" a la Roux

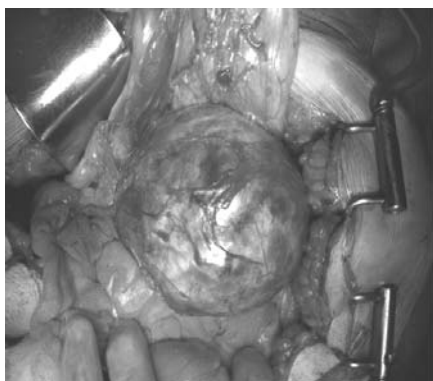


Figura 7. Chistpancreatectomie caudală



Figura 8. Pancreatojejunostomie termino-terminală

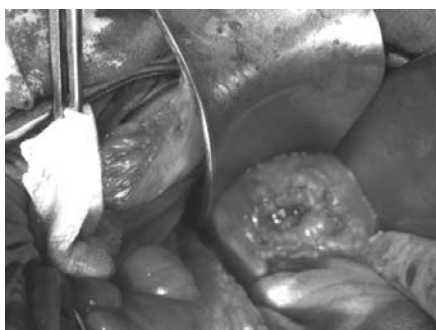


Figura 9. Euclearea chistului pancreatic corporeal (etape operatorii)

aplicarea CPJA pe ansă a la Roux la 306 (63,49%) pacienți. În 9 (1,87%) cazuri de apariție a complicațiilor PP s-a recurs la drenare externă ecoghidată. În 4 (0,83%) cazuri de PP de dimensiuni mari cu localizare corporocaudală pancreatică s-a recurs la pancreatctomie distală, spelectomie, PJS termino-terminală pe ansă izolată Y a la Roux (Figura 7, 8).

Drenajul percutan 9 (1,87%) cazuri sub control ecografic s-a efectuat sub anestezie locală pe cale posterioară sau laterală cu un dren de 14-17 Fr.; acest drenaj a fost însoțit de aspirație și lavaj. Efectele lui au fost limitate când conținutul chistului nu era fluid, erau prezente sfaceluri de 1 cm antrenând eșecul drenajului. Existența unei hemoragii intrachistice, a unei hipertensiuni portale segmentare au constituit contraindicații ale acestei metode de drenaj.

În 5 (1,04%) cazuri se PP matur (6-12 luni de la apariție) cu localizare în regiunea corpului pancreatic s-a recurs la enuclearea chistului (Figura 9).

Obstrucția ductului biliar în pancreatita cronică este determinată de fibroza pancreasului înconjurător mai degrabă decât inflamația acută sau de compresiunea unui pseudochist. Dacă acești bolnavi aveau în tabloul clinic durere necalmată de analgezice obișnuite, intervenția chirurgicală cea mai potrivită este rezecția cefalopancreatică. Această atitudine minimizează riscul unei neoplazii cefalopancreatice și în majoritatea cazurilor rezolvă durerea prin realizarea unui drenaj biliopancreatic adecvat. Dacă, nu există suspiciune de neoplasm cefalopancreatic, drenajul biliar

poate fi realizat prin hepaticojejunostomie pe ansă în Y. Colecistojejunostomia nu reușește să realizeze un flux biliar continuu și păstrează riscul unei boli concomitente a căii biliare. Dacă este necesar să se evite intervenția chirurgicală, obstrucția biliară poate fi rezolvată prin protezarea biliară endoscopică.

În 76 (15,77%) cazuri de PC complicată cu icter mecanic preoperator s-a recurs la decompresie endoscopică a căilor biliare prin diferite modalități: sfincterotomie endoscopică (STE)-34 (7,05%) cazuri, stent în calea biliară 34 (7,05%), drenare nazobiliară - 10 (2,07%) cazuri, litextractie endoscopică 12 (2,49%) cazuri.

Soluțiile terapeutice în cazurile de PC complicate cu obstrucții biliare au fost: Colecisto (coledoco)-jejunoanastamoză și PJA pe ansă spiculată Roux aplicate la 22 (4,56%) pacienți și colecisto (coledoco)-jejunoanastamoză și CPJA pe ansă spiculată Roux efectuate la 47 (9,75%) pacienți (Figura 10,11).

Obstrucția duodenului prezintă în 2 (0,52%) cazuri a fost determinată de extinderea procesului de fibroză de pe pancreas pe duoden. Stenoza duodenală persistă mai mult de 2-3 săptămâni și prezintă o indicație către aplicarea unei anastomoză gastrojejunale (Figura 12).

Tratamentul chirurgical adresat pacienților cu fistule pancreatice (12 (2,49%) cazuri) a fost în raport cu debitul fistulei (V_{max} mai mare de 500 ml/24 ore) și a inclus următoarele modalități de rezolvare: rezecție pancreatică caudală purtătoare de fistulă cu deriva-

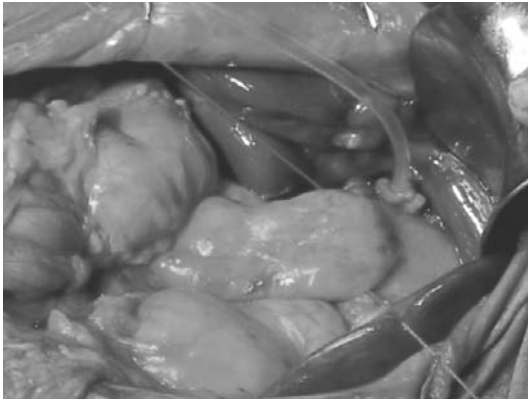


Figura 10. *Coledocojejunostomie și pancreaticojejunostomie pe ansă bispiculată Roux*

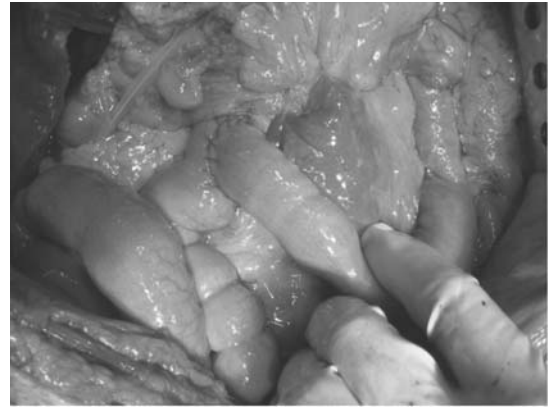


Figura 11. *Colecistojejunostomie și chistpancreaticojejunostomie pe ansă bispiculată Roux*



Figura 12. *Gastrojejunostomie*

ție pancreaticojejunală – 2(0,41%) cazuri, înlăturarea fistulei, PJS-4(0,83%) cazuri, fistulojejunostomie 2 (0,41%) cazuri.

Tratamentul conservator (V_{\max} mai mic de 500 ml/24 ore) a fost eficace în 4 (0,83%) cazuri (închiderea fistulei sub acțiunea tratamentului cu Octreotid (0,1 mg/ml 3 ori subcutan) (Figura 13).

Tratamentul chirurgical a permis diminuarea semnificativă (dureri abdominale, semne dispeptice, dereglări de nutriție) sau dispariția (icter mecanic) manifestărilor clinice preoperatorii. Totodată analiza rezultatelor apreciază o creștere a cazurilor de diabet zaharat 12 (2,49%) cazuri, polineuropatie 8 (1,66%) cazuri.

Spitalizarea pacienților în mediu a constituit 12+/1- 3 zile. Complicațiile p/o precoce au constituit

58 (12,03%) cazuri, iar cele tardive -34 (7,0%) cazuri. Letalitate în perioada p/o precoce nu am avut.

Soluționarea endoscopică a icterului mecanic în perioada postoperatorie a fost în 24 (4,98%) cazuri, iar în 28(5,81%) cazuri – prin chirurgie deschisă (colecistojejunostomie-18(3,73%) cazuri, coledocojejunostomie- 46 (9,54%) cazuri).

Persistența sindromului algic în PC, ineficacitatea tratamentului conservator a impus efectuarea splanhnicectomiei toracoscopice la 20 (4,15%) pacienți.

Investigațiile imagistice și radiologice efectuate în perioada postoperatorie au permis vizualizarea anastomozelor pancreatojejuna și colecisto(coledo)-jejuna funcționale în toate cazurile. În perioada p/o tardivă din cauza progresării procesului patologic din pancreas, patologiilor concomitente a survenit decesul în 11 (2,28%) cazuri.

Evaluarea postoperatorie tardivă (după 20 de ani) a evidențiat reabilitarea socială la 432 (89,63%) pacienți, continuarea activității profesionale - în 345 (71,58%) cazuri, o pondere normală – la 406 (84,23%) pacienți, După o evoluție de 20 ani nu mai au dureri - 412 (85,48%) pacienți.

Discuții. PC reprezintă o afecțiune cu un potențial evolutiv sever prin durerea invalidantă pe care o determină la toți pacienții, apariția complicațiilor, insuficienței pancreatice exocrine și endocrine și a ratei crescute a mortalității. Tratamentul chirurgical al PC

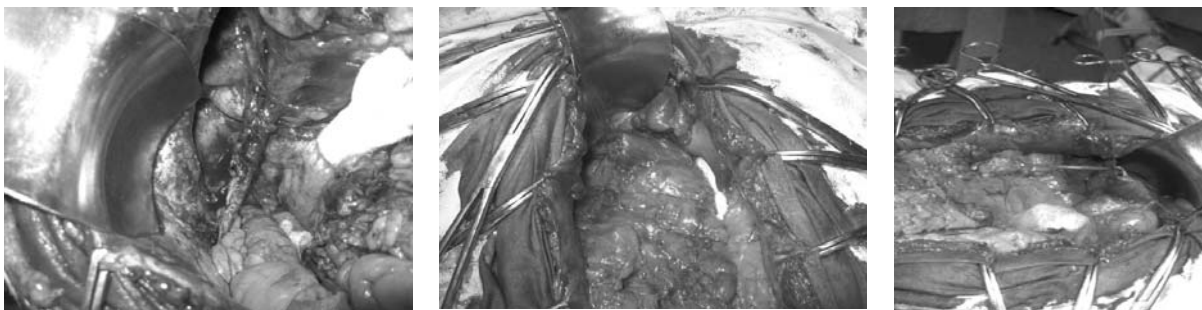


Figura 13. *Implantarea fistulei pancreatice în porțiunea D2 a duodenului. Etape operatorii*

este indicat la pacienții cu durere persistentă refractară tratamentului medicamentos, endoscopic, sau în cazul prezentei complicațiilor [9,29,26,30,33].

Obiectivul principal al exerezelor pancreatice în PC îl reprezintă depărtarea țesutului pancreatic inflammat, sclerosat și/sau calcificat, dar care poate duce la insuficiență glandulară și tulburări ale metabolismului glucidic [10]. Intervențiile de derivație internă urmăresc reducerea durerii prin micșorarea presiunii intraductale în amonte de un obstacol ductal urmat de distensie. Logica acestor intervenții nu este numai acest proces de decompresie și analgezie chirurgicală, ci și oprirea atrofiei de parenchim pancreatic realizată de imposibilitatea funcționării pancreasului exocrin, deversarea conținutului acinar neputându-se realiza [2,4,5,11,12,20-23].

Prognosticul pancreatitei cronice depinde de frecvența și severitatea crizelor, nevoia de intervenție chirurgicală și de apariție a complicațiilor, în special a diabetului [33]. Alcoolicii care nu reușesc să se lase de fumat și de consumul de alcool au, cu certitudine, un prognostic mai rezervat. Bolnavii cu pancreatită cronică au speranța de viață mai mică decât populația generală. Ratele de supraviețuire raportate variază foarte mult după natura cazurilor studiate. Rata cumulativă de supraviețuire bazată pe o analiză la alcoolici cu sau fără intervenții chirurgicale, este de aproximativ 50% la 20-25 de ani de la debutul bolii; bolnavii nealcoolici au rate de supraviețuire cu 20% mai mari.

Concluzii:

1. Complicațiile evolutive a pancreatitei cronice sunt deosebit de grave și complexe datorită severității prognosticului și dificultăților de diagnostic și tratament. Bilanțul lezional trebuie stabilit cât mai rapid fără să întârzie gesturile terapeutice. Ierarhizarea corectă a măsurilor terapeutice în funcție de gradul de urgență a diferitor tipuri de leziuni poate îmbunătăți prognosticul.

2. Ecografia, ERCP, CT (regim standard și angiografic) și IRM în regim standard și dinamic vor fi considerate investigații princeps în diagnosticul imagistic și vor determina tactica electivă chirurgicală de tratament.

3. Indicațiile de tratament sunt strict individuale în funcție de contextul clinic, de condițiile socio-economice, de rezervele funcționale ale pancreasului, de leziunile canale pancreatice și de comportamentul subiectului privind intoxicația alcoolică.

4. Managementul chirurgical este guvernat atât de caracterul lezional local (pancreas, duoden, tract biliar și canal Wirsung) precum și de fonul morbid al pacientului. Tratamentul chirurgical permite restabilirea tranzitului alimentar, fluxului pancreatic, bilei

în tubul digestiv, asigurând diminuarea simptomelor clinice și compensarea dereglărilor funcționale.

5. Termenii optimi pentru efectuarea operațiilor de derivare internă sunt 4-6 luni după atacul de PA, după efectuarea tratamentului conservativ complex având ca scop sanarea procesului inflamator cronic nespecific și stabilizarea funcțiilor exo- și endocrine a pancreasului.

6. În cazurile când tabloul clinic este exprimat prin icter tranzitoriu, fără lezarea gravă a funcției hepatice, e logică aplicarea unui tratament medicamentos de corecție și realizarea imediată a intervenției chirurgicale. În celelalte cazuri de icter mecanic atitudinea chirurgicală este aplicată în 2 etape: a). Corecția icterului și infecției biliare prin tehnici endoscopice miniinvazive; b). Asigurarea unui drenaj optimal al bilei și sucului pancreatic în intestin prin derivații interne coledocojejunostomii și pancreato (chistopancreato)-jejunostomii pe ansa bispiculată la Roux care asigură o decompresie adecvată a sistemului ductal pancreatic.

7. În cazul eșecului farmacoterapiei analgezice și proliferării recidivei durerii în vederea ameliorării calității vieții pacientului se impune splanhnicectomia toracoscopică ca metodă alternativă de tratament.

8. În cazul progresării procesului patologic din țesutul pancreatic și dezvoltării insuficienței funcției exocrine a pancreasului pacienții vor necesita un tratament conservator cu preparate care conțin fermeți pancreatici.

Bibliografie

1. Angelescu N. *Tratat de patologie chirurgicală*. Editura Medicală, București, 2001, p.934-2009.
2. Aranha G.V., Waz L.W., Houghton S.G. Drainage of pancreatic pseudocysts. In Clavien P.A., Sarr M.G., Fong Y eds. *Atlas of upper gastrointestinal and hepato-pancreato-biliary surgery*. Berlin, Springer-Verlag, 2007.
3. Beuran M., Grigorescu M., Pascu O. *Actualități în patologia pancreatică*, Ed. Medicală Universitatea „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2005, p.196-256.
4. Baillie J., *Pancreatic pseudocysts (part I)*, Gastrointestinal endoscopy, 2004, 59(7):873-878.
5. Bordea A., Jitea N., Cristian D. et al. *Therapeutic approach in bilio-digestive anastomosis failure for benign diseases*. Cluj –Napoca, România, 2010, p.152.
6. Cazac, A. *Diagnosticul și managementul chirurgical al pancreatitei cronice calculoase*. Teza de doctorat. Chisinau, 2005. pp.130.
7. Cazac A., Hotineanu V., Hotineanu A., G.Ivanov, A. Cotoneț, V. Pripa. *Aspects clinical and therapeutic in chronic pancreatitis and its complications*. revista „Chirurgia”, număr special – rezumate, Editura Celsius, Sinaia, România, 2013, vol.108, supliment 1, 2013, p.S259.
8. Chris E. Forsmarc, *Pancreatitis and its complications*, 2005, p.141-143.

9. Diaconescu M.R., Vexler, R., Costea I., Simon I., Iacomì, S. *Colecții lichidiene pancreatice și extrapancreatice succedând pancreatitei acute*. Chirurgia, 2006, p.45-239.
10. Iancu, C., Vlad L., Bălă O., Munteanu D. et al. *Duodeno-pancreatectomia în experiența Clinicii Chirurgie III Cluj-Napoca*. Quo Vadis, 2002, Vol. 4(1). p.13-17.
11. Lutfi R., Jyot B., Rossi M., Jefferson E., Salti G. *Hand-Sewn Cystogastrostomy Using the Novel Single-Incision Laparoscopy with Flexible-Tip Laparoscope*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2010; p.761-766.
12. Lopes C.V., Pesenti C., Bories E., Giovannini M. *Endoscopic ultrasound-guided endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudochists*; Arg. Gastroenterol. 2008. 45(1). p.17-21.
13. Miciliț F., Vărcoș, F. *Boli chirurgicale ale pancreasului. Patologie și tehnici operatorii*. Editura Orizonturi Universitare, Timișoara, 2005, p.43-68.
14. Neamțu Carmen. *Diagnosticul și managementul chirurgical al pseudochistului de pancreas*. Teza de doctorat. Chișinău, Moldova, 2006. pp.140.
15. Popescu I., *Tratat de chirurgie*. Vol.IX. Partea a II-a. Chirurgie generală. Patologia ficatului. Editura Academiei Romane, Bucuresti, 2009, p.397-551.
16. Răzeșu V. *Chirurgie generală*. Ed. Răzeșu, România, 2004. p.571-580.
17. Hagopian E.J., Teixeira J.A., Smith M., Steichen F.M. *Pancreatic pseudocyst treated by laparoscopic Roux-en-Y cystojejunostomy*. Report of case and review of the literature. Surg. Endosc., 2005, p.967.
18. Hotineanu V., Cazac A., Coretcaia V., Marga S., Cotonet A., Pripa V. *Operațiile de drenaj intern în tratamentul litiazei pancreatice*. Anale Stiintifice ale U.S.M.F. "Nicolae Testemitanu", Chisinau, Moldova, 2003, vol.IV, p.8-13.
19. Hotineanu, V., Cazac, A., Hotineanu, A. *Chronic pancreatitis and complication-curent surgical management*. A XXXII-a reuniune a chirurgilor din Moldova „Iacomì-Răzeșu”, a V-a conferință internațională de chirurgie, Piatra Neamț, România, 2010, p.100-101.
20. Warshaw I., Castillo W., Rattver D. *Pancreatic Cysts, Pseudocysts and Fistulas*. Maingot's Abdominal Operations, 10th Edition, vol. 2, sub redactia lui Zinner M.J., Schwartz S.I., Ellis H. Prentice All International Inc. (USA), 2000, p.1917-1938.
21. Ghidirim Gh., Gherec A, Scerbina R., Suman A. *ERCPG and EST in the pathology treatment of biliopancreatic area particularities, prophylaxis of complications*. The XXV Congres Surgical International. Chirurgia. Abstracts Book. Cluj-Napoca, Romanian, 2010. p.180.
22. Shailesh V.S., Melroy A., D Souza. *Pancreatic fistula after pancreatectomy: Emolving definitions, preventive strategies and modern management*. World J Gastroenterol. 2008, october 14; 14(38). p.5789-5796.
23. Seicean Andrada, *Pancreatita cronică-abordare actuală*, Cluj-Napoca, 2009, p.130-162.
24. Hotineanu V., Hotineanu A., Cazac A. etc. *Chirurgie –curs selectiv*, Chisinau, CEP Medicina, 2008, p. 490-537.
25. Hotineanu V., Cazac A., Hotineanu A., *Current surgical management and treatment of chronic pancreatitis and you complications*, Chirurgia, supliment, rezumate, Congresul Național de Chirurgie, ediția a XXV, numar special, Editura Celsius, 2010, p.190.
26. Васильев А.А. *Чрескожное дренирование острых постнекротических кист при деструктивном панкреатите как альтернатива традиционному хирургическому лечению*. Университетська клініка. 2007.Т. 3, № 1. стр. 9-12.
27. Гадзюк П.В. *Хирургическая малоинвазивная технология лечения осложненных псевдокист поджелудочной железы*. Харківська хірургічна школа 2009. № 3.1 (35). стр. 25-27.
28. Даценко Б.М., Тамм Т.И. *Клинико-морфологическое обоснование выбора методики хирургического лечения хронического панкреатита*. Вісник морської медицини №2, Одеса, Україна, 2003.стр.121 - 124.
29. Дука Р.В. *Отдаленные результаты оперативного лечения больных с осложненными формами хронического панкреатита*. Вісник морської медицини № 2, Одеса, Україна, 2003. стр. 157.
30. Кондратенко П.Г. *Острый панкреатит*. П.Г. Кондратенко, А.А. Васильев, М.В. Конькова. Донецк, 2008. 390 с.
31. Хотиняну В.Ф., Карагац З.Ф., Припа В.М., Котонец А.П. *К вопросу диагностики и лечения хронического кальцифицирующего панкреатита*. „Вісник морської медицини”, Одеса, Україна, 2003, стр. 32.
32. Хотиняну В.Ф., Хотиняну А.В., Казак А.В. *Хирургическое лечение хронического панкреатита осложненного механической желтухой*. X Международный Конгресс ассоциации хирургов — гепатологов стран СНГ. Актуальные проблемы хирургической гепатологии, Донецк, Украина, 2013, с.143.
33. Хотиняну В.Ф., Казак А.В., Хотиняну А.В. *Хирургическое лечение хронического панкреатита и его осложнений - опыт более 20 лет*. Актуальные вопросы современной хирургии. Сборник научно-практических работ, посвященный 65-летию почетного профессора Крас.ГМУ Ю.С.Винника, Красноярск, 2013. УДК 617.5(082), ББК 54.5, А43, стр. 124-126.

STRATEGIA CHIRURGICALĂ ÎN STRICTURILE IATROGENE ALE CĂII BILIARE PRINCIPALE

Alexandru Ferdohleb – conf. univ., dr. șt. med.,

Catedra de chirurgie nr. 2, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. +37379401361, alexandru.ferdohleb@gmail.com

Rezumat

Scopul studiului dat a fost de a sensibiliza specialiștii chirurghi, gastroenterologi asupra strategiei chirurgicale adresate stricturilor iatrogene a căii biliare principale. **Metode.** În perioada ultimilor 20 de ani, în Clinica 1 Catedra nr. 2 Chirurgie a USMF „Nicolae Testemițanu” au fost spitalizați 228 pacienți cu stricturi iatrogene a căilor biliare. Evaluarea clinică a bolnavilor a inclus câteva etape consecutive: 1) stabilirea diagnosticului etiopatogenetic; 2) decompresia preoperatorie a arborelui biliar; 3) actul chirurgical reconstructiv. În cazul stricturilor biliare, după cuparea icterului și a infecției biliare, am efectuat derivațiile biliodigestive în dependență directă de nivelul obstacolului, preferând cele biliojejunale pe ansa izolată în Y a la Roux. Letalitatea postoperatorie a fost marcată în 6 (2,63%) cazuri. **Concluzii.** Stricturile iatrogene a căii biliare principale au o evoluție complicată, cu multe intervenții chirurgicale, necesitând numeroase internări. Trebuie de depus eforturi pentru a fi depistate în timp oportun și a preveni complicațiile septică. În prima etapă se va recurge la decompresie de arbore biliar, iar după cuparea procesului inflamator se va realiza reconstrucția biliodigestivă.

Cuvinte-cheie: stricturi biliare, hepaticojejunostomie, cale biliară

Summary. Surgical strategy in iatrogenic strictures of the main biliary ducts

The aim of our study was to sensitize surgeons and gastroenterologists to the difficulties of settling iatrogenic benign biliary strictures. **Methods.** Over the last 20 years, were hospitalized 228 patients and benign biliary strictures in the Clinic 1 2nd Department of Surgery of SMPU „Nicolae Testemițanu”. Clinical evaluation included several consecutive steps: 1) setting the etiopathogenic diagnosis; 2) pre-operative decompression of the biliary tree; 3) reconstructive surgical act. In case of biliary strictures, following the cut of jaundice and biliary infection, bilio-digestive derivations have been performed according to the level of the obstacle, preferring the bilio-jejunal on isolated loop in Y a la Roux. The post-operative lethality was of 6 (2,63%) cases. **Conclusions.** The iatrogenic biliary strictures of the biliary ducts have a complicated evolution, with many surgical interventions and hospital confinements. effort is needed in order to trace them timely and to prevent septic complications. In the first stage, decompression of the biliary tree is performed and following the cut of the inflammatory process, bilio-digestive reconstruction is done.

Key words: biliary strictures, hepaticojejunostomy, biliary duct

Резюме. Стратегия хирургического лечения ятрогенных стриктур желчных протоков

Цель данного исследования заключалась, в информирование хирургов, гастроэнтерологов о сложностях решения ятрогенных повреждений и рубцовых стриктур желчных протоков. Методы. За период последних 20 лет, на кафедре Хирургии № 2, клинической базе № 1, ГМФУ им. «Николае Тестемитану» было госпитализировано 228 больных с ятрогенными повреждениями и рубцовыми стриктур желчных протоков. Клиническое обследование пациентов включало несколько последовательных этапов: 1) этиопатогенетическая диагностика; 2) предоперационная декомпрессия желчевыводящих путей; 3) реконструктивная хирургия. В случаях желчных стриктур, после купирования желтухи и желчных инфекций, проводили реконструктивные операции, напрямую зависящие от уровня обструкции, предпочтительно гепатикојеюнальные анастомозы на изолированной петле Roux. Послеоперационная летальность была отмечена у 6 (2,63%) случаев. **Выводы.** Ятрогенные повреждения имеют сложную эволюцию, с большим числом хирургическим операций, требующие многочисленные госпитализации. Необходимо приложить усилия для своевременного диагностики и профилактики септических осложнений. На первом этапе предложено применить декомпрессию желчевыводящих путей, а после купирования воспалительного процесса, проводят реконструктивные операции.

Ключевые слова: стриктуры желчных протоков, гепатикојеюно-анастомоз, желчный проток

Introducere. Stenozele iatrogene sunt consecința unor leziuni accidentale necunoscute, sau rezultatul tratamentului neadecvat al leziunilor recunoscute la nivelul căilor biliare extrahepatice. Traumatismul operator interesează integritatea morfologică și implicit funcțională a căii biliare principale. Deși benigne, din punct de vedere histologic, stenozele au tendin-

ța de progresiune și determină complicații severe. În 90% din cazuri, traumatismul căii biliare principale apare în urma unei colecistectomii, mai rar după intervenții pe cale biliară principală, stomac sau duoden [1, 2, 3, 4].

O dată cu prima colecistectomie efectuată în 1882 de Langenbuch s-a deschis calea pentru leziunile ia-

trogene de cale biliară magistrală (LICBM). În 1899 s-a înregistrat prima reparație reușită de a unei astfel de leziuni. De atunci această tematică a fost larg dezbătută în articole și tratate de specialitate, atât în literatura internațională, cât și în cea națională.

Clar că principiile tehnicilor chirurgicale pe parcursul mai multor decenii au fost aduse la o cizelare impresionată. S-a standardizat și tehnica realizării colecistectomiilor, dar necăutând la acest fapt ponderea leziunilor căilor biliare rămâne constantă pe parcursul ultimilor decenii de 0,1-0,8% din cazuri. Colecistectomia clasică a fost un standard de aur în tratamentul colecistitei calculoase mai mult de 100 de ani. Promovarea pe scară largă a colecistectomiei laparoscopice a reaprins controversele din chirurgia clasică. Odată cu introducerea primei colecistectomii laparoscopice de Erich Mühe von Böblingen (Germania) în 1985 și apoi de P.Mouret (Franța) în 1987 în practica medicală, s-a constatat o ascensiune uimitoare a acestei tehnologii, care devine doar în câțiva ani un nou standard de tratament, acceptat unanim de toți. La moment, se apreciază în țările dezvoltate un nivel de 95% de colecistectomie laparoscopice din totalul efectuat [5, 8, 9, 10].

Până la era laparoscopică frecvența leziunilor cailor biliare, ca urmare a unei colecistectomii tradiționale, pe parcursul ultimilor decenii a fost un indice constant și era echivalat cu un caz la 300-500 operații (0,2-0,3%). Introducerea colecistectomiei laparoscopice a fost urmată de o creștere de 2-5 ori a frecvenței leziunilor iatrogene, fapt marcant, mai ales, în perioada de "învățare" a tehnicii laparoscopice. Această tehnică a mai schimbat și caracterul mecanismelor leziunilor cailor biliare și măbind gravitatea acestora. A crescut ponderea leziunilor înalte cu mare deficit de materie biliară. Au apărut leziuni motivate de efectul diatermocoagulării excesive. Am remarcat apariția leziunilor combinate atât a cailor biliare, cât și a vaselor sanguine.

Condiții în care pot surveni traumatismele căii biliare principale:

- Cale de acces necorespunzătoare pentru intervenția pe calea biliară principală [6];
- Confuzia dintre canalul cistic și calea biliară principală subțire, pusă în tensiune secundar fracționării fundului vezicii biliare în colecistectomie;
- Ligătura cisticului împreună cu calea biliară principală subțire;
- Dezinserția canalului cistic la nivelul inserției sale în calea biliară principală;
- Disecția necorespunzătoare a canalului cistic acolat de calea biliară principală;
- Hemoragia intraoperatorie: din artera cistică, din vasele juxtacoledociene, când se execută dezli-

pirea canalului cistic de calea biliară principală, sau prin lezarea arterei hepatice drepte;

- Colecistectomiile dificile cu pediculită;
- Ligatura canalului hepatic și /sau arterei hepatice drepte;
- Drenajul cu tub Kehr incorect plasat;
- Dilacerarea căii biliare principale în timpul extragerii unui calcul mare ce depășește coledocotomia;

Nerecunoașterea unei fistule bilio-biliare [6, 7].
Cel mai frecvent, stenozele căii biliare principale interesează canalul hepatic și joncțiunea cisticohepatică. Cea mai completă clasificare a stenozelor aparține lui H. Bismuth [2]:

Tipul 1: Strictură joasă (pediculară), cu bont biliar superior mai lung de 2 cm.

Tipul 2: Strictură mijlocie (subhilară), cu bont biliar proximal mai scurt de 2 cm.

Tipul 3: Strictură înaltă (hilară) lipsită de bont biliar, dar cu comunicare între ductele hepatice păstrate. Aceste 3 tipuri mai sunt numite leziuni pediculare ale căii biliare principale.

Tipul 4: Strictura convergenței biliare datorată leziunilor radiculotrunculare, comunicarea între ductele hepatice fiind întreruptă prin dezvoltarea de țesut fibros. Tipul 4 prezintă două variante:

a) canalele hepatice sunt apropiate prin extremitățile lor când scleroza este localizată la zona de convergență.

b) canalele hepatice sunt îndepărtate când scleroza se extinde pe canalele hepatice.

Tipul 5: În cazul unor anomalii ale cailor biliare, ramura segmentară dreaptă poate fi separată de restul arborelui biliar prin strictură [3, 6, 9].

Forma și întinderea stenozei depind de gradul și de tipul leziunii inițiale. În urma unei ligaturi sau secțiuni, leziunile scleroinflamatorii sunt puțin extinse. Dacă scleroza este consecința unor fistule biliare, a unor abcese subhepatice de vecinătate sau a reintervențiilor multiple, procesul va interesa calea biliară principală pe o lungime mai mare. Obstrucția parțială sau totală a lumenului biliar, rețracția bontului biliar și dilatarea suprastricturală reprezintă caracterele morfologice cele mai importante ale stenozelor biliare. Stenozele incomplete (necircumferențiale) păstrează un grad limitat de permeabilitate, cele complete dezvoltându-se circumferențiar, suprimă permeabilitatea căii biliare. Stenozele pot fi asociate cu fistule ce apar datorită stocării bilei în bontul biliar suprastenotic și creării unui traiect de drenaj. Retracția bontului biliar apare secundar procesului de scleroză. Bontul distal se retractă spre pancreas, iar cel proximal spre hil [4, 5, 8, 9].

Articolul de față este, o analiză critică a experienței de peste 25 ani ai Clinicei Chirurgice nr. 2 a USMF

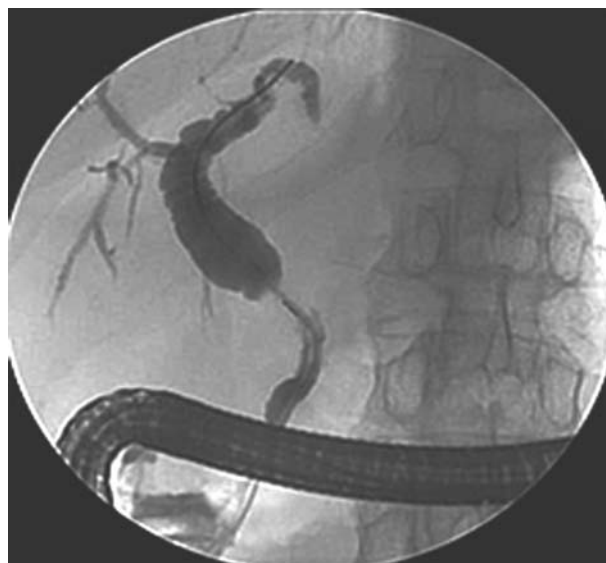
„Nicolae Testemițanu”, încearcă să pună în lumină, pe lângă cifrele seci ale unor date statistice, suferința umană, pe care o implică stricturile biliare iatrogene, cât și dificultățile de îngrijire și tratament pe care le implică.

Material și metode. În Clinica 1 Catedra 2 Chirurgie a USMF „Nicolae Testemițanu” în perioada ultimilor 20 de ani au fost spitalizați 228 pacienți cu LCBM și SBB. În 95,28% pacienți au fost primar tratați și apoi transferați în alte servicii chirurgicale. Repartiția pe sexe a relevat o predominare evidentă a femeilor-154 (67,54%) cazuri față de 74 (32,46%) bărbați. Vârsta pacienților a variat între 25-81 de ani alcătuind o medie de $53,18 \pm 1,58$ ani. Ponderele pacienților în etate a fost la nivel de 50% din tot lotul examinat. 56,3% din pacienții cu leziuni biliare au suferit o intervenție chirurgicală pentru o colecistită acută. 95% au reprezentat leziuni biliare majore, clasele D-E după Strasberg.

Diagnosticul topic al leziunilor iatrogene a CBP s-a stabilit opacifiind direct sistemul biliar prin colangiopancreaticografie endoscopică retrogradă (ERCP-80%), colangiofistulografie (27,23%), iar la bolnavii cu rezecție gastrică procedeul Billrot II în anamneză și în lipsa unei fistule externe recurgem la colangiografia percutană transhepatică (CPT 24 - 10,91%). În cazurile dificultăților informative a ERCP, sau CPT în lipsa unei fistule biliare, apelăm la biliscintigrafia dinamică și colangiografia prin rezonanță magnitonucleară - 11,27% cazuri.

Principiile evaluării diagnosticului etiopatogenetic urmate de noi a permis stabilirea următoarei repartiții a localizării stricturilor după Bismuth: tip I - 62(27,22%) cazuri, tip II- 86(37,72%) cazuri, tip III - 66(30,00%) cazuri, tip IV - 14(5,08%) cazuri. Conduita medico-chirurgicală a fost strict individuală în fiecare caz clinic. În complexul curativ a fost inclusă terapia intensivă de infuzii și corecție a funcției hepatice, terapia medicală antiinfecțioasă, decompresivă miniinvasivă prin remediile endoscopice (drenarea nasobiliară (9,39%), aplicarea stentării endoscopice (8,45%), dilatarea stenozei prin balonașul Fogarty (3,29%), sau prin intermediul remediilor percutane a arborelui biliar (14,8%), cu realizarea actului chirurgical reconstructiv în condiții favorabile cu risc minim ale complicațiilor posibile (Fig. 1. a și b).

Actualmente stricturile biliare postoperatorii sunt soluționate prin intervenții reconstructive, formând diverse derivații biliodigestive. Derivațiile reconstructive subînțeleg formarea de stomii între porțiunea proximală a arborelui biliar cu tractul digestiv. Experiința chirurgiei mondiale, ce cunoaște de peste 100 de ani, a evaluat de la stomiile cu duodenul, stomacul,



a)



b)

Fig. 1. Stentare endoscopică a căilor biliare principale (CBP)

colonul la un standard recunoscut și, anume derivațiile biliojejunale. Ultimele au fost studiate aprofundat în ultimele decenii și au demonstrat eficiența sa în reconstrucțiile biliare. În particular a fost demonstrată superioritatea ansei jejunale a la Roux, cu brațul ei de peste 80 cm. Derivațiile cu ansa jejunale Roux devin o normă de aur pentru această chirurgie (Fig. 2).

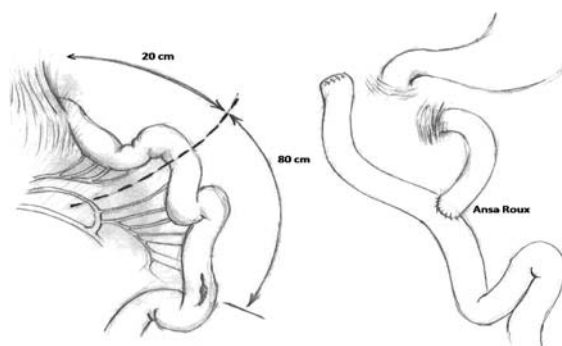


Fig. 2. Ansa jejunale Roux

Pacienții cu stricturi biliare postoperatorii necesită obligatoriu o reconstrucție biliodigestivă. Un factor major pentru stabilirea momentului reconstructiv este timpul ce a trecut de la ultima intervenție. Reconstrucția biliară este realizată la un termen de 3-6 luni de la intervenția precedentă. Dar sunt situații când pacienții au trecut prin complicații septice majore, având drept urmare un proces inflamator de durată a spațiului subhepatic, fibroză locală nematurată. Aceste cazuri necesită deseori un termen mai mare de pauză și care poate ajunge până la 6 luni. Acest termen se va defini individual pentru fiecare pacient.

Orice reconstrucție de cale biliară trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: a) excizia țesutului fibros din calea biliară proximală; b) realizarea unei anastomoze largi; c) prezența unei mucoase intacte, fără procese inflamatorii la toate 360° a liniei de anastomoză; d) o bună vascularizare pe linia de sutură; e) lipsa tensiunii la linia de anastomoză. Orice chirurg trebuie să-și tindă ca aceste principii să fie respectate integral. La sigur că sunt și cazuri dificile, unde practic este imposibilă realizarea tuturor. Este cert că excizia țesutului cicatricial și excluderea tensiunii la nivel de anastomoză pot fi obținute aproape întotdeauna.

În situațiile când nu sunt respectate aceste principii, din motive de complexitate de caz, se recomandă de folosit tehnicile Hepp-Couinaud sau Smith Marlow. Aplicare suturilor pe linia de anastomoză se va face de regulă termino-lateral față de ansă. Suturile atraumatice vor permite instalarea unei stomii într-un plan. După finisare buzei posterioare, dacă cale biliară e mai mică de 15 mm e necesar de drenat obligatoriu gura de anastomoză. Experiența ultimilor decenii a permis refuzul de drenările de carcasă în „U”, ca fiind foarte traumatice, iar păstrarea lor îndelungată în arborele biliar facilitează colangita cronică și favorizează ciroza biliară. Folosirea acestor este foarte limitată și vizează cazurile unde este imposibil de aplicat o anastomoză funcțională, având un risc mare de stenoză la distanță. Actualmente sunt în vogă drenările de gură de anastomoză cu efecte bune hidro dinamice și cu aplicare minim traumatizantă pentru arborele biliar. În experiența noastră dăm prioritate procedurii Veolker. Folosim de regulă tuburi de silicon de dimensiuni 16 Fr. Durata aflării a drenajului este individuală, de regulă nu depășește 6 săptămâni (Fig. 3).

Pentru stricturile Bismuth tip I și II o hepaticojejunostomie end-to-side, folosind canalul hepatic și ansa Roux, este deja o normă total recunoscută. În aceste situații de regulă dispunem de un bont destul de „lung”, care bine se ajustează la mucoasa intestinală. Chirurgul are o rezervă în manevrele de preparare a bontului hepatic comun pentru a aplica suturile doar pe țesut

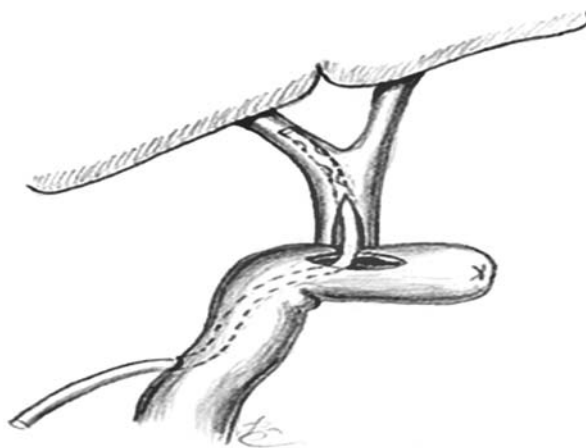


Fig. 3. Hepaticojejunostomie cu drenare tip Voelker

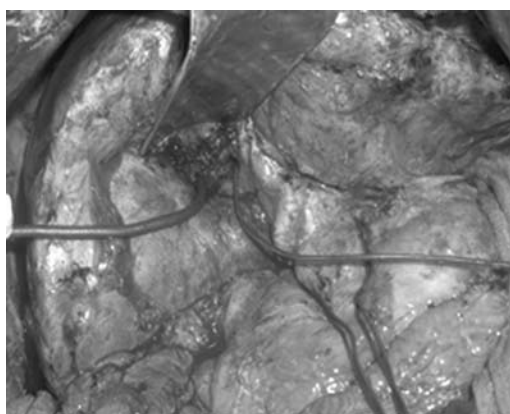
sănătos. În cazul a 62 (27,2%) pacienți cu stricturi de tip I am apelat la coledocajejunostomie termino-laterală pe ansa izolată Roux. La 35 pacienți am avut o dilatare a coledocului de peste 2 cm și o situație favorabilă locală anatomică, ce ne-a permis de a ne abține de la drenajul transanastomotic. Pentru 86 (37,72%) cazuri de stricturi tip II varianta tehnică de rezolvare a situației clinice a depins de prelungirea stricturii. Situația intraoperatorie ne-a impus aplicarea hepaticojejunostomiei termino-laterale cu ansă exclusă în Y a la Roux. Prezența dilatării ductului hepatic comun de peste 2 cm, ne-a îngăduit să-și finisăm intervenția fără drenaj transanastomotic în 36 de cazuri.

Pentru stricturile înalte Bismuth tip III și IV realizarea hepaticojejunostomiei se confruntă cu faptul că bontul biliar are dimensiuni mici, un proces de fibroză major. Pentru așa situații a fost propusă tehnica Hepp-Couinaud. Intraoperator se prepară marginea segmentului IV hepatic și ligamentul hepatogastric. În locul trecerii ligamentului hepatogastric în fascia glisoniană se formează plăcuța hilară. Se prepară plăcuța hilară și prin intersecția ei se va ajunge la joncțiunea canalelor hepatice. Se va continua disecția pe canalul stâng, ultimul fiind maximal dezgolit de țesuturi. Metoda se bazează pe faptul că canalul stâng de regulă este în afara parenchimului hepatic. Se va diseca țesutul fibros de la partea de jos a canalului hepatic comun. Bontul hepatic eliberat va permite realizarea metodei Petersen- introducerea în lumen a unei sonde metalice.

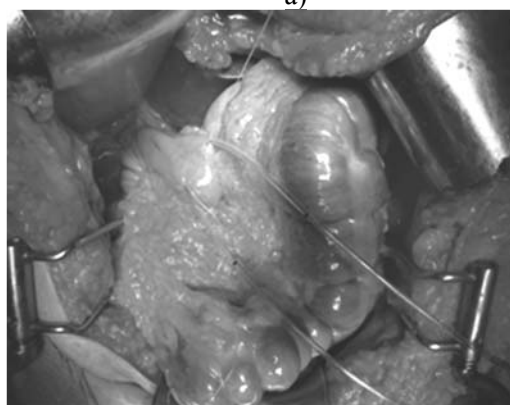
Ultima va ușura la maximum evidențierea canalului stâng. După aceasta peretele anterior al ductului stâng se va inciza. Incizia se va începe de la joncțiunea canalelor în sus pe stângul. Manevra ne va permite să facem o gură de anastomoză adecvată după dimensiuni. Recurgem la o stomie latero-laterală cu suturi ordinare într-un singur plan. De regulă aceste derivații înalte necesită obligatoriu o drenare a gurii de anastomoză. Drenarea se va face pe un termen de

până la 6 săptămâni. De regulă tehnica Hepp-Couinaud permite o afrontare ideală a mucoaselor și evită stricturile de anastomoză la distanță. În experiența noastră de 66 (30%) pacienți cu stenoze de tip III, modalitatea tehnică a fost în dependență directă de dimensiunea extremității proximale de la hilul hepatic și gradul implicării lui în procesul cicatricial. Așa, la 43 pacienți am recurs la aplicarea hepatico-jejunostomiei termino-laterale pe ansa exclusă în Y a la Roux cu o protejare transanastomotică după Voelker. La ceilalți 23 pacienți am avut un bond sub 1cm cu un proces cicatricial major. S-a recurs la mobilizarea hilului hepatic, cu aplicarea unei hepaticojejunostomii hilare, prelungite pe ductul stâng, pe ansa exclusă în Y a la Roux, cu o drenare separată a ambilor ducturi hepatice după procedeul Voelker.

Cele mai dificile cazuri din punct de vedere tehnic au fost stricturile de tip IV – 14 (5,08%) cazuri (Fig. 4. a și b).



a)



b)

Fig. 4. *Strictură Bismuth IV (imagini intraoperatorii)*

Dificultățile erau sporite de procesul cicatricial fibros prezent, de lipsa ductului hepatic comun și implicarea joncțiunii ductului hepatic drept și stâng în procesul cicatricial. Tehnica utilizată a permis individualizarea pediculului hepatic, apoi identificarea și disecția arterei hepatice până în hil, și secționarea plăcii hilare pentru a putea individualiza hepaticul drept

și stâng cu identificarea și explorarea CBP cu exploratorul metalic. S-a recurs la montarea bihepaticojejunostomiei pe ansa exclusă în Y a la Roux cu drenarea obligatorie transanastomotică a ambelor canale hepatice după Voelker. Un principiu de bază pentru aceste anastomoze a fost aplicarea suturii atraumatice de tip PDS- 4/0 și 5/0 într-un singur plan cu o afrontare minuțioasă a mucoaselor și excluderea totală a țesutului sclerotic inițial.

Rezultate. În perioada postoperatorie am apreciat complicațiile în 14 (6,14%) de cazuri. La 10 (4,39%) pacienți supurații postoperatorii, care au fost soluționate prin asanarea chirurgicală; 4 (1,75%) cazuri de dehiscență parțială anastomotică, cauzate de deficiențele tehnice intraoperatorii, prezența inflamației țesuturilor și a angiocolitei, care au fost rezolvate conservativ, grație aplicării drenării transanastomotice și drenării de siguranță a spațiului subhepatic. Letalitatea postoperatorie a fost marcată în 6 (2,63%) cazuri, fiind cauzată de progresarea insuficienței hepatice pe fond de angiocolită acută.

Evaluarea clinică postoperatorie de perspectivă a inclus: 1) latura psiho-afectivă; 2) latura socială; 3) starea funcțională a sistemului hepato-biliar, apreciat pe baza testelor funcționale a ficatului, sonografiei, iar în cazurile suspecte sonografic la obstrucție mecanică efectuăm colangigrafia prin rezonanță magnito-nucleară și scintigrafia secvențială hepato-biliară.

Evaluarea rezultatelor la distanță a fost posibilă pe un lot de 174 (76,3%) de pacienți. În baza rezultatelor obținute am delimitat pacienții în 3 grupe clinice: 1-ul grup a inclus 133 (76,4%) de bolnavi cu rezultatele bune; în grupul doi-29 (16,67%) de bolnavi cu rezultate satisfăcătoare; grupul trei -12 (6,9%) bolnavi cu rezultate nesatisfăcătoare. Rezultat bun a fost fixat la pacienții cu reabilitare completă somatică, psihologică, socio-familială și funcțională a sistemului hepatobiliar. În grupul doi am stabilit în dimensiunea somatică persistența durerilor periodice la 29(16,67%) de pacienți, a semnelor dispeptice la 18 bolnavi. Sonografic s-a stabilit doar semne de hepatomegalie în 14 cazuri. Grupul trei s-a manifestat prin apariția icterului obstructiv și angiocolitei cu evoluția spre stări septice. În 4cazuri a debutat icterul mecanic motivat de calcul a firului de sutură a liniei de anastomoză. Am recurs la revizia anastomozei cu hepaticolitomie. Evoluția clinică postoperatorie a fost satisfăcătoare. Alții 7 pacienți au prezentat tabloul de icter mecanic tranzitoriu, motivat de strictura gurii de anastomoză. Am efectuat rehepaticostomie cu ansa exclusă în Y a la Roux, cu drenare separată a ambelor canale hepatice. Și un singur caz a fost prezentat de refluxul entero-biliar cu evaluarea unei colangite de reflux grave. Situația motivat de ansa jejunală a

ansei Roux sub 60 cm, ce a necesitat o reconstrucție în ansă cu brațul de 80 cm. Evoluția clinică în toate cazurile a fost satisfăcătoare. Aplicarea unui program unic de evaluare postoperatorie în experiența noastră a asigurat îmbunătățirea considerabilă a rezultatelor tratamentului chirurgical, cât și lichidarea efectivă și calitativă a complicațiilor survenite în perioada tardivă.

Discuții. Stricturile iatrogene a căilor biliare magistrale sunt caracterizate de un grad mare de severitate, cu tendință de localizare proximală în creșterea pe parcursul ultimilor ani. Majoritatea intervenției reparatorii asupra căilor biliare și de drenaj temporara necesită o nouă intervenție de reconstrucție bilio-digestivă [1, 4, 5, 9].

Repararea leziunilor biliare ridică probleme deosebite, în raport cu tipul și localizarea acestora. Important de remarcat este faptul că recunoașterea și repararea imediată sau precoce a lor scade mult rata morbidității și mortalității postoperatorii. Metodele de reparație, a unor astfel de leziuni sunt reconstructive, de substituție a defectului lezional, de plastie bilio-biliară și de drenaj adecvat extern. În situația unei leziuni laterale sau arsuri electrice, sutura orificiului și drenajul transcistic soluționează problema. Asocierea unei stentari endoscopice permite o consolidare a soluționării acestei probleme. Secțiunea totală a CBP impune rezolvarea pe cale deschisă. În funcție de localizare se pot folosi mai multe metode: sutura termino-terminală cu un eventual drenaj, plastia CBP pe tubul de drenaj Kehr, implantarea primară a CBP în ansa jejunală a la Roux [3, 6, 7, 9].

Pentru realizarea actului chirurgical reconstructiv se iau în considerație obligatoriu următorii factori intraoperatorii: sediul stricturii, extinderea stricturii, gradul de dilatare suprastenotic, gradul afectării sclero+inflamatorii a extrimității proximale a hepato-coledocului, prezența sau lipsa unei fistule biliare externe, prezența afecțiunilor separative locale [3, 4, 5, 8, 10].

Reconstrucția biliodigestivă, bazată pe ansa jejunală a la Roux, s-a adevărat ca un remediu de bază în această patologie dificilă. Este o anastomoză delicată, ce folosește un component biliar implicat în proces sclero-fibros. Se folosesc preparări minuțioase, ce permite folosirea unui sector de CBP lipsită de scleroză cu un perete intact. Firele se aplică în suturi ordinare, într-un singur plan de tip PDS- 4/0 și 5/0, urmate de instalarea drenajului transanastomotic protectiv.

Concluzii. Stricturile iatrogene biliare reprezintă o filă dificilă a chirurgiei hepatobiliare contemporane. Ele conduc la un număr mare de intervenții chirurgicale deschise sau miniinvazive endoscopice, cu reinternări frecvente. Complicația pronostică, cea

mai gravă, este peritonita biliară cu sepsisul biliar. Ele conduc la tratamentul etapizat al patologiei: bypassul biliodigestiv și mai apoi reconstrucția biliară.

Tratamentul chirurgical al stricturilor iatrogene biliare este în raport direct cu nivelul localizării. Pentru stricturile de tip I este optimă coledocojejunostomie termino-laterală cu ansa izolată în Y a la Roux. Pentru cele de tip II soluția constă în coledocojejunostomie pe ansa izolată în Y a la Roux, iar în situațiile în care avem o extindere a stricturii în sus destul de importantă, am recurs la hepaticojejunostomie pe ansa izolată în Y a la Roux. La pacienții cu stenoze de tip III se recurge la hepaticojejunostomie termino-laterală pe ansa izolată în Y a la Roux cu o protejare transanastomotică separată a ductului hepatic drept și stâng. Pentru stricturile de tip IV este preferată aplicarea bihepaticojejunostomiei pe ansa izolată Roux și drenarea obligatorie transanastomotică a ambelor canale hepatice.

Bibliografie

1. Angelescu, N.; Bordea, A.; Popa, E.; Jitea, N.; Burcos, T.; Mircea, N. *Leziuni iatrogene ale căilor biliare*. Chirurgia, București, 2003, p. 98-99.
2. Turcu, F.; Dragomirescu, C.; Pletea, S.; Bănescu, B. *Problematika leziunilor iatrogene de cale biliară principală, sau o imagine a unui vârf de aisberg*. Chirurgia, București, 2011, nr.2.(106), p.187-194.
3. Henri Bismuth, M.D., *Biliary stricture: classification based on the principles of surgical treatment*. World J.Surg. 2001, Volume 25, p. 1241-1244.
4. Hotineanu, V.; Ferdohleb, A.; Hotineanu, A. *Managmentul chirurgical în stricturile benigne ale căilor biliare extrahepatice*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, științe medicale nr.4 (27), 2010, p. 23-27.
5. Lillemoe, K.D., *Benign post-operative bile duct strictures*. Baillieres Clin.Gastroenterology, 1997, 11, p. 749.
6. Miguel Angel Mercado; Ismael Dominguez. *Classification and management of bile duct injuries*. World J gastrointest Surgery 2011 Aprilie 27; 3(4), p. 43-48.
7. Schwartz D.A., Petersen B.T., Poterucha J.J., *Endoscopic therapy of anastomotic bile duct strictures occurring after liver transplantation*. Gastrointest Endosc 2000 Feb; 51(2): 169-74.
8. Tocchi, A.; Mazzoni, G.; Liotta, G. *Management of benign biliary strictures: biliary enteric anastomosis vs endoscopic stenting*. Arch Surg 2000 Feb; 135(2), p. 153-157.
9. William R. Jarnagin, *Blumgart's surgery of the liver, biliary tract, and pancreas: 2-Volume Set, 5th. 2012*, p. 616-669.
10. Ничитайло, М.Е.; Скумс, А.В. *Хирургическое лечение поврежденных и стриктур желчных протоков после холецистэктомии*. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневого, 2008, Т3, №3, с. 71-76.

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN, HERNIA HIATALĂ, ESOFAGUL BARRETT – CONSIDERAȚII CURATIVE CHIRURGICALE ÎN RAPORT CU REZULTATELE LA DISTANȚĂ

Vladimir Iacub – conf. univ., dr. șt. med.,
Eugen Guțu – prof. univ., dr. hab. șt. med., șef-catedră,
Vasile Guzun – dr. șt. med., chirurg IMSP SCM nr. 1,
Svetlana Dovbîș – asist. univ.,
Alina Botnarenco – stud. anul VI,

Catedra de chirurgie generală-semiologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel. 079888239, vladimir.iacub@usmf.md

Rezumat

Studiul cuprinde analiza rezultatelor tratamentului chirurgical a 193 de pacienți cu boala de reflux gastroesofagian și hernie hiatală tratați pe parcursul a șapte ani (2008-2015) în clinica Chirurgie Generală și Semiologie a ISMP Spitalul Clinic Municipal nr.1. Pacienții au fost examinați clinic, endoscopic, radiologic, pH metria timp de 24 ore, histologic în perioada pre- și postoperatorie. În 175 (90,1%) de cazuri s-a practicat fundoplicația Nissen, la 13 (6,7%) bolnavi fundoplicația Toupet și la 6 (3,1%) fundoplicația Dor. În 11 (5,7%) cazuri endoscopic și histologic s-a confirmat esofagul Barrett. La 47 (26,8%) pacienți operați prin metoda de fundoplicație Nissen peste șase luni postoperator se menținea disfagie, iar în lotul de bolnavi după operația Toupet nu prezentau disfagie nimeni. Examinarea histologică peste 6 luni după operația de antireflux a pacienților cu esofag Barrett a stabilit dispariția metaplaziei.

Cuvinte-cheie: boala de reflux gastroesofagian, hernie hiatală, esofag Barrett, tratament laparoscopic

Summary. Gastroesophageal reflux disease, hiatal hernia, barrett's esophagus – curative surgical concepts taking in consideration of long term results

The study comprises the analysis of surgical treatment of 193 patients with gastroesophageal reflux disease and hiatal hernia, which were treated during the seven years (2008-2015) at the department of General Surgery and Semiology of Municipal Hospital nr.1. The clinical, endoscopic, X-ray, pH-metry and histological examinations of patients were performed. Nissen fundoplication was used in 175 (90,1%) patients, Toupet in 13 (6,7%) and Dor modification in 6 (3,1%) of cases. Barret's esophagus was confirmed endoscopically and histologically in 11(5,7%) patients. In 47 (26,8%) patients, operated via Nissen fundoplication, dysphagia was present after six months postoperatively, but in the group after Toupet fundoplication no one had dysphagia. Histological examination of patients with Barrett's esophagus showed no evidence of metaplasia after six months.

Key words: gastroesophageal reflux disease, hiatal hernia, Barrett's esophagus, laparoscopic treatment

Резюме. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, пищевод барретта - аспекты хирургического лечения в соотношении с отдаленными результатами

Исследование анализирует результаты хирургического лечения рефлюксэзофагита и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у 193 пациентов, находящихся на лечении в клинике Общей хирургии и Семиологии Клинической Муниципальной больницы N1 за последние семь лет (2008-2015). В пред- и послеоперационном периоде пациенты подверглись клиническому, эндоскопическому, рентгенологическому, гистологическому обследованию с 24 часовой рН-метрией пищевода. У 11 (5,7%) пациентов был подтвержден диагноз пищевода Барретта эндоскопически и гистологически. В 175 (90,1%) случаях была проведена фундопликация по Ниссену, в 13 (6,7%) фундопликация Тупе и в 6 (3,1%) случаях фундопликация по Дор. У 47 (26,8%) пациентов, оперированных методом фундопликации по Ниссену, спустя шесть месяцев после операции сохранялась дисфагия, а в группе пациентов после операции методом Тупе данный симптом не был выявлен ни в одном из случаев. Гистологическое обследование спустя 6 месяцев после антирефлюксной операции у пациентов с пищеводом Баретта установило исчезновение метаплазии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, пищевод Баретта, лапароскопическое лечение

Introducere. Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) și hernia hiatală (HH) au fost și sunt considerate patologii ce au contribuit și continue să contribuie la diminuarea calității vieții, iar în unele situații

chiar să se complice cu hemoragii, strangulații, perforații sau pericol de malignizație. Pe o durată îndelungată de timp ele erau pe nedrept abandonate, lipsite de atenția cuvenită, cauzată de chirurgia deschisă di-

ficilă a regiunii esogastrice, și adesea acești pacienți erau tratați de alte patologii de medicii terapeuți. Accesul dificil la regiunea esogastrică prin incizie laparotomică sau toracotomică cu complicațiile specifice abordurilor deschise, și numărul mic de chirurghi ce posedau aceste tehnici au stat la baza subaprecierilor al BRGE și a HH. Dezvoltarea tehnicii miniinvazive a influențat radical schimbul atitudinii în tratamentul acestei categorii de pacienți. Datorită chirurgiei miniinvazive tot mai mulți și mai mulți pacienți cu BRGE și HH sunt tratați chirurgical prin abord laparoscopic și, la ziua de azi tratamentul antireflux laparoscopic înlocuiește tratamentul deschis. Ultimul rămânând a fi aplicat doar la pacienții cu operații pe abdomen în anamneză, dar și la această categorie de bolnavi se revizui indicațiile. Acumularea practicii și numărului mare de pacienți cu BRGE și HH operați face posibilă studierea rezultatelor la distanță după tratamentul lor [13].

Dereglarea mecanismelor antireflux stau la baza apariției BRGE. La aceste mecanisme se referă slăbirea sau dispariția tonusului sfincterului esofagian inferior (SEI), dispariția sau denivelarea unghiului His, lărgirea hiatusului esofagian [7]. Mecanismele antireflux pot fi dereglate fără HH, dar la prezența ei, în deosebi al hernei hiatale axiale, acestea se vor deregla esențial cu asocierea HH și RGE în aproximativ de 70% [1, 5, 9, 12, 17, 18, 20]. Esofagita de reflux (ER) apărută în BRGE stă la baza semnului clinic cum este pirozitul și, este determinat atât de refluxul gastroesofagian acid, cât și de cel alcalin în caz de reflux gastroduodenal (RGD) [19]. Anume pirozitul este cauza diminuării calității vieții pacientului. Controlul acestui semn clinic prin metode noninvazive precum sunt cele dietice, schimb de regim și medicamentos vor servi temei pentru tratament conservator [11]. La imposibilitatea controlului pirozitelor prin metodele sus-numite, se va solicita tratamentul anti-reflux chirurgical. Forma nonerozivă a ER în BRGE este considerată ca formă clinică, care maximal va fi tratată conservator. Forma erozivă a ER în BRGE este determinată de un reflux gastroesofagian (RGE) acid sau alcalin în caz de RGD [2, 6, 10, 14]. RGE acid de durată contribuie la modificarea morfologiei mucoasei esofagiene cu metaplazia în epiteliul glandular stomacal, așa-numita "metaplazie gastrică". RGE alcalin de durată în caz de RGD condiționează modificarea morfologiei mucoasei esofagiene cu metaplazia în epiteliul intestinal, așa-numita "metaplazia intestinală". Sau, în alte cuvinte, aceste metaplazii, stomacală sau intestinală, exprimă noțiunea de esofag Barrett (EB) [3]. Adenocarcinomul esofagian este etapa apogeu al evoluției BRGE și ER. În acest caz tratamentul este doar chirurgical și constă în rezecția

de esofag cu înlăturarea tumorii cu respectarea principiilor ablative. Contradictorii sunt atitudinile față de tratamentul EB. De toți recunoscut este că una din componentele obligatorii a tratării EB este restabilirea mecanismelor antireflux. Diferită este atitudinea față de epiteliul metaplaziat din esofag. Majoritatea susțin necesitatea mucozectomiei a regiunii esofagului afectat. Date sărace în literatură sunt referitor la soarta epiteliului metaplaziat din esofag după operația antireflux în caz ce nu se efectuează mucozectomia. Poate după operația antireflux epiteliul metaplaziat din esofag involuționează în cel sănătos? Este o întrebare, care necesită cercetare și demonstrare. Apar date ce mărturisesc că chirurgia antireflux contribuie la reversibilitatea metaplaziei intestinale în epiteliul columnar esofagian la pacienții cu esofag Barrett [4, 8, 16].

Răspândirea pe larg a endoscopiei esogastroduodenale a pus în evidență depistarea pacienților cu HH fără manifestare atât clinică, cât și morfologică, fără modificări din partea mucoasei esofagiene. Este discutabilă tactica curativă în asemenea situații. Ce trebuie de făcut? De tratat chirurgical, sau de supravegheat în dinamică? Tratamentul chirurgical al acestei categorii de pacienți, fără manifestare clinică preoperator, va risca apariția unor modificări funcționale din partea esofagului, care de pacient vor fi percepute ca eșec și vor trezi nemulțumiri. Deci, se cere elaborarea unei recomandări de tactică curativă a pacienților cu HH depistate ocazional la investigația endoscopică sau radiologică.

Răspândirea pe larg a echipamentului și instrumentariului pentru operațiile miniinvazive obligă chirurgia de a lărgi arsenalul operațiilor, de la colecistectomia laparoscopică, care de toți este recunoscută la ziua de astăzi ca una de rutină, la operații mai complicate. Și, următoarea intervenție chirurgicală laparoscopică este chirurgia regiunii esogastrice. De la unicele raportări în anii '90 al secolului trecut, astăzi această operație este pe larg răspândită și ajunge la serii raportate de 2-3 sute de bolnavi.

Material și metode. Pe parcursul a șapte ani (2008-2015) în clinica Chirurgie Generală și Semiologie a ISMP Spitalul Clinic Municipal nr.1 au fost tratați chirurgical prin abord miniinvaziv 193 de pacienți cu HH și BRGE. Bărbați au fost 76(39,4%) și respectiv 117(60,6%) femei. Diapazonul de vârstă cuprins între 19 și 76 de ani cu următoarea repartizare: până la 30 ani au fost 20(10,4%) pacienți, 30-50 ani – 81(42%), 50 – 60 ani -65(33,7%) și mai vârstnici de 60 ani au fost 27(14%). Pacienții au fost examinați clinic, endoscopic, radiologic, pH-metria timp de 24 ore, iar la pacienții cu suspiecții la esofag Barrett (EB) se preleva biopsia pentru examinare histologică. În

11(5,7%) cazuri endoscopic și histologic s-a confirmat EB. La 4(2,1%) pacienți din diferite cauze s-a recurs la conversie: în două cazuri din cauza hemoragiei; într-un caz din cauza procesului aderențial, deoarece operația se efectua pe motivul recidivei HH și într-un caz din cauza unei hernii ventrale postoperatorii cu un proces aderențial pronunțat. La 175(90,1%) de bolnavi s-a practicat fundoplicatura Nissen, la 13(6,7%) fundoplicatura Toupet și la 6(3,1%) fundoplicatura Dor. La 18(9,3%) bolnavi simultan au fost efectuate următoarele operații: colecistectomia – la 11(5,7%) pacienți; la 3(1,5%) bolnavi herniotomie ventrală cu hernioplastie cu plasă sintetică; la 2(1,04%) pacienți s-a înlăturat lipomul din mediastin; la un pacient (0,5%) s-a înlăturat chistul hepatic și într-un caz (0,5%) pacientul în anamneză a suportat rezecție gastrică și operația simultană a fost visceroliza. Într-un caz (0,5%) operația de fundoplicatură Nissen și crurorafie a fost efectuată la bolnav cu „situs viscerus inversus”. Pacienții postoperator au fost examinați repetat clinic, endoscopic, radiologic, pH-metria timp de 24 ore și histologic. Bolnavii postoperator erau examinați la a 5-a zi, la 30 zile, 6 luni, 12 luni, peste 2 ani și peste 3 ani și mai mult după operație.

Rezultate. Examinarea bolnavilor postoperator la a 5-a zi și peste o lună după operație a stabilit dispariția simptomatice de reflux gastroesofagian la pacienții operați prin metoda Nissen și Toupet. La 150(85,7%) pacienți operați prin metoda de fundoplicatură Nissen a apărut disfagie, confirmată radiologic la a 5-a zi după operație, ce constata dilatarea esofagului și un clearance esofagian cuprins între 10-60 sec. și mai mult. Examinarea repetată a acestei categorii de pacienți peste 6 luni a constatat menținerea disfagiei la 47(26,8%), peste un an acest simptom se menținea la 26(14,9%), peste doi ani la 17(9,7%), peste 3 ani la 9(5,1%). Este de menționat că 4(2,3%) bolnavi prezentau disfagie pronunțată, care a obligat dilatarea endoscopică a regiunii esogastrice, iar la 3(1,7%) disfagia pronunțată a servit cauză pentru reoperație cu refacerea plastiei. La 4(2,3%) pacienți postoperator a apărut semne de dereglare a evacuării gastrice, cauzate de pilorospasm și la 1(0,6%) peste un an și la 3(1,7%) peste doi ani a necesitat operație de piloroplastie prin abord deschis. Recidiva simptomatice de reflux gastroesofagian la bolnavii operați prin metoda Nissen a apărut la 4(2,3%) peste doi ani, la care la examinarea radiologică și endoscopică a pus în evidență recidiva herniei hiatale și a insuficienței SEI.

În lotul de pacienți operați prin metoda Toupet semnele de reflux gastroesofagian erau absente la a 5-a zi postoperator, la 30 zile și la 6 luni. Disfagia postoperatorie la a 5-a zi s-a stabilit la 3(23,01%) bolnavi, dar cu un clearance esofagian mai mic de 10

sec. Examinarea acestei categorii de pacienți la 30 de zile după operație determină prezența disfagiei doar la 1(7,7%) pacient cu un clearance esofagian mai mic de 5 sec, iar la 6 luni postoperator nimeni nu a prezentat acuze la disfagie.

Operația Dor a fost aplicată la etapa inițială de acumulare a experienței și în cazurile dificile de mobilizare posterioară a esofagului. În acest lot de pacienți reparația simptomatice de reflux gastroesofagian s-a constatat la 4(66,7%), chiar peste 30 de zile postoperator, pe când simptomul de disfagie la ei nu s-a determinat.

În lotul de pacienți cu EB operația aplicată a fost fundoplicatura Nissen. Esofagul Barrett a fost confirmat prin examinarea histologică preoperator. Examinarea repetată histologică s-a efectuat la 6 luni postoperator. În toate cazurile histologia a pus în evidență dispariția metaplaziei și reparația epitelului pluristratificat pavimentos esofagian.

Discuții. Operația de crurorafie posterioară și fundoplicatura Nissen se consideră ca cea mai potrivită în atingerea mecanismelor de antireflux [2, 10, 14, 15]. Bucuria succesului de atingere a efectului antireflux încurajează efectuarea acestei operații la pacienții cu BRGE și HH. Acumularea experienței și a numărului mare de bolnavi supuși fundoplicaturii Nissen face posibilă analiza rezultatelor la distanță după această operație. Este dovedit că efectul antireflux după operația Nissen este net superior, ceea ce este demonstrat atât clinic, prin dispariția pirozizului, cât și prin pH-metria efectuată postoperator timp de 24 ore [10]. În același timp această operație generează apariția unor noi simptome ca disfagia, care în unele situații deranjează pacientul nu mai puțin ca pirozizul preoperator [21]. Fundoplicatura Nissen prevede formarea manșonului creat din fundul stomacului ce înconjoară esofagul la 360°, creând în așa fel un ”obstacol” la acest nivel atât pentru refluarea conținutului gastric, cât și pentru trecerea bolului alimentar în stomac, care poate fi depășit cu o anumită presiune. Apariția disfagiei în lotul de pacienți operați prin metoda Nissen considerăm că este determinată anume de acest mecanism. Este important de efectuat o analiză a cauzelor RGE cu scop de determinare a celor ce predomină în fiecare caz separat. Aceasta va fi folosită în determinarea aplicării unei sau altei tehnici operatorii. Fundoplicatura Toupet prevede crearea manșonului doar la 270°, contribuind la restabilirea unghiului His și recrearea plicii-valve esogastrice, care v-a stopa doar refluarea conținutului gastric în esofag, dar nu v-a crea dificultăți la trecerea bolului alimentar în stomac [7]. Prezența segmentului de esofag liber în această metodă, permite dilatarea lui la trecerea bolului alimentar fără senzație de disfagie.

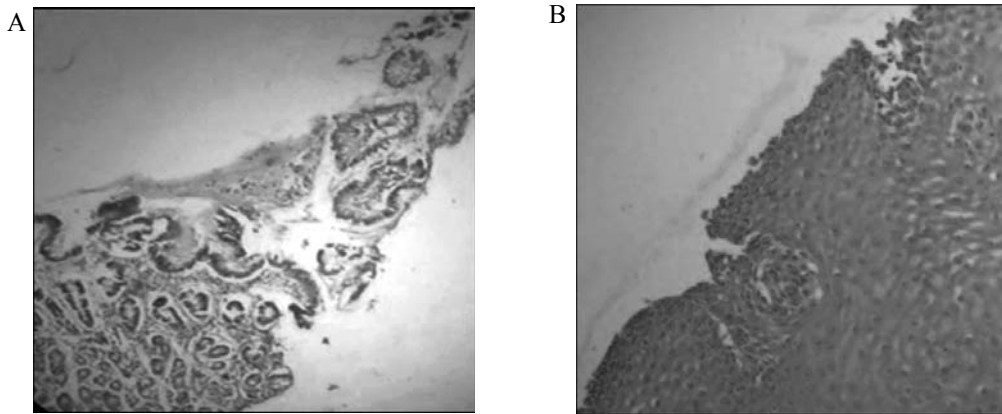


Fig. 1. Histologia mucoasei esofagului prelevată preoperator cu metaplazie – Esofag Barrett (A)
Histologia mucoasei esofagului prelevată peste 6 luni postoperator – epitelii pluristratificat esofagian (B)

Esofagul Barrett apare ca răspuns de protecție la acțiunea conținutului nociv atât acid, cât și alcalin asupra epitelului pluristratificat pavimentos esofagian cu transformarea lui în cel columnar gastric la acțiunea acidă, sau columnar intestinal la acțiunea bilei cu mediu alcalin. Rezultatele obținute în cercetarea dată confirmă că la încetarea acțiunii nocive asupra mucoasei esofagiene epitelii metaplaziat este înlocuit cu cel normal esofagian pluristratificat pavimentos.

Concluzii. Selectarea tehnicii operatorii în tratarea bolii de reflux gastroesofagian și a herniei hiatale trebuie să fie în raport cu mecanismele de antireflux distruse. Rezultatele precoce și la distanță a bolii de reflux gastroesofagian și a herniei hiatale prin metoda de fundoplicație Nissen pun în evidență apariția disfagiei, care în majoritatea cazurilor este tranzitorie. Operațiile antireflux în cazurile bolnavilor cu esofag Barrett contribuie la involuția metaplaziei din esofag.

Bibliografie

- Berstad A., et al. Relationship of hiatus hernia to reflux oesophagitis. A prospective study of coincidence, using endoscopy. *Scand J Gastroenterol.* 1986;21(1):55–8.
- Broeders J.A., Draaisma W.A., Bredenoord A.J., Smout AJ, Broeders IA, Gooszen HG. Long-term outcome of Nissen fundoplication in non-erosive and erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg.* 2010;97(6):845–52.
- Cameron A.J. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(8):2054–9.
- DeMeester S.R., Campos GMR., DeMeester TR, Bremner C.G., Hagen J.A., Peters J.H., Crookes P.F. The impact of antireflux procedure on intestinal metaplasia of the cardia. *Ann Surg.* 1998;228: 547–56.
- Fein M., et al. Role of the lower esophageal sphincter and hiatal hernia in the pathogenesis of gastroesophageal J *Gastrointest Surg.* 1999;3(4):405–10.
- Genta R.M., Spechler S.J., Kielhorn A.F. The Los Angeles and Savary-Miller systems for grading esophagi-

tis: utilization and correlation with histology. *Dis Esophagus.* 2011;24:10–7.

7. Hill L.D., et al. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. *Gastrointest Endosc.* 1996;44(5):541–7.

8. Hofstetter W.L., Peters J.H., DeMeester T.R., Hagen J.A., DeMeester S.R., Crookes P.F., Tsai P., Banki F., Bremner C.G. Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *Ann Surg.* 2001;234:532–8.

9. Hyun J.J., et al. Short segment hiatal hernia: is it a clinically significant entity? *J Neurogastroenterol Motil.* 2010;16(1):35–9.

10. Kamolz T., Grandrath F.A., Schweiger U.M., Pointner R. Laparoscopic Nissen fundoplication in patients with nonerosive reflux disease. Long-term quality-of-life assessment and surgical outcome. *Surg Endosc.* 2005;19(4):494–500.

11. Katz P.O., Ginsberg G.G., Hoyle P.E., Sostek M.B., Monyak J.T., Silberg D.G. Relationship between intragastric acid control and healing status in the treatment of moderate to severe. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:617–28.

12. Kaul B., et al. Hiatus hernia in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol.* 1986;21(1):31–4.

13. Lee L. Swanstrom • Christy M. Dunst. *Antireflux Surgery.* Providence Portland Medical Center Portland, OR, USA. © Springer New York 2015.

14. Lord R.V., DeMeester S.R., Peters J.H., Hagen J.A., Elyssnia D., Sheth C.T., et al. Hiatal hernia, lower esophageal sphincter incompetence, and effectiveness of Nissen fundoplication in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(4): 602–10.

15. Nissen R. Eine einfache Operation zur Beeinflussung der reflux Oesophagitis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1956;86:590.

16. Oberg S., Johansson J., Wenner J., Johansson F., Zilling T., von Holstein C.S., Nilsson J., Walther B. Endoscopic surveillance of columnar-lined esophagus: frequency of intestinal metaplasia detection and impact of antireflux surgery. *Ann Surg.* 2001; 234: 619–26.

17. Petersen H., et al. Relationship between endoscopic hiatus hernia and gastroesophageal reflux symptoms. *Scand J Gastroenterol.* 1991;26(9):921–6.

18. Sontag S.J., et al. The importance of hiatal hernia in reflux esophagitis compared with lower esophageal sphincter pressure or smoking. *J Clin Gastroenterol.* 1991;13(6):628–43.

19. Vakil N., et al. The Montreal definition and classification of gastro-esophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–20.

20. Zagari R.M., et al. Gastro-oesophageal reflux

symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano–Monghidoro study. *Gut.* 2008;57(10):1354–9.

21. Thomas Franzen and Karl-Erik Johansson. Symptoms and Reflux Competence in Relation to Anatomical Findings at Reoperation after Laparoscopic Total Fundoplication. Department of Surgery, University Hospital, Linköping, Sweden. *Eur J Surg* 2002; 168: 701-706.

HEMORAGIILE DIGESTIVE SEVERE ÎN CADRUL BOLII CROHN

Vladimir Hotineanu¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med., m. c. AȘM,

Tudor Timiș¹ – conf. univ., dr. șt. med.,

Vadim Țurcan² – cercet. șt.,

¹Catedra de chirurgie nr. 2,

²Laboratorul de chirurgie reconstructivă a tractului digestiv,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 022 205369, rvadimturcan@gmail.com

Rezumat

Hemoragiile digestive sunt complicații relativ rare a bolii Crohn [BC] iar particularitățile evolutive nu sunt bine cunoscute și reprezintă o provocare diagnostică și curativă. Având în vedere acestea, studiul efectuat, în cadrul LCS „Chirurgie Reconstructivă a Tractului Digestiv” asupra 85 pacienți cu BC urmărește aspectele de conduită medico chirurgicală în cazul hemoragiilor severe la pacienții cu BC și considerăm utilă prezentarea succintă a datelor evaluate a 6 (sau 7.14%) cazuri care au prezentat semne de hemoragie severă a tractului digestiv inferior.

Cuvinte-cheie: boala Crohn, hemoragie digestivă, colectomie

Summary. Massive bleeding in Crohn's disease

Acute lower gastrointestinal bleeding is a relatively rare complication in Crohn's disease (CD). The evolutionary features are not well-known and diagnostic and treatment remains a challenge. A study considering this, in the CSL “Reconstructive Surgery of the Alimentary Tract” on 85 patients with Crohn's disease was performed. The data of medical and surgical aspects of severe bleeding in 6 (or 7.14%) cases have been analyzed. It is considered, a brief description of patients who had signs of severe lower digestive tract hemorrhage to be useful at present.

Key words: Crohn's disease, gastrointestinal bleeding, colectomy

Резюме. Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения при болезни Крона

Желудочно-кишечные кровотечения являются относительно редким осложнением болезни Крона (БК) и их эволюционные особенности не известны. Диагностика и лечения остаются актуальными вопросами. Как правило, оперативное вмешательство при болезни Крона диктуется появившимися тяжелыми осложнениями заболевания, таких как обструктивный стеноз, перфорация, фистулизация, кровотечение и малигнизация. Учитывая это, в НИЛ Реконструктивной хирургии пищеварительного тракта было произведено исследование 85 больных с БК, изучались медицинские и хирургические аспекты. В 6 (или 7,14%) случаях имелись признаки тяжелого кровотечения нижней части пищеварительного тракта. Эта статья содержит краткое описание данных проведенного исследования.

Ключевые слова: болезнь Крона, желудочно-кишечные кровотечения, колэктомия

Introducere. Este bine cunoscut faptul că maldia Crohn este o afecțiune, inflamatorie la nivelul peretelui tractului digestiv care poate afecta, teoretic, orice segment al tubului digestiv, de la cavitatea bucală până la anus, dar afectează în special ileonul terminal, colonul și rectul. Tactica diagnostică-cura-

tivă este dificilă din cauza caracterului nespecific al simptomelor și al potențialului de complicații numeroase care includ stricturi intestinale, fistule, abcese intraabdominale și hemoragii. Pacienții cu boala Crohn sunt un grup heterogen și în consecință evoluția individuală a bolii este dificilă de precizat. La

unii se manifestă o formă ușoară pe când alții suferă frecvente recidive și complicații [16].

În lucrarea sa Crohn nu a menționat Hemoragia digestivă ca simptom al bolii [10], aceasta a fost raportată 7 ani mai târziu (30 octombrie 1939), în rezultatul necropsiei unui bărbat în vârstă de 54 de ani care a decedat în urma unei hemoragii masive [12].

Cu toate că hemoragia microscopică ocultă și anemia sunt caracteristice pentru BC, hemoragia severă, în cadrul bolilor inflamatorii intestinale, a fost în mod tradițional asociată cu colita ulceroasă nespecifică și considerată ca o manifestare clinică neobișnuită în Boala Crohn [12,19]. Studiile recente citează o frecvență a acesteia de 0.9-6% atât în BC, cât și în colita ulceroasă [6,11,18].

Hemoragia, în funcție de localizare a procesului inflamator poate fi manifestată prin vome cu zaț de cafea și melenă în cazul afectării tractului digestiv superior, hematochezia și rectoragia în cazul hemoragiilor digestive inferioare [1,2] Pacienții cu BC, de regulă, prezintă scaune diareice cu mucus și sânge care nu prezintă un pericol pentru viață. Cu toate acestea, 0,6 -1,3% din pacienți cu boala Crohn au hemoragii suficiente de severe pentru a pune viața în pericol și care necesită intervenție chirurgicală de urgență [5,6,14]. Conduita medico chirurgicală față de pacienții care prezintă hemoragie acută severă este în funcție de cantitate și rata pierderilor sanguine. Un pacient care este stabil hemodinamic și care a avut o pierdere relativ mică de sânge poate fi gestionat ca unul ambulatoriu, în timp ce un pacient cu o hemoragie severă și hemodinamica potențial instabilă trebuie să fie spitalizat în mod cât mai urgent, iar primul pas în managementul hemoragiei trebuie să fie evaluarea imediată și resuscitarea promptă, la fel ca în hemoragiile gastrointestinale. Terapia inițială conservatorie constă din transfuzii de sânge și medicație de susținere, inclusiv hemostatice [5,15,16,20]. Odată ce pacientul este stabilizat se recomandă investigația imagistică adecvată, cum ar fi endoscopia, angiografia care au și un potențial terapeutic. Ultimele trebuie efectuate cât mai curând pentru a localiza sursa hemoragiei, fiind de obicei un vas erodat în urma ulcerăției și inflamației în zona afectată [21]. În rezultatele studiilor-pilot la 50% din cazuri s-a reușit stoparea hemoragiei prin metode nechirurgicale însă 35% din ei au avut hemoragii recurente severe [5,13,16,20]. În datele de literatură cea mai frecventă sursă de hemoragie este colonul 85% din cazuri și este descrisă ca cea mai acută hemoragie digestivă inferioară. Mortalitatea este mai crescută printre pacienții cu hemoragie recidivantă sau persistentă, dar a scăzut în ultimele două decade [6,11,18]. În pofida rafinamentelor diagnosticului

tehnic actual, în circa 8-12% cazuri sursa hemoragiei nu poate fi identificată [14,18,20].

Transfuziile de sânge și componentele sanguine sunt frecvent utilizate ca prima opțiune terapeutică pentru tratamentul anemiei acute, când mecanismele de compensare a pacientului au o capacitate de reacție limitată. Ca urmare, o mare parte din pacienți primesc cel puțin o unitate de sânge în timpul spitalizării, iar în cazul hemoragiilor masive cel puțin 4 unități [13,18]. Transfuzia nu este lipsită de riscuri. Efectele adverse ale transfuziei includ: contaminarea bacteriană, transmiterea bolilor infecțioase, reacții mediate imun și reacțiile nonimune, toate acestea determină un risc crescut al morbidității și mortalității. Transfuziile sunt uneori administrate fără criteriile stricte, doar pentru a ridica o cifră scăzută Hb (transfuzie "cosmetică"), sau pentru a trata o situație hipovolemică nu pentru a corecta simptomele hipoxiei. Ghidurile clinice bazate pe dovezi promovează cele mai bune practici în transfuzie și reducerea variabilității, minimalizând riscurile care pot fi evitate în transfuzie și ajută clinicienii în alegerea celui mai adecvat tratament pentru pacient [2,9,15].

În cazul ineficienței metodelor terapeutice este indicată intervenția chirurgicală necesară pentru a opri hemoragia primară sau recurentă. Algoritmii chirurgicali se bazează pe gradul de activitate a bolii, starea pacientului, inclusiv gradul de imunosupresie, precum și localizarea segmentului afectat. Operația nu este o metodă definitivă de tratament, iar succesul în astfel de cazuri este temporar. Soluția cea mai adecvată este de a suplimenta tratamentul chirurgical cu unul medicamentos antirecidivant [6,7,11,14,16,20].

Scopul studiului. Studiul urmărește aspectele de conduită medico-chirurgicală în cazul hemoragiilor severe la pacienții cu BC.

Material și metode. În cadrul LCȘ „Chirurgie Reconstructivă a Tractului Digestiv” a fost efectuată analiza retrospectivă a 85 de pacienți cu diagnosticul de boală Crohn, externați din SCR, Clinica Chirurgie 2, în perioada anilor 2000 - 2014. Au fost analizate diagnosticul de internare, anamneza, tabloul clinic și paraclinic, constatările intraoperatorii și evoluția postoperatorie. Șase (7.14%) dintre ei au prezentat semne de hemoragie severă a tractului digestiv inferior care a condus la o scădere a hemoglobinei sub 90 g/l de sânge și care au necesitat transfuzie de cel puțin două unități de sânge în 24 de ore. Au fost evaluate următoarele date: apartenența de sex, vârsta la debutul bolii și momentul primei hemoragii, durata de la debut până la apariția hemoragiei, localizarea hemoragiei, indexarea CDAI după Best, volumul de sânge transfuzat, tratamentul medicamentos administrat, tipul intervenției chirurgicale, evoluția postoperatorie.

Rezultate și discuții. Coraportul după criteriul de sex a constituit 2:1 [10] respectiv 4 bărbați și 2 femei cu vârstele cuprinse între 18 și 69 de ani. Trei pacienți au fost diagnosticați cu BC înainte de debutul hemoragiei pe fon de tratament medicamentos administrat în conformitate cu Consensusul European cu privire la bolile inflamatorii ale tractului gastrointestinal [8]. Pentru un pacient hemoragia a fost unul din primele semne ale bolii care a apărut după câteva zile de scaune diareice persistente și dureri colicative pe flancul abdominal stâng [19]. Alți doi pacienți au fost diagnosticați cu BC postoperator, în rezultatul examinării piesei postoperatorii, fiind primar diagnosticați și tratați pentru colită ulceroasă nespecifică. În conformitate cu indexarea după Best (CDAI) a activității afecțiunii, a fost depistată forma medie (CDAI = 301-450) la 2(33.22) și forma gravă (CDAI > 450) – la 4(66.66%) dintre bolnavi, respectiv [4].

În total au fost înregistrate 22 episoade de hemoragie: trei pacienți au prezentat trei episoade de hemoragie, doi pacienți câte patru, iar un pacient cinci episoade, două dintre care postoperator, din rectul restant, care a fost stopată ulterior tratament medica-

mentos hemostatic, microclisme cu corticosteroizi și sulfasalazină endorectal.

Toți pacienții au fost examinați ecografic. Colonoscopia a fost efectuată la 3 pacienți sursa clară de hemoragie nu a fost identificată (figura 2). De investigațiile radiologice, radiografia cavității abdominale și irigoscopia cu masă baritată, au beneficiat toți pacienții (figura 1).

În dependență de volumul sângelui pierdut, dereglările hemodinamice și hematice pacienții s-au repartizat astfel: hemoragie gr.I – 2 (33.32%) observații, hemoragie gr.II – 3 (50%) observații și hemoragie gr.III – 1 (16.66%) pacient [2]. Pentru transfuzie au fost necesare 8,6 [13,18] pungi de sânge în primele 48 de ore. Din motive religioase 1 (16.66%) pacient a refuzat categoric transfuzia sângelui și a componentelor sale.

Pe fundalul transfuziilor și farmacoterapiei complexe s-a observat ameliorarea simptomelor clinice și stabilizarea hemodinamică la majoritatea bolnavilor s-a redus setea, limba și tegumentele puțin s-au umezit. Însă scaunele diareice, hematochezia și rectoragia și-au păstrat statutul unor semne clinice eminente.

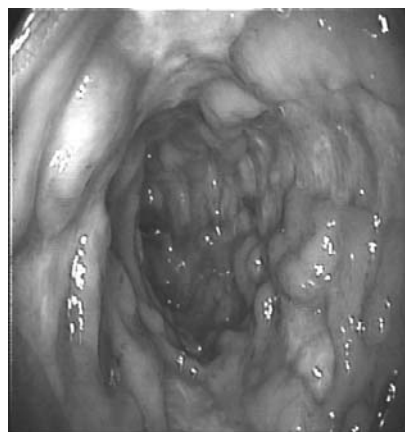
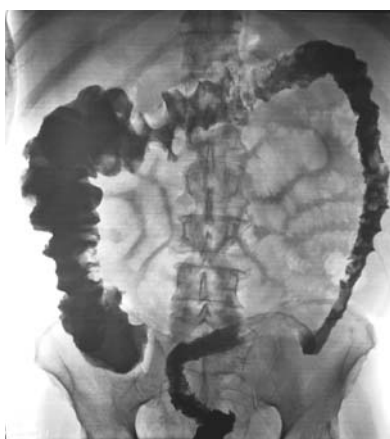


Fig. 1 Tabloul irigoscopic cu afectarea totală a colonului și ileonului terminal – aspectul mucoasei „pietre de pavaj”, pereții rigizi ai colonului, stenoze multiple de lumen de diferit calibru, obstrucția joncțiunii ileocecale

Fig. 2 Imaginea endoscopică a mucoasei afectate a colonului

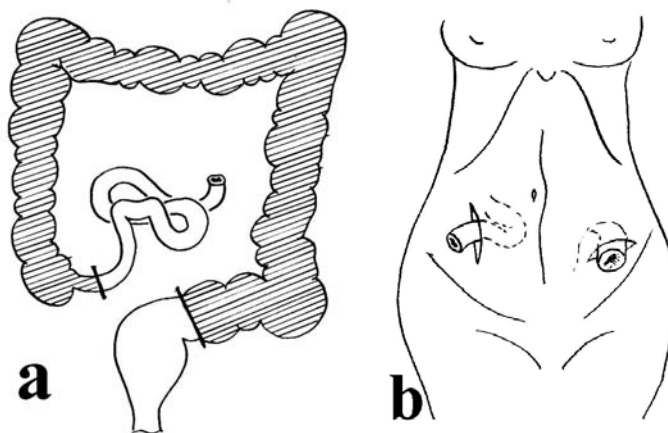


Fig. 3. Colectomia subtotală (operația Schneider) schema



Fig. 4 a. Aspectul intraoperator al colonului



Fig. 4 b. Piesa operatorie



Fig. 4 c. Ileostoma terminală și sigmostoma proximală

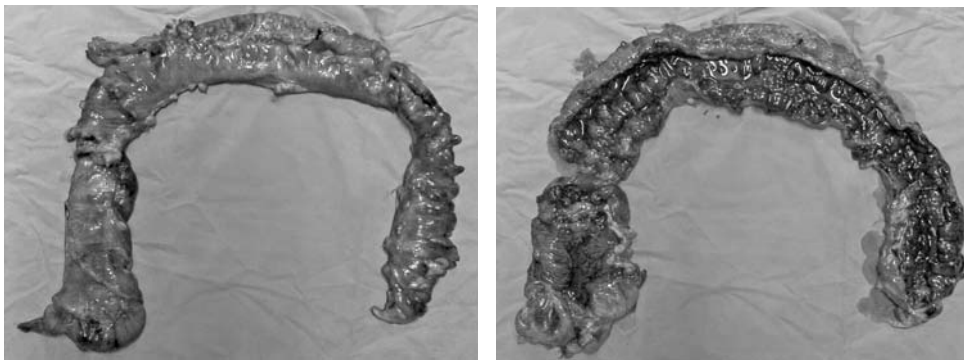


Fig. 5. Piesa operatorie - colonul rezecat mucoasei, acoperite cu cheaguri și reziduuri sangvine cu aspect „lacrimi de sânge”



Fig. 6. Piesa operatorie după Colectomia totală, rezecția ileonului terminal

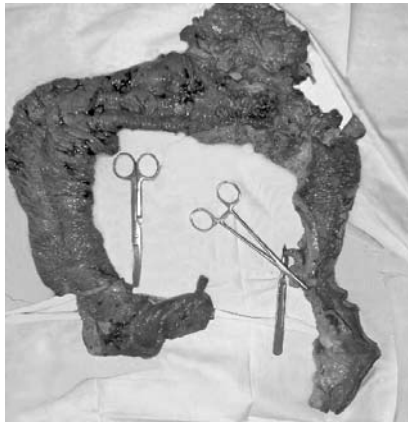


Fig. 7. Colectomia totală – schema

Au fost efectuate următoarele tipuri de intervenție chirurgicală: Colectomia subtotală a fost efectuată în 3(50%) cazuri (figura 3,4); Colectomia totală, rezecția ileonului terminal, montarea ileostomei terminale și prezervarea rectului - 1(16.66%) caz (figura 6); Colproctectomie subtotală cu păstrarea canalului anal - 1(16.66%) caz; Un pacient a suportat hemicolonectomie extinsă pe dreapta cu montarea ascendostomei terminale și sigmostomei proximale.

Aspectul modificărilor macroscopice constatate în timpul intervenției și postoperator caracteristice BC. Nici într-un caz nu a putut fi identificată sursa hemoragiei, iar caracterul modificărilor mucoasei,

acoperite cu cheaguri și reziduuri sangvine cu aspect „lacrimi de sânge” (figura 5) explică caracterul difuz al hemoragiei care poate fi stopată doar prin excluderea segmentului afectat [14].

Letalitatea postoperatorie – pacientul (16.66%) care a refuzat transfuzia sângelui și componentelor sale, a decedat a patra zi postoperator.

Concluzii:

1. Hemoragia severă la bolnavii cu BC este o complicație gravă care prezintă pericol iminent pentru viață. Problemele majore sunt stabilizarea hemodinamică, identificarea sursei de hemoragie și abordarea strategiei medico-chirurgicale.

2. Intervenția chirurgicală este inevitabilă în cazul hemoragiilor severe și recurente iar orice pacient care a necesitat mai mult de 8 unități de sânge în primele 48 de ore și care prezintă hemoragie activă necesită colectomie urgentă.

3. Operația optimă în hemoragia intestinală pe fundalul BC este considerată colectomia subtotală, deoarece vasele rectului și sigmoidului distal rar sunt implicate în hemoragie. Ea este mai puțin traumatică, postoperator este posibil de sanată porțiunea rectosigmoidală prezervată și de a o pregăti pentru operația reconstructivă cu includere a rectului în pasaj.

Bibliografie

- Angelescu N. „Patologiechirurgicală”, Editura Celsius, București, 1997.
- Ion Corcimaru, Svetlana Cebotari, Mihail Borș [et al.] *Ghid Național în Transfuziologie*. – Ch., 2011. – 121 p.
- Hotineanu V., *Chirurgie curs selectiv* 2008.
- Best W.R., Becketl J.M., Singleton J.W., Kern F. Jr – *Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study, Gastroenterology*. 1976 Mar; 70(3):439-44.
- Elaiche J., L Ouis E., D' H Aens G. et al. *Acute lower gastroin-testinal bleeding in Crohn's disease : characteristics of unique series of 34 patients. Am J Gastroenterol*, 1999, 94 : 2177-81.
- Block G. E., M Oosa A. R., S Imonowitz D., H Asan S. Z. *Emergency colectomy for inflammatory bowel disease. Surgery*, 1977, 82 : 531-6.
- B Ruyns E., L Ubbers E. J., Van T Ongerden J. H. *Major haemorrhage in Crohn's disease. Neth J Med*, 1979, 22 : 67-71.
- Caprilli R., Gassull M. A., Escher J. C. *European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations/ - 2006;55 (Suppl. 1): pag. 36-58.*
- Gasche C., Berstad A., Befrits R., Beglinger C., Dignass A., Erichsen K., Gomollon F., Hjortswang H., Koutroubakis I., Kulnigg S., Oldenburg B., Ramp-ton D., Schroeder O., Stein J., Travis S., Van Assche G. *Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases*. 2007;13:1545-1553.
- Crohn B. B., G Inzburg L., O Ppenheimer G. D. *Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. JAMA*, 1932, 99 : 1323-9.
- Driver C.P., Anderson D.N., Keenan R.A. *Massive intestinal bleeding in association with Crohn's disease. J R Coll Surg Edinb* 1996;41:152-4.
- Fallis L. S. *Massive gastrointestinal haemorrhage in regional enteritis : report of a case. Am J Surg*, 1941, 53 : 512-3.
- José Antonio García-Erce, Fernando Gomollón, and Manuel Muñoz *Blood transfusion for the treatment of acute anaemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases World J Gastroenterol*. 2009 Oct 7; 15(37): 4686-4694.
- Kazama Y., Watanabe T., Akahane M., et al. *Crohn's disease with life-threatening hemorrhage from terminal ileum: successful control with superselective arterial embolization. JGastroenterol* 2005;40:1155-7.
- Kostka R., Lukás M., *Massive, life-threatening bleeding in Crohn's disease. ActaChir Belg*. 2005;105:168-174.
- Keighley M.R.B., Williams N.S. - Ch 42. *Crohn's Disease: Aetiology, Pathology, Diagnosis and Medical Treatment*. “Surgery of The Anus, Rectum & Colon”, 3-rd Ed, Saunders-Elsevier, 2008, pag. 1881-1942.
- Michelassi F., Balestracci T., Chappell et al. *Primary and recurrent Crohns disease: experience with 1379 patients over 18 years. Ann Surg* 1991;214:230-240.
- Robert J.R., Sachar D.B., Greenstein A.J. *Severe gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. Ann Surg* 1991;213:207-11.
- Rubin M, Lynwood Herrington J, Schneider R. *Regional enteritis with major gastrointestinal hemorrhage as the initial manifestation. Arch Intern Med* 1980; 140:217-219.
- Veroux M., Angriman I., Ruffolo C., Barollo M., Buffone A., Madia C., Caglià P., Fiamingo P., D'Amico D. *Severe gastrointestinal bleeding in Crohn's disease. Ann Ital Chir*. 2003;74:213-215.
- Семионкин Е.И. Колопроктология (Учебное пособие) – М: ИД МЕДПРАКТИКА – М, 2004, 234 с.

SUGESTII ÎN ALGORITMUL DE TRATAMENT CHIRURGICAL AL HERNIILOR INGHINALE PRIN PRISMA ANALIZEI COMPLICAȚIILOR PRECOCE POSTOPERATORII

Gheorghe Popa – conf. univ., dr. șt. med.,
Victor Curca – conf. univ., dr. șt. med.,
Ion Isac – conf. univ., dr. șt. med.,
Ana Bîrladean – stud. an. VI,

Catedra de chirurgie generală-semiologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel. 069161522, gheorghe.popa@usmf.md

Rezumat

Studiul cuprinde analiza complicațiilor precoce postoperatorii în funcție de metodele de plastie a canalului inghinal a 94 pacienți examinați și operați în secția de chirurgie aseptică IMSP SCM nr.1. În perioada precoce postoperatorie s-au înregistrat următoarele complicații: parestezii (5,31%), hematom al plăgii (3,19%), retenție acută de urină (3,19%), supurația plăgii (1,06%), edem al scrotului (4,25%). La pacienții cu hernioplastii cu plase sintetice se atestă un număr mai mic de complicații precoce postoperatorii: parestezii (2,13%), hematom (1,06%), retenție acută de urină (1,06%), edem al scrotului (1,06%). Incidența complicațiilor postoperatorii precoce în hernioplastiile cu plase sintetice este semnificativ mai mică versus tehnicilor pre și retrofuniculare cu țesuturi proprii. În cura chirurgicală a herniilor recidivate este de preferință utilizarea protezelor sintetice.

Cuvinte-cheie: hernie inghinală, hernioplastie, complicații postoperatorii

Summary. Suggestions in the algorithm of surgical treatment inguinal hernias of early postoperative complications by analysis

The study includes the analysis of early postoperative complications according to the methods of repair of the inguinal canal of 94 patients examined and operated in aseptic surgery department SCM nr.1. During the early postoperative period, there were registered the following complications: paresthesia (5,31%), wound hematoma (3,19%), acute urinary retention (3,19%), wound suppuration (1,06%), swelling of the scrotum (4,25%). Patients with repair using synthetic meshes show fewer early postoperative complications: paresthesia (2,13%), hematoma (1,06%), acute urinary retention (1,06%), and swelling of the scrotum (1,06%). The incidence of early postoperative complications in repair with synthetic meshes is significantly smaller versus the pre- and retro funicular techniques with proper tissue. In the surgical treatment of recurrent hernias it is preferably to use synthetic prosthesis.

Key words: inguinal hernia, hernia repair, postoperative complications

Резюме. Анализ ранних послеоперационных осложнений в алгоритме хирургического лечения больных с паховыми грыжами

Исследование включает в себя анализ ранних послеоперационных осложнений в зависимости от метода пластики пахового канала у 94 больных обследованных и оперированных в хирургическом отделении 1-й ГКБ. В раннем послеоперационном периоде были зарегистрированы следующие осложнения: парестезии (5,31%), гематомы раны (3,19%), острая задержка мочи (3,19%), нагноения раны (1,06%), отек мошонки (4,25%). У пациентов с герниопластиками с синтетическими сетками зарегистрировано меньшее количество ранних послеоперационных осложнений: парестезии (2,13%), гематомы (1,06%), острая задержка мочи (1,06%), отек мошонки (1,06%). Частота ранних послеоперационных осложнений у больных с герниопластиками с помощью синтетических сеток значительно ниже по сравнению с пре и ретрофункулярными методами пластики пахового канала собственными тканями. В хирургическом лечении рецидивирующих грыж предпочтительно использование синтетических протезов.

Ключевые слова: паховая грыжа, герниопластика, послеоперационные осложнения

Introducere

Hernia inghinală reprezintă o entitate clinico-anatomică foarte frecvent întâlnită în structura patologiilor chirurgicale. În lume 3-4% din populație sunt purtători de hernii inghinale. Intervențiile chirurgicale efectuate pentru hernii inghinale ocupă primul loc în structura operațiilor programate [1]. Tratamentul

lui chirurgical mai des sunt supuse persoanele apte de muncă. Este actuală și durata perioadei de tratament în staționar, calității vieții și reintegrării sociale rapide al acestei categorii de pacienți. Tratamentul chirurgical al herniilor inghinale este mereu discutat în literatura de specialitate, atât prin prisma tehnicilor operatorii utilizate, cât și a eventualelor complicații

postoperatorii în funcție de tipul hernioplastiei. Actualmente, nu există un consens în principiile de abordare a tratamentului chirurgical al herniilor inghinale, cât și o analiză pertinentă a complicațiilor postoperatorii precoce în funcție de tipul procedurii chirurgicale.

Astfel, managementul chirurgical al herniilor inghinale constituie o problemă importantă a chirurgiei reconstructive a peretelui abdominal, atât prin prisma eventualelor complicații postoperatorii, cât și a apariției recidivelor. Recidivele după tratamentul chirurgical al herniilor inghinale cu țesuturi proprii variază de la 4% până la 11%, iar letalitatea postoperatorie după tratamentul chirurgical programat constituie 0,01-0,02%, iar după cel urgent – 2-6% [1].

Ultimii 10-15 ani au devenit populare metodele de plastie cu utilizarea protezelor sintetice datorită apariției materialelor protetice contemporane [2,3]. Utilizarea protezelor sintetice în hernioplastii a dus la apariția unor complicații condiționate de plasa-implant (seromul, infectarea protezei, migrarea ei, formarea fistulelor, neuropatia postoperatorie etc. [4,5,6]. Datele referitoare la utilizarea anumitor tipuri de hernioplastii în funcție de varianta anatomică a herniei, cât și incidența complicațiilor postoperatorii precoce și la distanță, sunt contradictorii în literatura de specialitate.

Scopul studiului. Analiza complicațiilor precoce postoperatorii în funcție de metodele de plastie a canalului inghinal în diferite tipuri de hernii inghinale.

Material și metode. Studiul cuprinde analiza retrospectivă a 94 pacienți cu hernii inghinale examinați și operați în secția de chirurgie aseptică IMSP SCM nr.1 în cadrul Catedrei Chirurgie Generală Semnologică, IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Datele

examenului obiectiv au fost analizate în baza informației reflectate în fișa clinică a bolnavului staționar. Rezultatele examenului paraclinic instrumental prin radiografie, ECG, pentru concretizarea patologiilor asociate au fost evaluate în urma analizei protocoalelor acestor investigații.

Rezultate. Raportul bărbați/femei a fost - 4/1 (80,85%/19,15%). Pacienții cu hernii directe au constituit – 41 cazuri (43,61%), hernii oblice – 21 (27,35%), hernii recidivate – 26 (22,34%), hernii congenitale – 6 (6,38%). Cea mai înaltă incidență a herniilor inghinale a fost înregistrată la pacienții apti de muncă în categoria de vârstă de la 40-50 ani - (50%) și în categoria de la 30-40 ani - (35%). În categoria de vârstă de la 60-80 ani au fost înregistrate 10% cazuri, iar în categoria de la 20-30 ani - 5% cazuri. La toți pacienții studiați, diagnosticul herniei inghinale a fost stabilit la etapa de ambulatoriu. În unele cazuri patologiile asociate au fost concretizate sau stabilite în staționar. Astfel, patologii pulmonare prezentau 21 (22,34%) pacienți, patologii cardiace – 16 (17,02%), patologii renale – 11(11,7%), alte patologii (hepatite, diabet zaharat etc.) – 18(19,14%). Au fost aplicate diferite tipuri de plastii ale canalului inghinal.

Astfel, la 50 de pacienți au fost efectuate hernioplastii cu plase sintetice, iar la 35 tehnici retrofuniculare de plastii ale canalului inghinal. Mai rar au fost utilizate tehnicile prefuniculare. În perioada precoce postoperatorie s-au înregistrat următoarele complicații.

Astfel, la pacienții cu plastii ale canalului inghinal cu plase sintetice procedeu „tension-free” în perioada precoce postoperatorie s-au înregistrat cele mai puține complicații (3,19%).

Tabelul 1

Tipurile de hernioplastii în diferite forme de hernie inghinală

Tipul herniei	Plase sintetice	Tehnici prefuniculare	Tehnici retrofuniculare	Număr pacienți
Hernie congenitală	-	5 (5,31%)	1 (1,06%)	6 (6,38%)
Hernie indirectă	6 (6,38%)	4 (4,25%)	11 (11,7%)	21 (27,35%)
Hernie directă	29 (30,85%)	-	12 (12,77%)	41 (43,61%)
Hernie recidivată	15 (15,96%)	-	11 (11,7%)	26 (22,34%)
Total	50 (53,19%)	9 (9,56%)	35 (37,23%)	94 (100%)

Tabelul 2

Incidența complicațiilor în dependență de tipul hernioplastiei

Complicații	Tehnică prefuniculară	Tehnică retrofuniculară	Plasă sintetică	Total
Parestezii	2	2	1	5 (5,31%)
Hematom	1	1	1	3 (3,19%)
Retenție acută de urină	1	2	-	3 (3,19%)
Supurația plăgii	1	-	-	1 (1,06%)
Edem al scrotului	2	1	1	4 (4,25)
Total	7 (7,44%)	6 (6,38%)	3 (3,19%)	16 (7,02%)

Discuții

Rezultatele mai multor cercetări confirmă faptul că repararea defectelor herniare prin procedeul „tension-free” are mai puține complicații și un sindrom algic mai diminuat, permite o reluare mai rapidă a activității și este soldat cu o rată mai mică a recidivelor [7]. Mai mulți autori atestă faptul că ranforsările defectelor herniare prin procedeul „tension-free” se soldează cu mai puține complicații postoperatorii [8,9,10]. În studiul nostru de asemenea se atestă o incidență mai mică a complicațiilor precoce postoperatorii. Ranforsările defectelor herniare cu plase sintetice mai au și avantajul de a comporta o proteză de dimensiuni mai limitate, care ranforsează doar zona slabă a orificiului miopectineal fără a viza vasele iliace și vezica urinară. Protezele mari montate în spațiul retroperitoneal celioscopic au inconvenientul de a adera la viscere [16]. Această aderare poate fi la originea unor dificultăți în caz de patologii urogenitale sau vasculare ulterioare [17]. Infecția protezei este o complicație destul de rară dar foarte gravă. Datele raportate în literatura de specialitate confirmă raritatea și gravitatea infecției profunde a protezei și sugerează că tratamentul acestei complicații se va efectua obligator cu înlăturarea protezei [18]. Realizate sub anestezie locală sau locoregională, hernioplastiile „tension-free” beneficiază de avantaje ale acestor anestezii demonstrate de mai multe studii. Aceste tipuri de anestezii provoacă mai puțină cefalee, mai puține grețuri și vomă [15]. Sunt contradictorii datele din literatura de specialitate referitoare la chirurgia laparoscopică a herniilor inghinale. Un studiu randomizat a demonstrat ca cura laparoscopică a herniei inghinale evoluează cu un sindrom algic diminuat și permite o reluare mai rapidă a activității ca în cazurile de herniorafii tradiționale. Iar diferența în raport cu hernioplastiile „tension-free” este minimă [12]. Absența decolărilor masive tisulare reduc la minim riscul de hematoame și seroame, în chirurgia laparoscopică [11]. În felul acesta tratamentul laparoscopic al herniilor inghinale expune complicații rare, dar uneori grave. O evaluare multicentrică a rezultatelor a 13 echipe chirurgicale franceze bazată pe 16177 cazuri a scos în evidență cinci decesuri, trei leziuni a vaselor magistrale, șapte leziuni intestinale, 25 plăgi urogenitale și 15 ocluzii intestinale [13]. Și alți autori [14] de asemenea confirmă în studii randomizate ca leziunile viscerale și vasculare sunt mai frecvente în chirurgia laparoscopică decât în chirurgia deschisă. Actualmente există o varietate mare de proteze sintetice destinate herniilor inghinale. Plasa chirurgicală ideală este considerată acea plasă, care generează o reacție inflamatoare minimă și o reacție fibro-histiocitară intensă. Datele literaturii referitoare la gradul de

reacție inflamatoare după implantarea acestor proteze sunt contradictorii [19,20,21,]. Ele sugerează că toleranța biologică a materialelor protetice este condiționată de structura polimerică și proprietățile textile ale implantului [22,23,24,25]. Studiile referitoare la apariția recidivelor după plastiile inghinale de asemenea sunt contradictorii. Cele mai multe studii, ca urmare a unor observații insuficiente subestimează rata reală de reparație a herniilor inghinale operate [26]. Reparațiile „tension-free” au o rată de recidivă inferioară 1% confirmată de mai multe publicații [4, 6, 8, 11].

Concluzie

Reparațiile „tension-free” oferă mai multe avantaje: ele dau mai puține complicații „tension-free” oferă mai multe avantaje: versus tehnicilor pre și retrofuniculare cu țesuturi proprii și au o rată de recidivă mai mică, sunt bine tolerate și sunt realizabile sub anestezie locală sau locoregională. Aceste rezultate necesită totuși, de a fi confirmate prin studii prospective randomizate de calitate, iar dificultățile realizării acestora sunt bine cunoscute. În cura chirurgicală a herniilor recidivate este de preferință utilizarea protezelor sintetice.

Bibliografie

1. Жебровский В.В., Хирургия грыж живота. 2005;139-140.
2. Stoppa R.E., Soler M., et al. Chemistry, geometry and physics of mesh materials. Expert meeting on hernia surgery, 1995; 166-77.
3. Lichtenstein I.L., Shulman A.G., Amid P.K. Twenty questions about Hernioplasty. Amer. Surg., 1991; 11(57):730-3.
4. Klosterhalfen B., Junge K., Klinge U. The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair. Expert Rev. Med. Devices, 2005; 2:103-17.
5. Klosterhalfen B., Klinge U., Hermanns B. et al. Pathology of traditional surgical nets for hernia repair after long-term implantation in humans. Chirurg., 2000; 71(1):43-51.
6. Miller K., Junger W. Ileocutaneous fistula formation following laparoscopic polypropylene mesh hernia repair. Surg. Endosc., 1997; 11:772-3.
7. Marre P., Damas J.M., Penchet A. et al. Traitement de la hernie inguinale de l'adult: resultats des reparations sans tension. Ann. Chir., 2001; 126(7):644-8.
8. Amid P.K., Lichtenstein I.L. Longterm results and current status of the Lichtenstein open tension-free hernioplasty. E.U. Hernia, 1998; 2:89-94.
9. Robbins A.W., Rutkow I.M. Mesh plug repair and groin hernia surgery. Surg. Clin. North Am., 1998; 78:1007-23.
10. Pélissier E.P., Blum D., Damas J.M. The plug method in inguinal hernia : a prospective evaluation. E.U. Hernia, 1999; 4:201-4.
11. Leroy J., Barthélémy R. Laparoscopic repair of inguinal hernias with wide prosthesis using Stoppa's

principles: analysis of 920 sites operated in 800 patients. *E.U.Hernia*, 1997; 1:131–8.

12. Chung R.S., Rowland D.Y. Metaanalysis of randomized controlled trials of laparoscopic or conventional inguinal hernia repairs. *Surg. Endosc.*, 1999; 13:689–94.

13. Estour E., Mouret P. Cure laparoscopique des hernies de l'aine. *J. de cœliochir.*, 1999; 30:53–75.

14. E.U. Hernia Trialists collaboration. Mesh compared with non-mesh methods of open groin hernia repair: systematic review of randomized controlled trials. *Br. J. Surg.*, 2000; 87:854–9.

15. Job C.A., Fernandez M.A., Dorph D.J. Inguinal hernia repair. Comparison of local, epidural and general anaesthesia. *NY State J. M.*, 1979; 79:1730–3.

16. Gainant A., Geballa R., Bouvier S. Et all. Traitement prothétique des hernies inguinales bilatérales par voie laparoscopique ou par opération de Stoppa. *Ann. Chir.*, 2000; 125:560–5.

17. Stoppa R.E., Diarra B., Verhaeghe P.J. Some problems encountered at re-operation following repair of groin hernias with pre-peritoneal prostheses. *E.U. Hernia*, 1998; 2:37–8.

18. Johanet H., Contival N. Infection profonde et cure de hernie inguinale par prothese chirurgicale. *Club Coelio. J. Chir. Vis.*, 2011; 148(5):443-6.

19. Klosterhalfen B., Klinge U., Schumpelich V. et al., Polymers in hernia repair – common polyester vs. polypro-

pylene surgical meshes. *J of Materials Science*, 2003; 5:4769–76.

20. Klosterhalfen B., Klinge U., Hermanns B. et al. Pathology of traditional surgical nets for hernia repair after long-term implantation in humans. *Chir.*, 2000; 71(1):43-51.

21. Zieren J., Proske J.M., Neuss H. et al. Trevira: a new polyester implant for the treatment of incisional hernia. Results of an experimental study. *Ann. Chir.*, 2004; 129(6-7):343-6.

22. Klinge U., Junge K., Stumpf M. et al. Functional and morphological evaluation of a lowweight, monofilament polypropylene mesh for hernia repair. *J. Biomed. Mater. Res.*, 2002; 63(2):129-36.

23. Klinge U., Klosterhalfen B., Birkenhauer V. et al. Impact of polymer pore size on the interface scar formation in a rat model. *J. Surg. Res.*, 2002; 103(2):208-14.

24. Klosterhalfen B., Klinge U., Schumpelich V. Functional and morphological evaluation of different polypropylene-mesh modifications for abdominal wall repair. *Biomaterials*, 1998; 19: 2235–46.

25. Laschke M.W., Häufel J.M., Scheuer C. et al. Angiogenic and inflammatory host response to surgical meshes of different mesh architecture and polymer composition. *J. Biomed Mater. Res.*, 2009; 91(2):497-507.

26. Barrier A., Bounekar A., Boelle P.Y. et al. *Ann. Chir.*, 2001; 126(7):644–8.

VARICELE MEMBRELOR INFERIOARE CAUZATE DE REFLUX VENOS NON-SAFENIAN

Vasile Culiuc – asistent, dr. șt. med.,

Dumitru Casian – conf. univ., dr. șt. med.,

Eugen Guțu – prof. univ., dr. hab. șt. med., șef catedră,

Catedra de Chirurgie generală-semiologie,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 079532309, vasile.culiuc@usmf.md

Rezumat

Refluxul venos non-safenian (RVNS) este subapreciat uzual în activitatea clinică cotidiană. **Scopul studiului:** determinarea prevalenței și a distribuției RVNS la pacienții cu boală varicoasă în funcție de unii indici antropometrici și clinici. **Metode.** Au fost analizate retrospectiv datele clinice și rezultatele ultrasonografiei Doppler-duplex efectuate la 463 pacienți (546 membre inferioare) cu boală varicoasă. Extremitățile afectate de varice au fost repartizate conform criteriului clinic (C) al clasificării *Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology* (CEAP). În funcție de sursa refluxului venos superficial cazurile au fost divizate în două loturi: “S” (safenian) și ”non-S” (non-safenian), care ulterior au fost comparate. **Rezultate.** Lotul “non-S” a încadrat 38 de pacienți cu 42 (7,69%) membre inferioare afectate. Vârsta medie a bolnavilor din lotul “non-S” a constituit 37,43±3,2 (18-48) ani versus 52,78±6,6 (18-90) ani – în lotul “S” (p<0,05). S-a observat o diagnosticare mai frecventă a RVNS la pacienții de gen feminin – 31/38 (81,57%), cu un coraport femeii/bărbați de 4,42/1 în lotul “non-S” versus 1,85/1 – în lotul “S” (t=2,51; p<0,05). Raportul dintre clasele clinice C2-C3 (CEAP)/C4-C6 (CEAP) a constituit 1,69 în lotul “S” versus 7,4 în lotul “non-S” (t=3,32; p<0,001). **Concluzii.** Pacienții cu boală varicoasă prezintă variate surse de reflux venos. În cadrul studiului nostru RVNS a fost diagnosticat în 7,69% cazuri, mai frecvent – la femeile tinere cu manifestări ușoare/moderate ale bolii venoase cronice. Examinarea minuțioasă a bolnavilor cu varice prin ultrasonografie Doppler-duplex este crucială în vederea identificării exacte a sursei anatomice de reflux venos patologic.

Cuvinte-cheie: boala varicoasă, reflux venos, ultrasonografia Doppler-duplex

Summary. Varicose veins of the lower limbs caused by non-saphenous venous reflux

Non-saphenous venous reflux (NSVR) is usually underestimated in the daily clinical practice. The aim of study: to determine the prevalence and distribution of NSVR in patients with varicose veins of lower limbs depending on some anthropometric and clinical parameters. **Methods.** Clinical data and results of Doppler-duplex ultrasound performed in 463 patients (546 legs) with varicose disease were retrospectively analyzed. The affected extremities were distributed according to clinical classes (C) of *Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology* (CEAP) classification. Depending on the source of superficial reflux cases have been divided into two groups: "S" (saphenous) and "non-S" (non-saphenous), which were subsequently compared. **Results.** "Non-S" group included 38 patients with 42 (7,69%) affected limbs. The average age of patients in group "non-S" was $37,43 \pm 3,2$ (18-48) years versus $52,78 \pm 6,6$ (18-90) years – in group "S" ($p < 0,05$). NSVR was more frequently diagnosed in female patients – 31/38 (81,57%) with a women/men relationship of 4,42/1 in "non-S" group versus 1,85/1 – in group "S" ($t=2,51$; $p < 0,05$). The ratio between C2-C3 (CEAP) and C4-C6 (CEAP) clinical classes was 1,69 in group "S" versus 7,4 – in "non-S" group ($t=3,32$; $p < 0,001$). **Conclusions.** Patients with varicose veins present various sources of venous reflux. In our study NSVR was diagnosed in 7,69% of cases, most frequently – in young women with mild to moderate symptoms of chronic venous disease. Thorough examination of patients with varicose veins using Doppler-duplex ultrasound is essential for accurate identification of anatomical source of pathological venous reflux.

Key words: varicose veins, venous reflux, Doppler-duplex ultrasound

Резюме. Варикозная болезнь нижних конечностей не связанная с венозным рефлюксом в большой и малой подкожных венах

Венозный рефлюкс, не относящийся бассейну большой и малой подкожных вен (внесафенный венозный рефлюкс – ВСВР), часто недооценивается в клинической практике. **Цель исследования:** определение доли и структуры ВСВР у больных варикозной болезнью в зависимости от клинических и антропометрических данных. **Материал и методы.** Был проведен ретроспективный анализ клинических данных и результатов дуплексного сканирования венозной системы 463 пациентов (546 пораженных конечностей) с варикозной болезнью. Тяжесть венозного заболевания оценивали согласно клиническому критерию (C) по классификации «*Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology*» (CEAP). В зависимости от анатомической локализации венозного рефлюкса были сформированы две группы сравнения: с рефлюксом в бассейне малой или большой подкожной вены – группа "S" и с ВСВР – группа "non-S". **Результаты.** В группу "non-S" были включены 38 больных – 42 (7,69%) пораженные конечности. Средний возраст больных в группе "non-S" составил $37,43 \pm 3,2$ (18-48) лет, против $52,78 \pm 6,6$ (18-90) лет в группе "S" ($p < 0,05$). Чаше ВСВР был диагностирован у пациентов женского пола – 31/38 (81,57%), с соотношением женщины/мужчины – 4,42/1 в группе "non-S" против 1,85/1 в группе "S" ($t=2,51$; $p < 0,05$). Соотношение случаев с клиническими классами C2-C3 (CEAP) и C4-C6 (CEAP) составило 1,69 в группе "S" против 7,4 в группе "non-S" ($t=3,32$; $p < 0,001$). **Выводы.** Структура рефлюкса у больных с варикозной болезнью отличается вариабельностью. В рамках данного исследования ВСВР был диагностирован в 7,69% случаев, чаще – среди лиц женского пола с незначительной или умеренной тяжестью заболевания. Тщательное ультразвуковое дуплексное сканирование играет определяющую роль в точной анатомической локализации источника патологического венозного рефлюкса.

Ключевые слова: варикозная болезнь, венозный рефлюкс, ультразвуковое дуплексное сканирование

Introducere. Boala varicoasă reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii identificate la populația matură, îndeosebi în țările vestice [1]. Drept factor causal implicat în patogeneza bolii se consideră așa-numitul reflux venos patologic – ce rezultă din incompetența aparatului valvular al venelor superficiale și conduce spre ulterioara metamorfoză a peretelui vascular. Mai frecvent ca și sursă anatomică a refluxului venos servesc trunchiul venei safene (*magna* sau *parva*) ori ramurile tributare ale acestora [2]. Tratamentul contemporan al maladiei varicoase este orientat spre lichidarea respectivului reflux prin variate tehnici intervenționiste. De aici rezultă frecvența considerație eronată, observată și în comunitatea medicală autohtonă mai puțin informată în domeniul flebologiei, precum că tratamentul chirurgical al varicelor primare ale membrelor inferioare presupune

de fapt înlăturarea obligatorie a venei safene. Însă, odată cu implementarea pe larg în diagnosticul patologiilor venoase ale extremităților a examenului imagistic – ultrasonografia Doppler-duplex, au început să fie documentate și alte surse de reflux patologic decât cea safeniană [3]. În acest context, înlăturarea de rutină a venei safene în cadrul intervențiilor chirurgicale pentru maladia varicoasă poate fi calificată drept malpraxis. Pe de o parte, safenectomia neselectivă comportă riscul înlăturării unei vene nerefluxive, „normale”, sursa autentică a refluxului venos persistînd postoperator. În același timp, prin înlăturarea trunchiului safenian pacientul va fi lipsit de un potențial material autolog pentru eventuale intervenții chirurgicale vasculare reconstructive (by-pass aortocoronarian sau by-pass-uri periferice), de care ar putea avea nevoie în viitor. În baza celor expuse mai sus cunoașterea,

diagnosticarea imagistică și tratarea diferențiată a refluxului venos nonsafenian (RVNS) par a avea o semnificație clinică importantă. De altfel, cu referință la RVNS se constată un deficit de informație chiar și în literatura de specialitate, refluxul non-safenian fiind subestimat și în activitatea clinică cotidiană. Scopul studiului de față a fost determinarea prevalenței și a distribuției RVNS la pacienții cu boala varicoasă în funcție de unii indici antropometrici și clinici. Lucrarea urmărește și scopul de a sensibiliza segmentul structural al sistemului medical autohton implicat, la diverse etape, în diagnosticarea și tratarea pacienților cu varice a membrelor inferioare despre existența și semnificația practică a RVNS.

Material și metode. Noi am analizat în mod retrospectiv datele clinice și rezultatele evaluărilor imagistice efectuate la 463 de pacienți (546 extremități inferioare afectate) cu boală varicoasă, consultați pe perioada a doi ani [4]. Informația a fost extrasă din protocoalele de examinare a pacienților cu boli venoase ale membrelor inferioare stocate într-o bază electronică de date, ulterior aceasta fiind depersonalizată. Extremitățile afectate de varice primare au fost repartizate în funcție de criteriul clinic (C) al clasificării *Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology* (CEAP) – instrument de gradare a severității bolii venoase cronice acceptat și recomandat la nivel internațional [5]. În acord cu clasificarea CEAP cazurile din studiul nostru au fost distribuite în funcție de criteriul clinic (C) după cum urmează: vene varicoase – C2, edem venos – C3, hiperpigmentare, eczemă venoasă, lipodermatoscleroză sau atrofia albă – C4, și ulcer venos vindecat – C5, sau ulcer activ – C6.

Ultrasonografia Doppler-duplex a fost efectuată separat de către doi medici-imagiști ce posedă o vastă experiență în evaluarea instrumentală a bolnavilor cu patologii venoase. Protocolul examinării imagistice a fost preconcept astfel ca să conțină informații referitoare la sursa refluxului venos patologic superficial și extinderea acestuia. Pentru cercetare au fost selectate doar cazurile în care prin ultrasonografia Doppler-duplex s-a confirmat etiologia primară a bolii venoase cronice a membrelor inferioare.

Ulterior, cazurile potrivite conform criteriului etiologic au fost convențional divizate în două loturi, în funcție de sursa refluxului venos superficial. Atunci când s-a diagnosticat reflux venos prin trunchiul venei safene (magna sau parva) și/sau ramurile tributare ale safenei cazurile au fost atribuite lotului "S". RVNS a fost definit, în baza datelor literaturii internaționale consacrate flebologiei, drept reflux venos patologic ($>0,5$ sec) la nivelul venelor superficiale ale extremității inferioare ce nu fac parte din sistemul venos safenian (magna sau parva) [6]. Cazurile respec-

tive au constituit lotul "non-S". Loturile create au fost comparate după o serie de valori, precum vârsta medie a pacienților, coraportul genurilor, rata cazurilor clinice atribuite insuficienței venoase cronice severe (adică cazurile ce corespund clasei C4-C6 conform clasificării CEAP).

Prelucrarea datelor s-a efectuat cu ajutorul pachetului electronic de analiză statistică Microsoft® Excel 2010 (*Microsoft Corporation*). Variabilele parametrice normal distribuite au fost comparate prin utilizarea testului *t*. Diferența dintre medii a fost considerată semnificativă în cazul constatării valorii $p < 0,05$.

Rezultate. Lotul "non-S" a încadrat 38 de pacienți cu 42 (7,69%) membre inferioare afectate. În toate cazurile respective sursa anatomică a refluxului venos patologic a fost diagnosticată imagistic în afara trunchiului venei safena magna și/sau parva și nici la nivelul ramurilor tributare sistemului safenian (Fig. 1).

Conform rezultatelor ultrasonografiei Doppler-duplex au fost identificate următoarele surse de RVNS: 1). venele perforante de pe suprafața laterală, posterioară și medială a coapsei ($n=9$; 21,4%); 2). venele pelviene ($n=17$; 40,47%), inclusiv venele vulvare și cele din regiunea gluteală; 3). ramuri venoase ce provin de la vena femurală comună sau superficială ($n=3$; 7,14%); 4). venele fosei poplitee ($n=12$; 28,57%); 5). tributară venoasă din regiunea adiacentă genunchiului ($n=1$; 2,38%).

Vârsta medie a bolnavilor din lotul "non-S" a constituit $37,43 \pm 3,2$ (18-48) ani, pe când indicele similar în lotul "S" a avut o valoare semnificativ mai mare – $52,78 \pm 6,6$ (18-90) ani ($p < 0,05$). S-a observat o diagnosticare mai frecventă a RVNS la pacienții de gen feminin – 31/38 (81,57%), cu un coraport femei/bărbați de 4,42/1 în lotul "non-S" versus 1,85/1 – în lotul "S" ($t=2,51$; $p < 0,05$). Raportul dintre clasele clinice ce denotă o severitate mai puțin exprimată a bolii venoase cronice și cele ce definesc insuficiența venoasă cronică severă – C2-C3 (CEAP)/C4-C6 (CEAP) a constituit 1,69 în lotul "S" și tocmai 7,4 în lotul "non-S" ($t=3,32$; $p < 0,001$).

Discuții. Majoritatea bolnavilor cu boală varicoasă prezintă reflux patologic la nivelul trunchiului venei safene magna sau parva ori a tributarelor acestora [2]. Însă, în unele cazuri varicele membrelor inferioare sunt consecința dezvoltării așa-numitului reflux venos non-safenian. RVNS este considerat refluxul în venele superficiale ale extremității inferioare ce nu fac parte din sistemul safenian [6]. Aceste vene sunt descrise ca posedând mai frecvent următoarele localizări: regiunea vulvară și gluteală (cu proveniență, de regulă, din venele pelviene), suprafața laterală și posterioară a coapsei, fosa poplitee și aria laterală

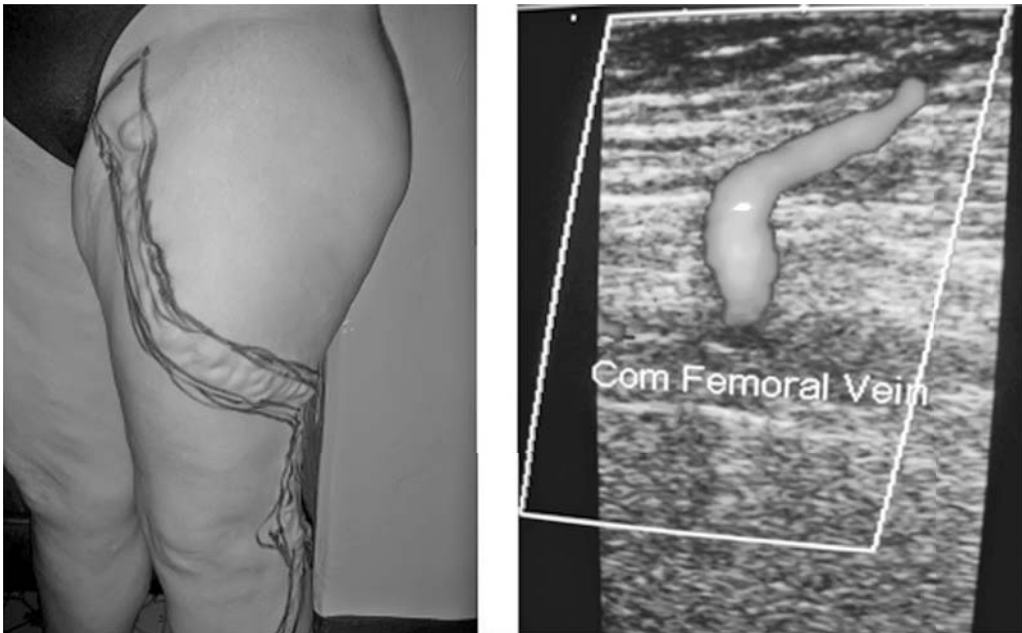


Fig. 1. Varice primare ale extremității inferioare stângi cu sursă non-safeniană de reflux venos patologic (imagini proprii)

Vene varicoase marcate pe tegument, descendente din regiunea inghinală (stânga), cauzate de RVNS cu proveniență din vena femurală comună, identificat în timpul ultrasonografiei Doppler-duplex (dreapta)

corespunzătoare nivelului articulației genunchiului, precum și de-a lungul cursului nervului sciatic sau a nervului tibial posterior. De menționat, că în asemenea situații însăși venele safene și tributarele acestora, în majoritatea cazurilor, sunt competente. Chiar și în literatura de specialitate acestei probleme i se acordă o atenție destul de redusă, în pofida unei rate de diagnosticare imagistică a RVNS printre bolnavii cu boală venoasă cronică nu atât de mici – între 6,1% și 16,3% [3]. În studiul nostru RVNS a fost constatat în 7,69% cazuri.

Noi am identificat o rată semnificativ mai elevată de diagnosticare a RVNS printre femei – fapt documentat și în cercetarea realizată de către Labropoulos și coaut. [6]. Observația pare explicabilă, deoarece boala varicoasă ca atare este cunoscută printr-o incidență mai sporită printre populația de gen feminin. Totodată, autorii au determinat că pacientele cu RVNS au avut un număr mai mare de sarcini față de cele la care a fost diagnosticat reflux în vena safenă. Sporirea nivelului seric de estrogeni sau progesteron, ce survine inclusiv și pe parcursul sarcinii, se asociază cu creșterea numărului receptorilor respectivi, care pot genera stimuli ce conduc spre distensia peretelui venos [7]. Predominanța RVNS la femei poate fi explicată și prin frecvența elevată a sindromului de congestie cronică pelviană, una dintre manifestările clinice ale acestuia fiind varicele vulvare și cele gluteale. Aceste vene au constituit sursa majoritară de RVNS și printre observațiile noastre – 40,47%.

În majoritatea cazurilor RVNS nu condiționează leziuni tisulare pronunțate, caracteristice insuficienței venoase cronice severe (C4-C6, CEAP). Drept motiv al adresării pacienților mai des servește deranjamentul estetic – varicele membrilor inferioare (C2, CEAP) [6]. Studiul nostru confirmă această observație: circa 88% dintre pacienți au acuzat doar prezența varicelor și/sau a edemului venos. Labropoulos și coaut. remarcă prezența leziunilor tegumentare (C4-C6, CEAP) doar în 10%. Totodată, se subliniază că 80% dintre pacienții cu varice cauzate de RVNS au fost simptomatici [6].

În general, sursa non-safeniană a refluxului se va suspecta atunci când varicele au o topografie neobișnuită: în regiunea inghinală, spre interior (medial) de proiecția venei safena magna; pe suprafețele laterală și posterioară a coapsei; în regiunea fosei poplitee. Totodată, distribuția variată a venelor varicoase cauzate de RVNS, precum și cunoașterea insuficientă a problemei pot genera erori în diagnosticul clinic. În cadrul unei evaluări a refluxului superficial s-a constatat că circa 1/3 dintre cazurile de RVNS sunt considerate a fi condiționate de incompetența sistemului venos safenian [8]. Confuzia este semnalată mai frecvent în prezența venei fosei poplitee și a venei nervului sciatic, acestea fiind deseori considerate ramuri tributare ale venei safena parva.

Acuratețea redusă a examenului clinic obiectiv impune evaluarea imagistică minuțioasă a sistemului venos al extremităților inferioare cu scop de ilucida-

re certă a sursei de reflux patologic. Ultrasonografia Doppler-duplex reprezintă metoda de elecție de examinare a pacienților cu boală venoasă cronică [9]. Afirmatia este valabilă și în cazul RVNS, deoarece metoda imagistică respectivă permite determinarea extinderii anatomice a refluxului cu identificarea tuturor segmentelor venoase anatomice implicate. În cazuri particulare, în contextul practicii cotidiene – mult mai rar, se poate apela și la alte metode instrumentale de diagnostic, precum varicografia selectivă, flebografia descendentă sau ultrasonografia endovaginală [6]. În cadrul cercetării noastre nu a fost utilizată nici una dintre examinările respective. Probabil, printr-o examinare mai complexă, inclusiv cu utilizarea oportună a unor metode imagistice mai invazive decât ultrasonografia Doppler-duplex numărul cazurilor de RVNS diagnosticate de către noi ar fi fost mai mare. Totuși, flebografia descendentă selectivă sau varicografia prin venele vulvare sunt recomandate, în fond, când sursa refluxului este suspectată a fi vena ovariană sau tributarele venei iliace interne [6]. Metodele menționate de diagnostic par justificate predominant în existența posibilității eventualului tratament endovascular, orientat spre lichidarea sursei de reflux. Cu intenție de simplă protocolare a RVNS ultrasonografia Doppler-duplex, în cazurile cu un grad elevat de suspexie – realizată endovaginal, în opinia noastră reprezintă o măsură diagnostică suficientă.

Selectarea metodei optimale de tratament al bolii varicoase se efectuează la etapa contemporană în mod individual, în funcție de rezultatele ultrasonografiei Doppler-duplex [10]. Din aceste considerente cunoașterea posibilității existenței RVNS la pacienții cu varice, inclusiv de către medicii-imagiști, posedă o semnificație practică majoră. Omiterea (din motivul nedagnosticării imagistice) sursei respective de reflux venos în timpul tratamentului intervențional al bolii varicoase se poate asocia cu recurența postoperatorie a varicelor. Dealtfel, RVNS este protocolat mai des anume la pacienții cu varice recurente [3].

Așadar, cercetarea noastră confirmă datele studiilor anterioare cu referință la identificarea mai frecventă a RVNS la persoanele tinere, preponderent de gen feminin, și, de regulă, cu manifestări locale ușoare ale bolii venoase cronice (C2-C3, CEAP). Cunoașterea și, respectiv, sporirea acurateții diagnostice a RVNS ar putea diminua rata recurenței postintervenționale a varicelor, cauzate de erorile tactice.

Concluzii. Pacienții cu boală varicoasă prezintă variate surse anatomice și extinderi ale refluxului venos. În cadrul studiului nostru refluxul non-safenian a fost diagnosticat în 7,69% cazuri, mai frecvent – la femeile tinere cu manifestări ușoare/moderate ale bolii venoase cronice. Examinarea minuțioasă a bolnavilor cu varice ale membrelor inferioare prin ultrasonografie Doppler-duplex este crucială în vederea identificării exacte a sursei anatomice de reflux venos patologic.

Bibliografie

1. Beebe-Dimmer J. L., Pfeifer J. R., Engle J. S., Sc-hottenfeld D., *The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins*, Ann Epidemiol, 2005; 15(3), p. 175-84.
2. Labropoulos N., Mansour M. A., Nicolaides A. N., Baker W. H., *Where does venous reflux start?*, J Vasc Surg, 1997; 26, p. 736-42.
3. Jiang P., van Rij A. M., Christie R. A., Hill G. B., Thomson I. A., *Non-saphenofemoral venous reflux in the groin in patients with varicose veins*, Eur J Vasc Endovasc Surg, 2001; 21, p. 550-57.
4. Caimacan A., Culiuc V. *Non-saphenous superficial venous reflux in patients with varicose veins*. The 5-th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”, Abstract book, 2014; p. 155.
5. Eklöf B., Rutherford R. B., Bergan J. J. et al., *Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement*, J Vasc Surg, 2004; 40(6), p. 1248-52.
6. Labropoulos N., Tiongson J., Pryor L. et al., *Non-saphenous superficial vein reflux*. J Vasc Surg, 2001; 34, p. 872-7.
7. Mashiah A., Berman V., Thole H. H. et al. *Estrogen and progesterone receptors in normal and varicose saphenous veins*, Cardiovasc Surg, 1999; 3, p. 327-31.
8. Labropoulos N., Kang S. S., Mansour M. A., Gian-noukas A. D., Buckman J., Baker W. H., *Primary superficial reflux with competent saphenous trunk*, Eur J Vasc Endovasc Surg, 1999; 18, p. 201-6.
9. Valentin L. I., Valentin W. H., Mercado S., Rosado C. J., *Venous reflux localisation: comparative study of venography and duplex scanning*, Phlebology, 1993; 8, p. 124-7.
10. Guțu E., Casian D., Culiuc V., *Tratamentul chirurgical al maladiei varicoase: Aspecte controversate*, Ch., Ericon, 2013; p. 251.

VALOAREA EXAMENULUI HISTOPATOLOGIC ÎN DIAGNOSTICUL PROCESELOR INFLAMATORII ADERENȚIALE ABDOMINALE POSTOPERATORII LA COPII

Eva Gudumac¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med., acad. AȘM, Om Emerit,
Lilia Baranov² – cercet. șt., dr. șt. med.,
Jana Bernic¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Vladimir Radilov¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Nadejda Andronic¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Alexandru Jalbă¹ – conf. univ., dr. șt. med.,

¹Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică,

²Laboratorul de infecții chirurgicale la copii, USMF „Nicolae Testemițanu”,
Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Acad. Natalia Gheorghiu”,
IMSP Institutul Mamei și Copilului
tel. 069317695, lilia13_69@yahoo.it

Rezumat

Rezultatele examenului histologic a pieselor intraoperatorii au pus în evidență o structură polimorfă bine diferențiată care ne indică la prezența unui proces inflamator în diverse stadii clinico-evolutive, prezent chiar și în procesele aderențiale abdominale avansate. Aceasta confirmă rolul major al procesului inflamator ca factor de risc în dezvoltarea procesului aderențial abdominal la copil.

Cuvinte-cheie: examen histologic, proces inflamator, formațiuni aderențiale

**Summary. The value histopathological examination in the diagnosis of the postoperative abdominal adhe-
rents processes in children**

The histological examination results of the intraoperative parts have revealed a well-differentiated polymorphic structure. Which indicates the presence of an inflammatory process in various stages of clinical and evolutionary development. It can also be present in advanced abdominal adherence processes. This confirms the major role of the inflammatory process as a risk factor in the occurrence of abdominal adherence process in children.

Key words: histological examination, inflammatory process, adherence process

Резюме. Значение гистопатологических исследований в диагностике послеоперационных воспалительных спаечных процессов в брюшной полости у детей

Интраоперационные гистологические результаты экспертизы показали, хорошо дифференцированной полиморфной структуры, которая указывает на наличие воспалительного процесса в различных стадиях клинического течения, присутствует даже в развитой формы воспалительных процессов в брюшной полости. Это подтверждает важную роль воспалительного спаечного процесса в качестве фактора риска в процессе развития брюшной приверженности к ребенку.

Ключевые слова: гистологические результаты, воспалительного процесса, спаечного процесса

Introducere. Lucrarea de față are ca scop de a determina raportul dintre leziunile distructiv-inflamatorii și mecanismele regenerativ-reparatorii în procesele inflamatorii aderențiale postoperatorii la copii.

Formarea aderenților intraperitoneale au o prevalență crescută la pacienții chirurgicali și constituie un factor de risc independent pentru creșterea ratei complicațiilor postoperatorii, a duratei de spitalizare, a costurilor, a invalidității etc.

Cauzele dezvoltării unui proces aderențial intra-peritoneal sunt multiple. Studiile recente demonstrează că în formarea aderenților sunt implicate o multitudine de mecanisme proinflamatorii, dar destul de frecvent cu o fiziopatologie incomplet necunoscută.

Identificarea pacienților la acest risc reprezintă un obiectiv pentru elaborarea unei strategii medico-chirurgicale care să contribuie semnificativ la ameliorarea prognosticului postoperator. Cercetările histologice permit, nu numai a stabili caracterul procesului aderențial, dar și de a optimiza diagnosticul biohumoral și imagistic, a tehnicilor chirurgicale.

Material și metode. Examenul histopatologic a fost efectuat pe un lot de 120 pacienți, cu diverse patologii chirurgicale abdominale care au stat la baza dezvoltării proceselor patologice aderențiale intraperitoneale, copii cu vârsta 0-18 ani, spitalizați în Centrul Național Științifico-Practic de chirurgie pediatrică „Natalia Gheorghiu”.

Rezultate și discuții. Biopstatele rezecate pe durata intervențiilor chirurgicale din diverse sectoare ale cavității intraperitoneale au oferit date importante pentru toate etapele evolutive ale proceselor inflamatorii aderențiale, ce exercită presiuni semnificative asupra organismului în creștere, cu manifestări reactive atât locale, cât și generale, sub diverse forme: de hiperemie peritoneală, însoțită de lansarea în circuit a unor mari cantități de substanțe biologice active, care, la rândul lor, duc la o stază vasculară, cu declanșarea ulterioară a tuturor mediatorilor inflamației locale ca rezultat a unei agresiuni de origine diversă, și care, în general, agresează starea generală, funcțiile organelor și sistemelor vitale. La rândul lor, aceste agresiuni sunt însoțite de alterarea funcțiilor regiunii afectate.

Inițial s-au manifestat prin fenomene vasomotorii (hiperemie locală, edem), mai apoi celulare (diapedeză celulară, mobilizarea celulelor locale și metamorfoza lor) și, în final, prin modificări tisulare (proliferarea fibroblastelor - în cazul inflamației proliferative), trecând din cavitatea peritoneală în patul sângelui, unde sunt afectate celulele parenchimatose și receptorii vasculari.

Investigațiile au inclus examenul macro- și microscopic al bolnavilor cu diverse forme de ocluzie intestinală aderențială, peritonită purulentă totală, apendicită acută (catarală, flegmonoasă, perforativ-gangrienoasă), traumatisme ale organelor intraperitoneale etc., materialul biopsic fiind preluat la diverse nivele anatomic-topografice: porțiuni ale intestinului ocluzat; ale mezenterului și epiploonului; enterostomice; apendicele vermiform; ganglioni limfatici intraperitoneali.

Examenul *macroscopic* al procesului inflamator aderențial intraperitoneal a pus în evidență o adeziune a unor suprafețe fiziologic separate una de cealaltă, cu o genază mai rar congenitală, frecvent fiind dobândită (cicatriceală).

Structural anatomic s-au înregistrat 2 tipuri de aderențe: lamele fibroase rezistente (aceste aderențe au un caracter fibros); aderențe membranoase, fără un substrat anatomic veritabil, care transformă spațiul virtual peritoneal, într-un spațiu celular lax, total avascular.

Anatomo-patologic, toate tipurile de aderențe au fost constituite dintr-un ax fibroconjunctiv cu vase capilare dilatate. Din punct de vedere patologic, procesele aderențiale au dezvoltat forme majore de ocluzie intestinală acută, cu sediul în special pe intestinul subțire. Marea majoritate a aderențelor au determinat fenomene ocluzive, ocluzii repetate, care s-au transformat într-o ocluzie acută.

Examenul *microscopic* al materialului biopsat a

releat prezența unui țesut celuloadipos, străbătut de straturi intermediare de țesut conjunctiv, divizat în lobuli celulo-adipoși de diverse dimensiuni, adesea de formă rotundă sau ovală. Spațiile conjunctive dintre lobulii celuloadipoși menționați sunt de grosime variată, constituiți din fibre conjunctive orientate paralel cu un număr însemnat de fibrocite (fig. 1).

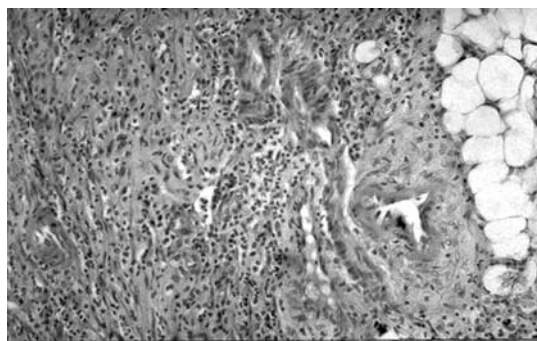


Fig. 1. Celulită infiltrativ-productivă, țesut fibro-celular cu incluziuni de lipocite solitare sau în grupuri. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 10

S-au depistat numeroase câmpuri cu fibre conjunctive tumefiate și omogenizate, amplasate într-o substanță fundamentală omogenizată, cu număr crescut de fibrocite. Vasele sanguine sunt neuniform dilatate și hiperemiate. Țesutul celulo-adipos adiacent zonelor de infiltrație prezintă concentrație sporită a fibroblastelor (infiltrat masiv cu leucocite), ce proliferază din spațiile conjunctive (fig. 2).

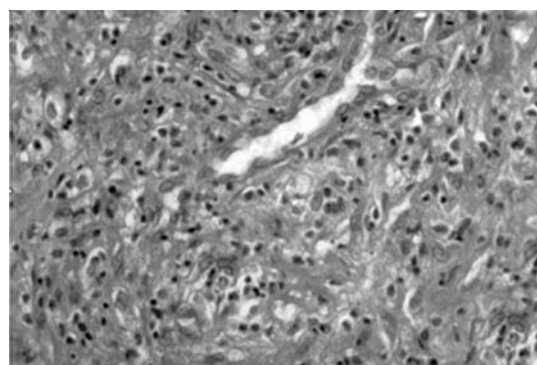


Fig. 2. Țesut de granulație imatur: numeroase capilare preponderent de tip sinuos printre care sunt amplasate limfocite, leucocite, fibroblaste, histiocite, eritrocite solitare și celule gigante de corp străin. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, Obiectiv – 40

Pe parcursul lichidării procesului aderențial ocluziv, fragmentul din intestinul subțire se prezintă cu o rețea vasculară neuniform hiperemiată, mucoasa intactă și submucoasa laxă. Stratul muscular al peretelui intestinal este intact. La el aderă învelișul seros, îngroșat, constituit din fascicule de țesut conjunctiv fibrilar lax, de grosime variabilă.

Pe parcursul unor vase sanguine se observă o îngroșare concentrică a stromei fibrilare, care amintește de niște manșoane constituite din fibre conjunctive tumefiate și omogenizate (fig. 3 și 4). Atrage atenția prezența unor câmpuri mari de infiltrație eritrocitară masivă, care afectează toate straturile peretelui intestinal.

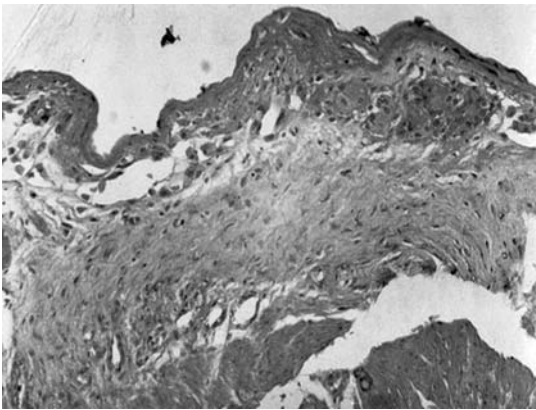


Fig. 3. Periviscerită ușoară difuză cu hialinoză și modificări secundare sub formă de intumescență mucoidă și edem seros. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 20

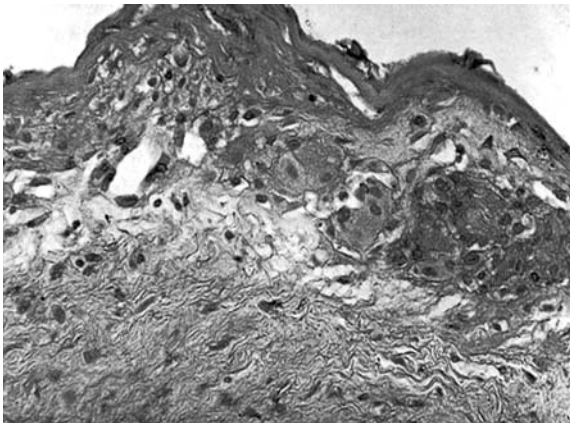


Fig. 4. Modificări secundare distrofice și reactive în periviscerita difuză sclerozantă: intumescența mucoidă a fibrelor de collagen, infiltrația celulară a seroasei. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 40

Analizând rezultatele obținute referitor la starea segmentului intestinului subțire, modificările inflamatorii grave ale peritoneului și organelor intraperitoneale, nivelul crescut de sensibilizare a organismului, pentru stabilirea gradului procesului inflamator, am efectuat un studiu mai aprofundat al bioptatelor procesului aderențial intraperitoneal, excerptate la aceleași nivele anatomo-patologice, precum și al leziunilor neuronilor plexului Auerbach.

Astfel examenul modificărilor morfologice a pus în evidență că, la majoritatea pacienților diagnosticați primar cu ocluzie intestinală aderențială și supuși intervențiilor chirurgicale, în perioada postope-

ratorie s-au înregistrat procese inflamatorii ocluziv aderențiale intraperitoneale. Intraoperator au fost secționare bioptate de țesut aderențial. La examenul histologic, materialul respectiv era alcătuit din țesut conjunctiv fibrilar dens, omogenizat, slab dotat cu vase sanguine, la care aderă fragmente de țesut muscular striat cu stromă laxă și cu fibre musculare tumefiate și lipsite, la rândul lor, de striația transversală a sarcoplasmei. Țesutul conjunctiv fibros incluzând infiltrate sferocelulare, constituite din limfocite. Concomitent, se remarcă o proliferare a fibroblastelor, cu apariția unor fibre conjunctive și a fibrocitelor, iar țesutul conjunctiv perivascular e mult mai lax, rarefiat și parțial vacuolizat, devenind eozinofil (fig. 5 și 6).

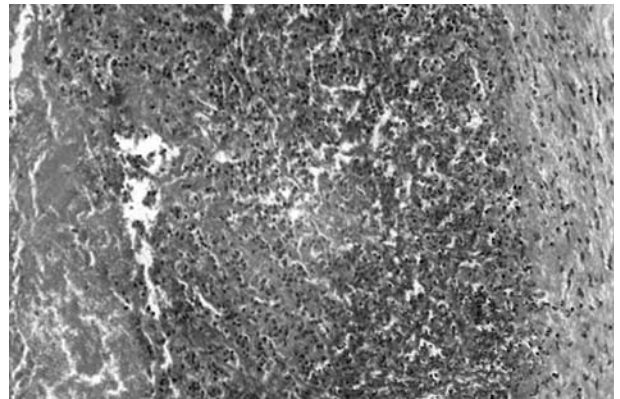


Fig. 5. Proces distructiv supurativ-fibrinos în focar în aderență fibroasă, prezența unui infiltrat limfo-leucocitar cu distrofie, necroză și detritus nuclear. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 20

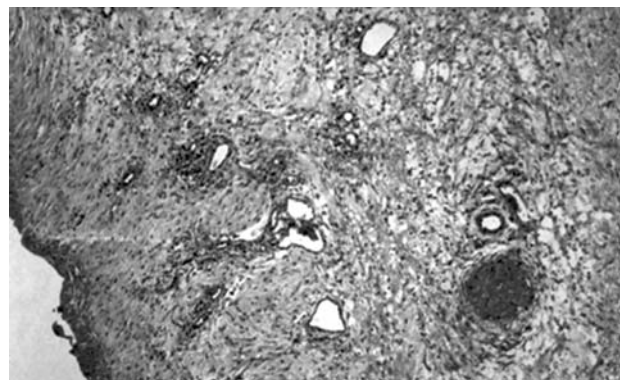


Fig. 6. Aderență fibroasă cu edem și degenerescență hidropică, edem seros difuz preponderent în zonele adiacente vaselor de tip venos cu hiperemie și tromb eritrocitar. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 10

Substanța fundamentală e edemaciată și bazofilă. În unele zone au fost înregistrate și insulițe de fibroblaste succulente ce sporesc celularitatea țesutului (fig. 7 și 8).



Fig. 7. Aderență fibroasă cu extravazarea eritrocitelor și exsudarea fibrinei, exsudat fibrinos pe suprafața aderenței. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 10

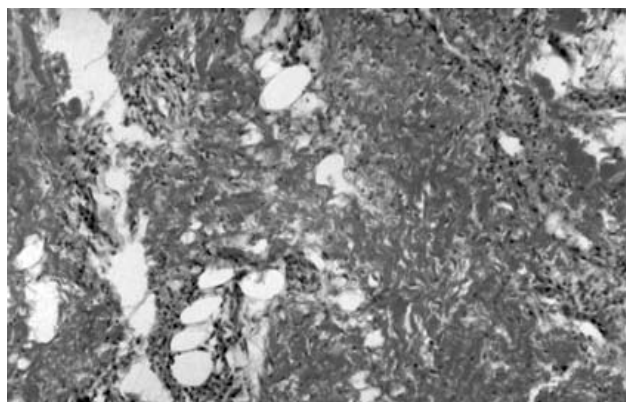


Fig. 10. Aderență fibroasă stratificată, fibrele conjunctive tumefiate, omogenizate și neuniform hialinizate. Colorație van Gieson. Ocular – 10, obiectiv – 20

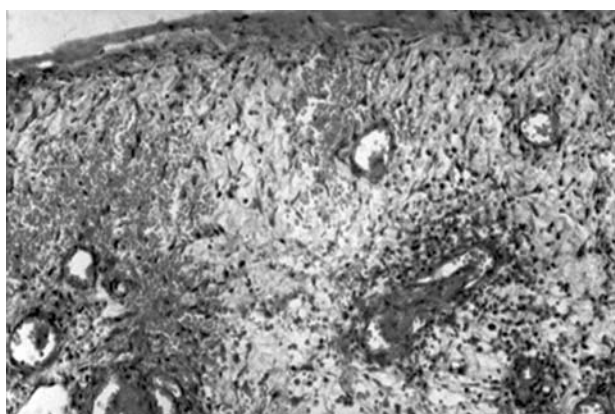


Fig. 8. Aderență fibroasă cu hemoragii macrofocale și exsudarea fibrinei pe suprafață, edem seros. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 20

Au fost prezente și fascicule neurovasculare, trunchiurile neurale cu omogenizarea fibrelor nervoase și picnoza nucleară, însoțite de o rețea vasculară de tip venos în țesutul conjunctiv fibrilar hialinizat (fig. 11 și 12).

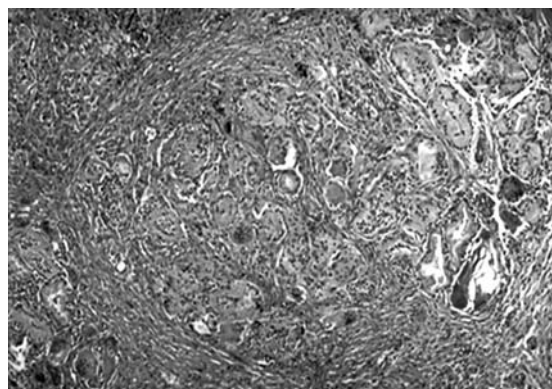


Fig. 11. Proces granulomatos de corp străin cu evoluție în scleroză, incluziuni eterogene de celule vegetale înglobate în țesut conjunctiv fibrilar și fibrocelular cu prezența conglomeratelor de celule gigante polinucleate de corpi străini. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 20

De asemenea, au fost înregistrate și celule gigante polinucleate de corp străin (fig. 9 și 10) circumscrise și invadate de un infiltrat discret sferocelular, constituit din limfocite și histiocite, incorporate în țesut conjunctiv fibrilar parțial omogenizat, însoțit de o proliferare a fibroblastelor.

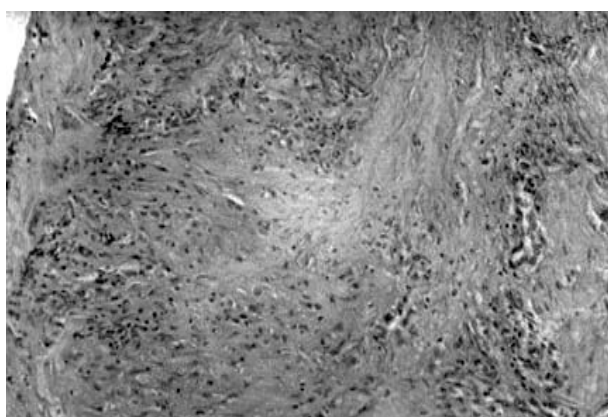


Fig. 9. Periviscerită sclerosivă cu intumescență mucoidă și exsudarea fibrinei, îngroșarea tunicii seroase. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 10

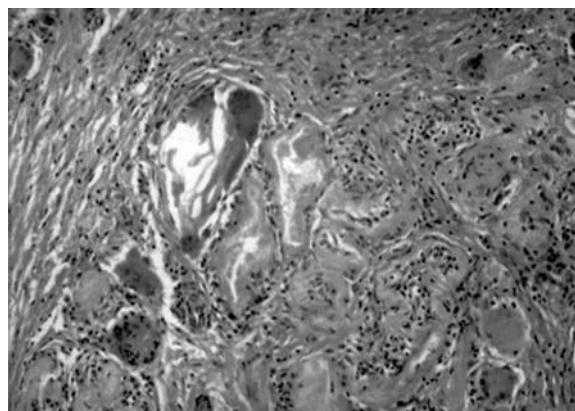


Fig. 12. Proces inflamator granulomatos de corp străin cu evoluție în scleroză. Conglomerate de celule gigante polinucleate de corpi străini și de vase sanguine cu pereții îngroșați și hialinizați. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 20

În cazurile de peritonită, examenul histopatologic ne confirmă absența învelișului mezotelial al peritoneului, cel din urmă fiind cu modificări distructive și cu o reactivitate sporită în fază sclerozantă (fig. 13 și 14). Intumescența mucoidă a fibrelor colagenice cu dezintegrarea lor. Acumulări de macrofagi histiocitari, limfocite și plasmocite.

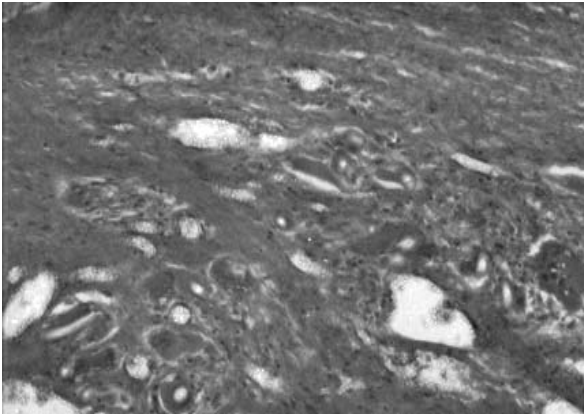


Fig. 13. Aderență fibroasă hialinizată cu incluziuni de material de sutură supus organizării și încapsulării. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 20

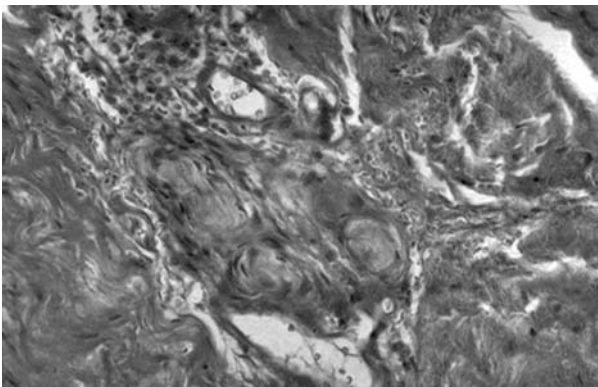


Fig. 14. Fascicul neurovascular în aderență fibroasă hialinizată, trunchiuri neurale cu omogenizarea fibrelor nervoase și picnoza nucleară. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 40

Exudarea fibrinei pe suprafața seroasei, cu amestec de mezoteliocite necrotizate, prezența infiltratelor limfo-leucocitare cu distrofie, necroză și detritus nuclear (fig. 15 și 16), edem seros difuz preponderent în zonele adiacente vaselor de tip venos, exsudat fibrinos, cu ectaziere și tromboza unor vase de tip venos în rețeaua vasculară cu extravazarea eritrocitelor, rețeaua vasculară cu vase sanguine hiperemiate de divers calibru secundate de trombi cu evoluție în hemoragii (fig. 17) sunt alte trăsături ale proceselor aderențiale.

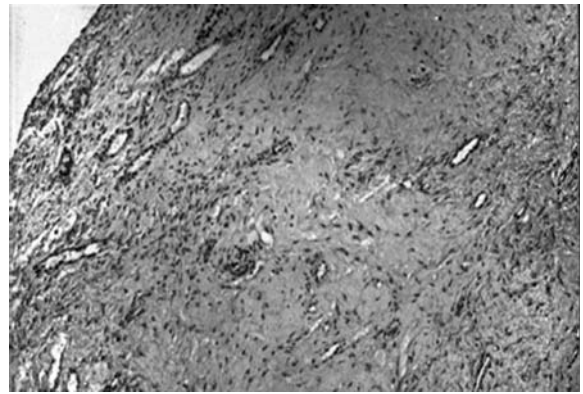


Fig. 15. Aderență fibroasă slab hialinizată cu modificări degenerative secundare, substanța fundamentală e edemaciată și bazofilă. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 10

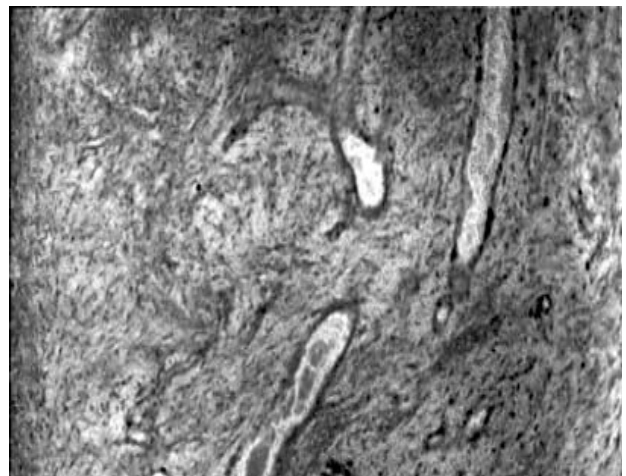


Fig. 16. Aderență fibroasă, constituită din țesut de granulație maturizat cu neoformarea activă a fibrelor de collagen. Colorație van Gieson. Ocular – 10, obiectiv – 10



Fig. 17. Aderență fibroasă în consecința maturizării țesutului de granulație, în zonele cu predominarea țesutului conjunctiv fibrilar și a fibroblastelor sunt bine evidențiate fibre de collagen dispuse în fascicule de diversă grosime. Colorație van Gieson. Ocular – 10, obiectiv – 20

Pe numeroase suprafețe s-a observat un strat relativ gros de fibrină cu mezoteliocite descumate, dis-

trofia și ratatinarea ganglionilor nervoși ai plexului Auerbach (fig. 18).

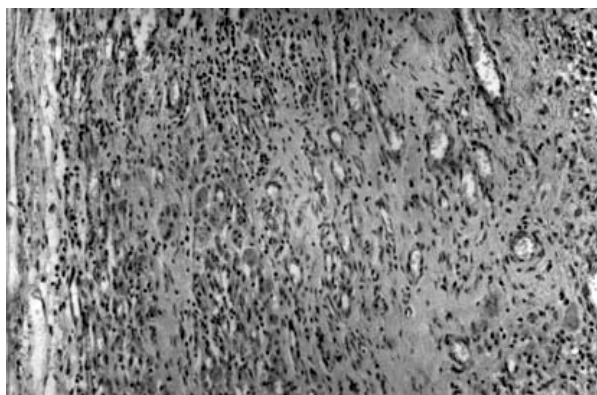


Fig. 18. Aderență fibrocelulară recentă constituită din țesut de granulație în curs de maturizare, bogat în elemente celulare și vase sanguine de diferit calibru. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 20

În cazurile cu forme grave, toxice, de peritonite predomină inflamația fibrino-purulentă cu component necrotic pronunțat, tulburări microcirculatorii grave, în exsudatul inflamator predominând neutrofilele dezintegrate. Un interes deosebit de important prezintă starea mucoasei intestinului subțire; tunica e considerabil fibrozată și hialinizată, constituită din fibre colagene groase, cu invadarea stratului muscular exterior, succedate de atrofia totală a fibrelor musculare,

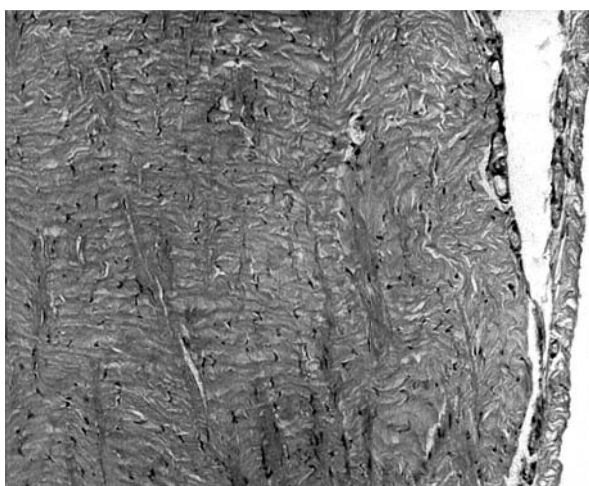


Fig. 19. Aderență fibroasă hialinizată, țesut conjunctiv fibros dens ordonat hialinizat și vase solitare de calibru mic, subcongestionate. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 20

absența totală a rețelei neurale Auerbach în aceste segmente (fig. 19), fibrele de collagen neuniform ondulate sau amplasate compact și deseori penetrează stratul muscular pe diferite arii. În bioplatele segmentelor terminale ale enterostomelor s-au depistat infiltrate inflamatorii cronice, predominând incluziuni eterogene de celule vegetale înglobate în țesutul conjunctiv fibrilar și fibrocelular (fig. 20), cu prezen-

ța conglomeratelor de celule gigante polinucleate de corpi străini și de vase sanguine cu pereții îngroșați și hialinizați.

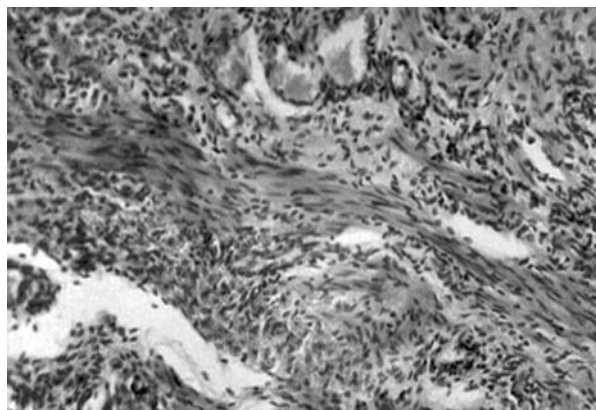


Fig. 20. Aderență fibrocelulară în consecința inflamației granulomatoase de corp străin, infiltrație cu macrofagi și celule gigante polinucleate. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 20

Rețeaua vasculară e insuficientă, cu un grad redus de replețiune sanguină (fig. 21).

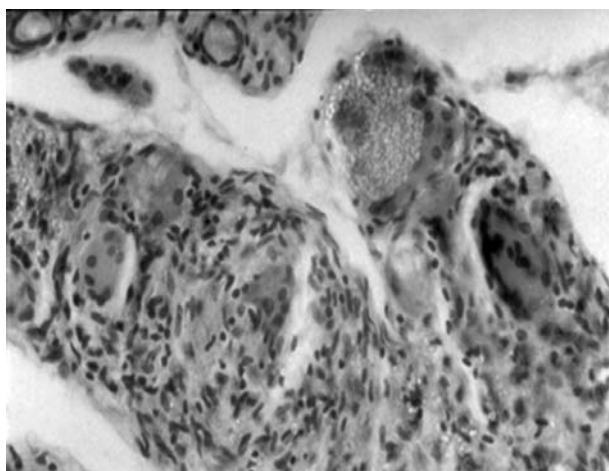


Fig. 21. Granulom de corp străin în aderență fibroasă, incluziuni de corp străin de origine uleioasă înglobate în celule gigante polinucleate. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular – 10, obiectiv – 40

În unele cazuri, au fost depistate focare infiltrativ-inflamatorii abdominale, histologic, bioplatele fiind constituite dintr-un complex de țesut conjunctiv lax, cu un număr divers de fibrocite și fibroblaste succulente, străbătut de vase sanguine neuniform hipermiate. La fel unele fibre, sunt amplasate în formă de cordoane fibrilare de diversă grosime cu o proliferare a fibroblastelor și pericitelor în jurul vaselor. Merită atenție prezența incluziunilor heterogene amorfe de nuanță gri ce sunt invadate de macrofagi și celule gigante polinucleate cu înglobarea lor.

Putem conchide că procesele, explorările histopatologice sunt metode moderne de investigații care

aduc maximum de informații despre procesele aderențiale intraperitoneale.

Rezultatele cercetărilor morfologice ne demonstrează că modificările date corelează cu evoluția și gravitatea clinică a afecțiunii de bază. Dinamica și consecințele procesului inflamator aderențial intraperitoneal depind de raportul dintre leziunile distructiv-inflamatorii și mecanismele regenerativ-reparatorii, ce se petrec pe fundalul fragil al sistemelor integrative ale organismului în creștere. Astfel examinările morfologice sunt oportune și oferă informații prețioase pentru optimizarea diagnosticului, tacticii medico-chirurgicale de lichidare a proceselor inflamatorii aderențiale intraperitoneale și profilaxia lor.

Concluzii

1. Investigațiile histologice au permis evaluarea stadiului clinic-evolutiv, sediul, veferitatea complicațiilor, virulența florei microbiene.

2. Prezența sporită a mediatorilor inflamației postoperator ne indică la actualizarea procesului inflamator și rolul inflamației ca unul din factorii de risc în dezvoltarea proceselor aderențiale intraperitoneale.

Bibliografie

1. Ș. A. Buțureanu, T. A. S. Buțureanu. Patofiziologia proceselor adezive. p. 293-298, Jurnal Chirurgia Vol.9, N3, mai-iunie 2014.
2. L. Solomon, R. Dhandapani, R. Brown. Low documentation of postoperative adhesions on consent forms for laparotomy J. Perioper pract. 2010, 20(4); 148-150.
3. C. Brochhausen, V.H. Schmitt, C. N. Planck, T.K. Rajab, D. Hollemann, C. Tapprich. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. J. Gastrointestinal. 2012; 16(6); 1256-74.

DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ÎN TUMORILE MEDIASTINALE LA COPIL

**Eva Gudumac – prof. univ., dr. hab. șt. med., acad. AȘM, Om Emerit,
Irina Livșiț – doctorand,**

**IMSP Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică
„Academician Natalia Gheorghiu”
tel. 069018651, lisa81@mail.ru**

Rezumat

Autorii prezintă două cazuri clinice privind dificultățile de diagnostic al tumorilor mediastinale la copil, care în evoluția lor pot îmbrăca, practic, orice tablou clinic acut sau cronic, diagnosticul rămânând în mod esențial în atribuția anatomopatologului cărui îi revine sarcina de a face diagnosticul pozitiv.

Cuvinte-cheie: tumori, mediastin, copil

Summary. Difficulties in the diagnosis of mediastinal tumors in children

The authors present two clinical cases considering difficulties in the diagnosis of mediastinum tumors in children, which in its development can take practically any clinical picture of acute or chronic disease, the diagnosis remaining essentially the task of the pathologist whose responsibility is to make a positive diagnosis.

Key words: tumor, mediastinum, child

Резюме. Трудности диагностики опухолей средостения у детей

Авторы представляют два клинических случая демонстрирующих трудности в диагностике опухолей средостения у детей, которые в своём развитии могут принимать клиническую картину практически любого острого или хронического заболевания, окончательный диагноз остаётся, по существу, задачей патологоанатома, в обязанности которого входит выставление окончательный диагноз.

Ключевые слова: опухоль, средостение, ребёнок

Introducere. Tumorile organelor cutiei toracice sunt în general tumori cu incidență rară, întâlnire în literatura cu incidență de 2,3% din toate tumorile la copii. Mai frecvent sunt reprezentate de tumorile mediastinale. Formațiunile tumorale mediastinale sunt

reprezentate de tumori și chisturi ce se dezvoltă din țesuturi embrionare proprii spațiului mediastinal sau din țesuturi aberante, deplasate în mediastin în rezultatul unor dereglări embriogenetice. Tabloul clinic și radiologic al formațiunilor patologice în proiecția

mediastinului determină erori în diagnosticul preoperator. În acest context prezentăm două cazuri clinice, copiii care s-au aflat la tratament în clinica Științifico-Practică de chirurgie pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu”.

Caz clinic nr. 1. Copilul Z., în vârstă de 4 ani, sex masculin a fost evaluat ambulator de medicul de familie pe o perioadă de 14 zile pentru pneumonie pe dreapta.

Din anamneză reținem că cu 2 zile înainte de internare în IMȘIC, Centrul Științifico-Practic de chirurgie pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu” copilul a căzut de la o înălțime de cca 1,6 m și ca urmare la copil au apărut șchiopătarea, dureri în membrul inferior pe dreapta. Diagnosticul de trimitere în clinica noastră de chirurgie pediatrică a fost pneumonie abcedantă pe dreapta.

Examenul clinic la internare pune în evidență starea generală a copilului gravă, acuză dureri în genunchiul drept și torace, șchiopătare, paraplezie a membrului inferior pe dreapta.

Hemoleucograma: Hemoglobină - 116g/l; eritrocite - $3,6 \times 10^{12}/l$; hematocritul - 0,34; leucocite - $10,4 \times 10^9/l$; nesegmentate - 12%; segmentate - 33%; eozinofile - 2%; limfocite - 50%; monocite - 3%; VSH - 10 mm/oră. Deci fără careva devieri de la normă, în afară de o anemie moderată.

Radiografia toracelui în două incidente ne arată o formațiune tumorală localizată în proiecția mediastinului inferior-posterior pe dreapta (Fig. 1).



Fig. 1. Radiografia toracelui Pacientul Z. (preoperator)

Scintigrafia pulmonară pune în evidență modificări ușoare circulatorii - micșorarea circulației sanguine în plămânil pe stânga. Difuzarea preparatului radiofarmaceuticului în plămânil stâng neomogenă, micșorarea difuză a perfuziei sanguine în plămânil stâng cu sectoare de acumulare a preparatului radiofarmaceutic parțial pe toate ariile (Fig. 2).

Tomografia computerizată a toracelui. Grilajul

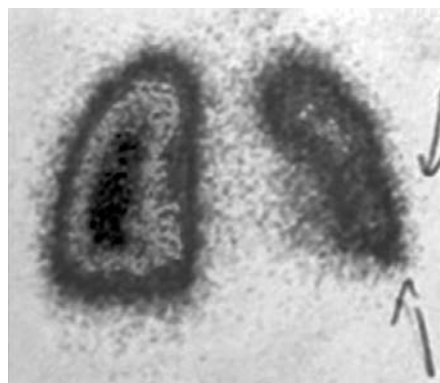


Fig. 2. Scintigrafia pulmonară Pacientului Z.

costal este simetric, intact. Coloana vertebrală dorsală conține modificări osteosclerotice, în special, în corpul vertebral Th8 afectând-o total și punctiform în Th6. În proiecția paravertebrală pe dreapta, la nivelul vertebrelor Th5-Th10 se determină o formațiune tumorală de formă ovală contur regulat cu dimensiunile 57,5x45,3x76,2 mm, structura neomogenă hiperdensă, conține insule hemoragice în interior și precursori de calcificări, densitatea 36-48UH. Totodată se determină îngroșarea rădăcinelor la nivelul vertebrelor Th8-Th9 bilateral, mai exprimat pe dreapta, prezintă invazia în canalul osos spinal, unde se vizualizează o formațiune cu dimensiunile de 29x10,6x11,4 mm, care comprimă sacul dural și cordonul medular cu instalarea unei stenoze critice. Se determină mărirea ganglionilor limfatici parahilari superior și inferior până la 12 mm, paravertebrali până la 8-9 mm, axilari până la 8,5-9,5 mm.

În jurul formațiunii tumorale prezent lichid liber și atelectazia lobului inferior pe dreapta. Traiectul bronhopulmonar a lobului inferior pe dreapta comprimat iar structurile anatomice îngustate.

Concluzie: Formațiune tumorală mediastinală paravertebrală cu invazia canalului spinal. Metastaze în ganglionii limfatici regionali și a corpurilor vertebrale Th6 și Th8. Nu se exclude neuroblastom mediastinal (Fig. 3).

După o prealabilă și extrem de susținută pregătire preoperatorie, cu vize multiple, dar în special a anemiei secundare, s-a reieșit o reabilitare biologică la limită și s-a intervenit chirurgical cu risc anestezico-chirurgical maxim. S-a practicat toracotomia prin abord latero-posterior pe dreapta. La deschiderea cavității hemitoracelui a fost depistată o tumoră voluminoasă cu contur neregulat, de formă ovală, aderată intim la coloana vertebrală și vertebrele costale cu dimensiunile de 15x14 cm, acoperită cu capsula surie. La secțiune tumora de consistența „carne de pește” cu zone de descompunere. A fost stabilită și atelectazia lobului inferior pe dreapta și lichid liber intrapleural pe dreapta în volum de 900 ml. S-a practicat

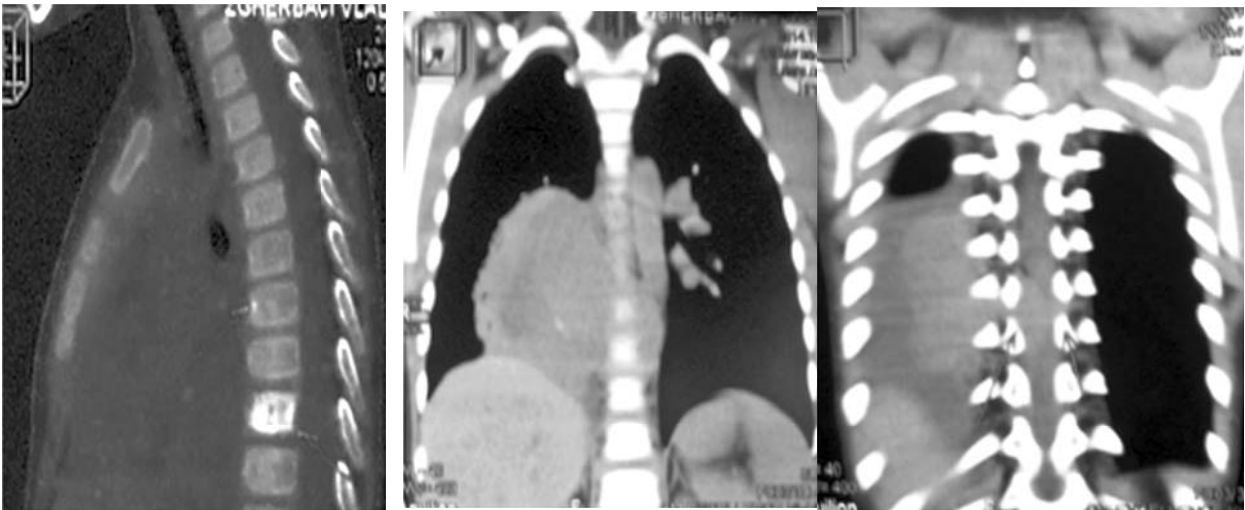


Fig. 3. Tomografia computerizată a cutiei toracice a Pacientului Z.

înlăturarea totală a tumorii intratoracice cu instalarea microtoracotomiei pe dreapta cu un tub de cauciuc intrapleural care a fost conectat la sistema Bülau (Fig. 4).

Diagnosticul histopatologic ne precizează o tumoră malignă cu celule mici - Sarcomul Ewing (5441/22042).

Evoluția postoperatorie a fost satisfăcătoare, iar controlul radiologic (Fig. 5) la a 3-ea zi postoperator atestă plămâni funcționali și lipsa tumorii, pe când obiectiv la copil mai persista paraplegia inferioară moderată.

La a 10-a zi postoperator copilul a fost transferat pentru tratament adjuvant la Institutul Oncologic, secția oncopediatrie.

După a 3-ea cură de polichimioterapie la copil s-a restabilit mersul.

Caz clinic nr. 2. Pacientul B., în vârstă de 3 ani, a fost internat în Centrul Național Științifico-Practic de chirurgie pediatrică „Acad. N. Gheorghiu” IMȘIC cu diagnosticul de formațiune tumorală mediastinală.

Din spusele mamei, copilul este bolnav de cca o lună, când ocazional a vizualizat o formațiune în regiunea superioară a hemitoracelui pe stânga.

La internare în Centrul Științifico-Practic de chirurgie pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu” starea generală a copilului a fost de gravitate medie. În regiunea superioară a hemitoracelui pe stânga se determină o formațiune tumorală cu dimensiunile de 8,0x6,7 cm, de consistență elastică, nedureroasă, dar și cu o zonă de 4,0x3,5 cm de heperemie.

Tomografia computerizată a toracelui ne indică la o deformare a peretelui toracic anterior cu bombarea în regiunea hemitoracelui pe stânga. În regiunea superioară și medie a mediastinului anterior, mai anterior și spre stânga de timus și crosa aortei cu extindere între vertebrele I și II ale cutiei toracice prezintă o formațiune tumorală în formă de „clipsidra” cu contur clar, cu structura omogenă, cu dimensiunile de 4,3x3,9x4,5 cm. Structurile osoase adiacente fără schimbări distructive. Arborile bronșic permiabil. Schimbări în focare sau infiltrative în plămâni nu se determină.

Concluzie: Tumora mediastinului anterior-superior (Timora? Adenoma, hemangioma, limfoma timusului? Chist?) (Fig. 6).

Scintigrafia pulmonară ne indică la o micșorare

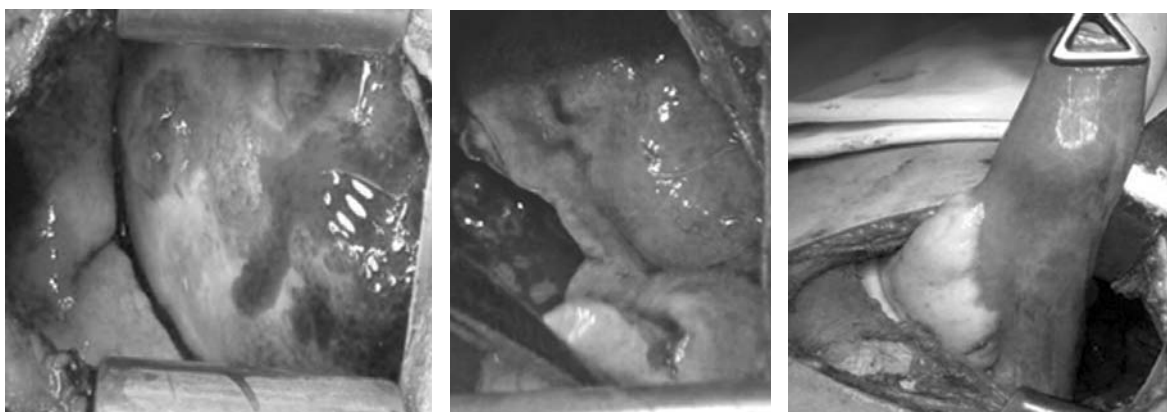


Fig. 4. Tablou intraoperator a Pacientului Z.



Fig. 5. Radiografia toracelui Pacientului Z. (postoperator)



Fig. 6. Tomografia computerizată Pacientului B.

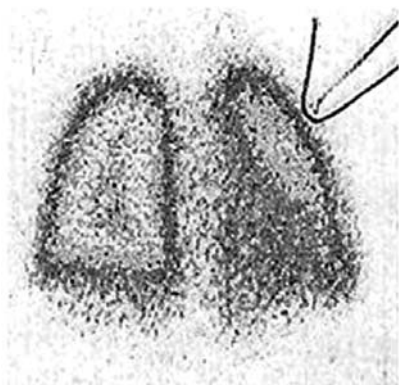


Fig. 7. Scintigrafia pulmonară Pacientului B.



Fig. 8. Tablou Intraoperator Pacientului B. (postoperator)



Fig. 9. Radiografia toracelui Pacientului B.

ușoară a fluxului sangvin în segmentele anterioare a plămânului stâng. (Fig. 7).

După o pregătire preoperatorie, copilul a fost supus intervenției chirurgicale sub anestezie orotraheală. A fost efectuată o incizie liniară de asupra formațiunii tumorale cu înlăturarea țesutului patologic de consistența „carne de pește” cu zone de necroză. (Fig. 8).

Examenul histopatologic a pus în evidență multiple abcese și țesut de granulați cu elemente de inflamație specifică – caracteristice pentru tuberculoză.

Radiografia cutiei toracice efectuată la a 6 zi postoperator – plămâni și cordul fără modificări patologice (Fig. 9).

La a 8-a zi postoperator cu diagnosticul TBC a ganglionilor limfatici toracici cu cicatrizarea primară a plăgii copilul a fost transferat la Institutul de Ftiziatrie pentru tratament specializat.

Discuții. 1. Tumora Ewing rămâne una din cele mai agresive tumori maligne, care afectează oasele și țesuturile moi adiacente. Deține o incidență de 10-15% din totalul tumorilor maligne osoase. Raportul între băieți și fete este 1,5:1. În 64-91% din cazuri se depistează la vârsta de 10 și 20 ani. În 14-50% din cazuri metastazele sunt prezente deja la momentul dia-

gnosticării. Preponderent metastazarea are loc pe cale hematogenă, pe când metastazarea pe cale limfogenă face prognosticul pentru supraviețuire negativ. Statisticile arată că supraviețuirea în prezența metastazelor constituie 70%.

2. TBC poate surveni la orice vârstă. În marea majoritate a cazurilor tuberculoza apare la copil la scurt timp după prima infecție (2 - 8 săptămâni). Cei mai sensibili față de tuberculoză sunt copiii în vârstă până la 3 ani, în special, în primul an de viață. Prima infecție de TBC la copil evoluează de cele mai multe ori neobservată, deoarece manifestările clinice sunt fruste și nespecifice. Este demonstrat că aproximativ 10% din copiii infectați cu TBC pot dezvolta boala. În 20,0% din cazuri debutul bolii evaluează sub o „mască”, ce atenuează simptomologia tuberculozei.

La momentul actual $\frac{2}{3}$ din cazurile noi de TBC sunt formele extrapulmonare. TBC ganglionilor limfatici ai toracelui este una din formele extra pulmonare și deseori se depistează la vârsta sub 5 ani. Cel mai frecvent se înregistrează tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici (91%).

Concluzii:

1. Tumorile toracelui rămân tumori cu incidență rară, dar cu potențial marcat de recidivă. Uneori este

posibil ca exprimarea clinică să îmbrăce tabloul unei pneumonii, situație cu care noi ne-am confruntat în observație № 1.

2. Diagnosticul formațiunilor tumorale intratoracice este foarte dificil în special în stadiile precoce, deoarece evoluează asimptomatic sau nespecific.

3. O anamneză atentă, datele clinice, imagistice standard (USG, radiografia, scintigrafia osoasă, TC sau RMN) pot depista procesele tumorale, dar deseori nu pot specifica geneza procesului tumoral, iar evoluția îndelungată este datorată clinicii mascate.

4. Aceste tumori atât prin volumul lor, și caracterul infiltrativ pun probleme delicate chirurgului, iar rezolvarea lor operatorie poate să fie dintre cele mai dificile.

5. Diagnosticul final, cel diferențial și cel pozitiv aparțin în exclusivitate examenului histopatologic

și ca obiectiv diferențierea de alte procese tumorale benigne sau maligne, sau cu caracter inflamator.

Bibliografie

1. Ашкрафт К. У., Холдер Т.М. Детская хирургия, С-П, 1999, с.385.
2. Бондарь И.В. Клинические проявления и диагностика опухолей средостения в детском возрасте // Вестник Российской Академии медицинских наук, 2000, №6.
3. Дурнов Л.А. Детская онкология, М., 1997, с.608.
4. Кулева С.А. Злокачественные новообразования у детей// Вестник хирургии, 2003, №2.
5. Рачинского С.В. Бронхолегочный туберкулез у детей раннего возраста, М., 1970.
6. Кессель М. М. Хирургическое лечение туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей и подростков: диссертация, М, 2009.

HIDATIDOZA MULTIPLĂ – PREZENTARE DE CAZ CLINIC

**Eva Gudumac – prof. univ., dr. hab. șt. med., acad. AŞM, Om Emerit,
Irina Livșiț – doctorand,**

**IMSP Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică
„Academician Natalia Gheorghiu”
tel. 069018651, lisa81@mail.ru**

Rezumat

Datorită îmbunătățirilor diagnosticului și tratamentului pentru hidatidoze, ne confruntăm în prezența cu un pacient care dezvoltă în timp mai multe chiste hidatice în diverse organe. Diagnosticul corect și precoce, prin monitorizarea în dinamică a pacientului, clinic, biologic, imagistic, a permis rezolvarea favorabilă a cazului.

Cuvinte-cheie: hidatidoza, copil

Summary. Multiple echinococcosis - clinical cases

The authors present a clinical case of a patient with multiple echinococcosis in various organs revealed through improved methods of diagnosis and treatment of echinococcosis. Correct and timely diagnosis by dynamic observation of the patient, clinical manifestations, visual inspections led to a favorable result.

Key words: echinococcosis, child

Резюме. Множественный эхинококкоз - клинический случай

Авторы представляют клиническим случаем пациента с множественным эхинококкозом в различных органах, выявленных благодаря улучшению методов диагностики и лечения эхинококкоза. Правильный и своевременно поставленный диагноз при помощи динамического наблюдения за пациентом, клиническими проявлениями, данными визуальных обследований привело к благоприятному исходу.

Ключевые слова: эхинококкоз, ребёнок

Introducere. Chisiturile hidatice multiple sunt definite ca prezența concomitentă sau succesivă a hidatidozei într-un singur sau în mai multe organe, având o frecvență de 10-20%. Chistele multiple ge-

nerează tulburări, destrugând rețeaua vasculo-biliară, parenchimul pulmonar, hepatic, lienal etc. Statisticile arată că numărul cazurilor de chisturi hidatice multiple și cu localizări pluriviscerale în ultimii ani sunt

într-o creștere lentă. Hidatidoza prin dezvoltarea sa la nivelul unui organ în special ficat – organ cheie în calea tuturor metabolismelor, îmbracă deseori o malignizare evolutivă reprezentând un pericol grav pentru sănătatea copilului. Complicațiile multiple ce intervin în evoluția acestei maladii parazitare, morbiditatea mare cu toată complexitatea ei până în prezent nu și-a găsit încă o rezolvare definitivă. Cercetările recente relevă că 50-80% din totalitatea chisturilor hidatice la copil sunt localizate în ficat. Localizarea extrahepatică (20%) este preponderent pulmonară, foarte rar fiind întâlnite formele renale, splenice, cardiace, suprarenaliene, intraabdominale, cerebrale, retrooculare, musculare etc. Echinococoza pluriviscerală este definită ca prezența concomitentă sau succesivă a chistului hidatic în mai mult de un organ. Numărul cazurilor de chisturi hidatice multiple și cu localizări pluriviscerale a crescut în ultimii ani și constituie până la 30% din cazuri. Fiind localizate intrapulmonar și abdominal inițial vor fi tratate chirurgical cele pulmonare pentru a preveni deschiderea lor în arborile traheo-bronșic. Ruptura chisturilor hidatice voluminoase conduc nu numai la difuzarea conținutului chistului rupt în cavitatea peritoneală, pleurală, dar și la declanșarea unui tablou dramatic, care pe lângă semnale peritoneale sau pleurale, însumează uneori și șocul anafilactic, punând serioase probleme de diagnostic și tratament.

Prezentarea cazului. Pacienta C. (f. m. Nr. 2-6276), adolescentă, în vârstă de 14 de ani, se prezintă de urgență și este internată în Centrul Național Științifico-Practic de chirurgie pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu”, IMȘC datorită unei pleurezii pe dreapta cu diagnostic de trimitere pneumonie distructivă pe dreapta. La internare pacienta acuza la toracoalgii, dispnee de efort, tuse, semne concludente de endotoxicoză gradul II-III.

Din anamneză este cunoscut că, cu 10 luni în urmă la copil a fost depistată o formațiune chistică în proiecția ovarului drept fiind efectuată puncția tran-

scutanată cu aspirația conținutului chistului, dar fără a fi investigată multilateral.

La internare în clinica noastră reținem că se consideră bolnavă aproximativ 14 zile, când au apărut tuse chinuitoare, iar cu 5 zile înainte de internare s-au asociat vome repetate cu un lichid în cantitate mare, cu miros fetid, iar peste 2 zile a devenit febrilă.

La internare în clinica de chirurgie pediatrică pacienta prezintă stare generală gravă. Examenul fizic obiectiv decelează un abdomen asimetric cu o bombare ușoară în regiunea suprapubiană cu extindere spre stânga. La palparea abdomenului se găsește o formațiune tumorală dur-elastică, slab mobilă cu dimensiunile 8x9 cm, fără defans muscular, dar cu o mică sensibilitate. Tot examenul clinic se găsește o insuficiență respiratorie gradul II-III.

Probele biologice au fost: Grupa de sânge O(I), Rh-factor pozitiv. Hemoleucograma: hemoglobină – 140 g/l; eritrocite – 4,4; hematocritul – 0,42; leucocite – 6,6; nesegmetate – 6, segmentate – 52; eozinofile – 6; limfocite – 32; monocite – 4; VSH – 20; proteina totală – 60 g/l; ureea – 4,4; creatinina – 0,057; bilirubină – 4,8-0-4,8; glucoză – 19; K – 4,70; Na – 140,2; ALT – 19; AST – 26; protrombina – 100; fibrinogenul – 5,33.

Examenul radiologic al toracelui a evidențiat plămânul stâng bine aerat, în proiecția lobului mediu al plămânului pe dreapta se determină două formațiuni chistice cu dimensiunile 100x75 mm și 50x50 mm cu nivele lichidiene orizontale. Pe pleura costală pe dreapta depuneri fibrinoase, sinusul opacifiat, cu un proces aderențial pleuro-diafragmal (*Fig. 1*).

Ecografia abdominală - ficatul lobul drept 100 cm., lobul stâng 53n mm., contur regulat, parenchimul omogen, ecogenitatea medie. V. portă 5 mm., viza biliară se depistează, pancreasul 15x16x16 mm, contur regulat, parenchimul omogen, ecogenitatea medie, splina 84 mm, parenchim omogen, rinichiul drept 100x39 mm, rinichiul stâng 100x38 mm, parenchim D=S=10.



Fig. 1. Pacienta C.- radiografia toracică

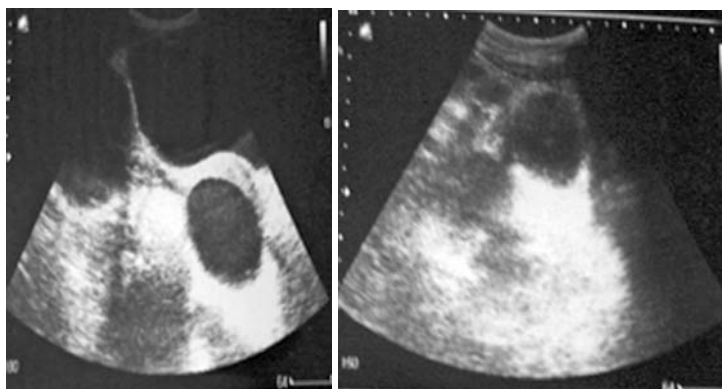


Fig. 2. Pacientul C. - ecografia abdominală

Uterul cu dimensiunile 40x29x39 mm, comprimat. În proiecția ovarului drept se vizualizează o formațiune lichidiană 88x79 mm și altă de 81x69 mm. (Fig. 2). În proiecția ovarului stâng sunt prezente încă două formațiuni lichidiene cu dimensiunile 54x52 mm și 52x62 mm. În cavitatea pleurală pe dreapta se determină lichid liber până la 22 mm.

Concluzia ecografică: Pleurezie pe dreapta. Formațiuni chistice pulmonare și intraabdominale (chisturi hidatice?).

Consiliul preanestezic stabilește o reechilibrare hidroelectrolitică, acido-bazică, metabolică, antibioticoterapie, terapia simptomatică intensivă și efectuarea intervenției chirurgicale în anestezie generală cu intubație oro-traheală. De asemenea, se hotărăște instituirea antibioticoterapiei și imediat postoperatorie. Se practică toracotomia latero-posterioară pe dreapta în spațiul intercostal VI. Se desectă minuțios straturile peretelui toracelui și deschide cavitatea pleurală. La revizie a fost evidențiat un chist hidatic al plămânului drept cu dimensiunile de 16x18 mm., rupt atât în bronh, cât și în cavitatea pleurală. S-a efectuat evacuarea conținutului restant al chistului, rezecția peretelui chistului cu capitonajul cavității restante. Lobul inferior al plămânului drept cu modificări trofice. Lavajul cavității pleurale cu Sol. Acid Aminocapronic – 200 ml. Microtoracotomie pe dreapta cu instalarea tubului intercostal conectat la sistema Bulau. Suturarea plăgii în planuri anatomice. Pansament aseptice.

Postoperator se continuă antibioticoterapia, tratamentul antalgic, antiinflamator, expectorant, anticoagulant. Evoluția postoperatorie a pacientei este favorabilă, fără complicații. Radiografia toracică postoperatorie constată plămânul drept aerat, cordul în limitele normei. Ecocardiografia postoperatorie a arătat contracții bune, fără schimbări.

La a 7 zi postoperator pacienta a fost supusă eta-

pei a doua a tratamentului chirurgical – s-a practicat laparotomia mediană inferioară sub anestezie oro-traheală. Se deschide cavitatea abdominală pe straturi și s-a eliminat cca 300 ml de lichid seros. La revizia organelor abdominale se constată un chist hidatic al omentului localizat în $\frac{1}{3}$ distală a lui (Fig. 3) care era strâns aderat la ovarul drept și a ultimelor 30 cm ale ileonului. Eliberarea organelor date a necesitat o disecție minuțioasă și laborioasă. După disecția aderențelor se expun. Mai apoi s-a practicat rezecția parțială a omentului cu chistul hidatic integru. La continuarea reviziei s-a depistat un chist hidatic cu sediul în mezoul intestinului colonic incluzând sigma (Fig. 4) cu modificări semnificative trofice. A fost efectuată echinococectomia cu rezecția subtotală a peretelui chistului hidatic și capitonajul cavității restante. În ovarul drept se evidențiază un chist hidatic cu dimensiunile de 2x4 cm, s-a practicat rezecția cuniformă cu refacerea integrității ovarului. Hemostază. Cavitatea peritoneală s-a drenat printr-o contrapertură separată cu o lamelă de mânășă. Lavajul peritoneal cu Sol. Acidi Aminocapronici 500 ml cu refacerea planurilor anatomice. Pansament aseptice.

Examenul histopatologic al pieselor de rezecție s-a constatat peretele capsulei chistice periparazitare cu modificări necrotice și un proces infiltrator polimorfocelular, iar larvochistul era în stadiul de multiplicare (elemente embrionale și mature), cât și omentită parazitără invazivă hidatică: chist hidatic parazitără cu proces infiltrativ-proliferativ și necroliză cu component eozinofilic major asociat cu un chist cu larvochistul mort, cu elemente de calcificare (Fig. 5).

Evoluția postoperatorie a fost favorabilă fără complicații. La a 7-a zi postoperator la ecografia abdominală colecții lichidiene sau formațiuni patologice nu au fost depistate. Pacienta se externează vindicată chirurgical în ziua a 20-a postoperator de la

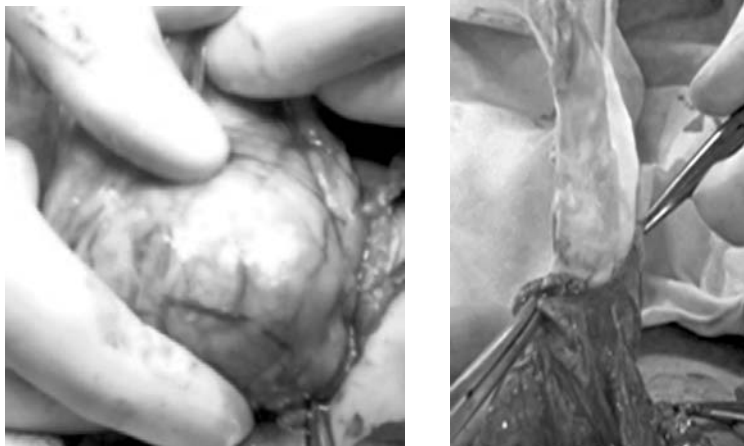


Fig. 3. Chist hidatic a omentului (tablou intraoperator) a bolnavului C

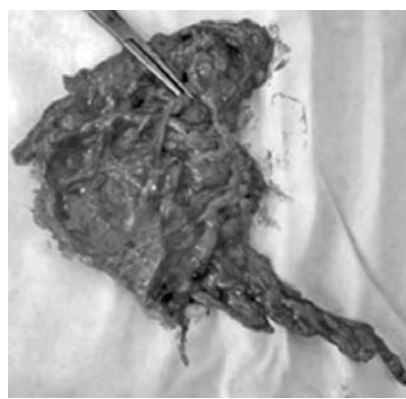


Fig. 4. Chist hidatic a mezoului (tablou intraoperator) a bolnavului C

Fig. 5. Macropreparată pacientului C

prima intervenție chirurgicală. Peste o lună și 6 luni postoperator clinic și ecografic date de formațiuni în cavitatea abdominală sau pleurală nu s-au depistat.

Discuții. Am considerat interesant cazul prezentat că aduce în discuție o patologie parazitară, tradusă clinic prin simptome specifice fiecărui organ afectat, cât și printr-o simptomatologie intricată, care a dus la erori și omisiuni diagnostice. Este vorba de o pacientă purtător a multiplelor chiste hidatice. Pulmonare, abdominale, a organelor pelviene, vechi, neglijate, nediagnosticate și puncție formațiunii chistice abdominale transcutanate cheia sub ghidaj ecografic a favorizat diseminarea larvochistului cu afectare a mai multor organe abdominale. Teoretic, chistul abdominal dat putea pus pe seama unui chist solitar al ovarului, însă corelat cu afectarea și a plămânului ridică suspiciune unui diagnostic incomplet. Pacienta dată inițial a fost operată în altă instituție medicală, dar mai apoi a venit la noi în clinică pentru a diagnostica și trata chirurgical cu implicări parazitare cu localizări neobișnuite. La luni și ani de la operație nu a existat nici o dovadă de recurență la pacienta dată.

Conform datelor din literatură, hidatidoza multiplă de organe poate fi primară și secundară. Cea primară se întâlnește foarte rar, cunoscând că oncosferele trebuie să penetreze două bariere – ficatul și plămânii. Ținând cont de cele expuse hidatidoza secundară se întâlnește mai frecvent și se dezvoltă în rezultatul ruperii chistului parazitar a ficatului sau a altor organe cu inocularea cavității abdominale. Ruperea capsulei parazitare are loc în rezultatul unui traumatism abdominal (căderea, lovitura), a contracturii musculare bruște a peretelui abdominal anterior (ridicarea greutăților) sau creșterii presiunii intraabdominale (tusa, strănut). Mai frecvent chisturile hidatice sunt localizate simultan în ficat, splina, mezoul intestinului, țesutului adipos al micului bazin, ovare. Numărul și dimensiunile chisturilor variază –

de la unci până la afectarea totală a organului. Tabloul clinic al hidatidozei multiple este foarte diferit și depinde de numărul și mărimea chisturilor, gradul de afectare a organelor în parte, de caracterul complicațiilor pe care le-a asociat. În chisturile de dimensiuni mici necomplicate evoluția bolii este asimptomatică. La unii pacienți hidatidoza multiplă se manifestă prin simptome generale: slăbiciune generală, scăderea ponderală, a poftei de mâncare etc. În cazul ruperii chistului hidatic în cavitatea abdominală se dezvoltă clinica abdomenului acut chirurgical: prezintă dureri abdominale, mărirea abdomenului sau prezența unei formațiuni tumorale palpabile. La pacienții cu evoluție depășită se dezvoltă cașexia, anemia și starea generală gravă ca rezultat al intoxicației generale grave. Uneori simptomatologia principală este condiționată de compresia organelor învecinate (intestinului, vezicii urinare, stomacului, vaselor). În aceste cazuri pot surveni semnele unei ocluzii intestinale acute sau cronice sau fiind prezente constipații persistente, dereglări de micție, ascită, edemul membrilor inferioare. Diagnosticul diferențial se va face cu chisturile ovariene, cele neparazitare ale mezoului, ale pancreasului, tumorile benigne și maligne ale organelor cavității abdominale. Caracterul și volumul intervenției chirurgicale depinde de numărul chisturilor, localizarea lor caracterul complicațiilor, terenul biologic al pacientului. Pentru unele localizări la periferia organului nu sunt probleme chirurgicale, pe când în chistele cu localizare profundă, centrale, în contact cu pediculele importante vasculo-bileare intrahepatice, condițiile operatorii sunt complet modificate. Toate metodele chirurgicale au de comun - sterilizarea parazitului înaintea evacuării chistului, iar după sterilizarea parazitului se va aspira conținutul și se va deschide perichistului cu extragerea membranei, controlul vizual al cavității restante care poate apare la copil ca o plagă curată netedă, suplă, iar mai apoi se va efectua capitanajul cavității restante. Tehnica corect utilizată

vizează impiedicarea persistenței cavității posthidatice și profilaxia complicațiilor.

Concluzii:

1. Hidatidoza, în special cea multiorganică constituie încă și astăzi o afecțiune gravă cu o morbiditate importantă.

2. Cu toate că afecțiunea este benignă, complicațiile pot fi grave, iar actul operator trebuie efectuat de chirurghi cu experiență în acest domeniu pentru a evita evoluția postoperatorie deficilă și pentru a evita reintervențiile chirurgicale.

3. Supravegherea și anamneza atentă evită erorile sau omisiunile diagnostice, făcând posibilă o intervenție chirurgicală corectă și în timp util.

Bibliografie

1. Țîbîrnă Constantin „Chirurgia echinococozei”, Chișinău, 2009.
2. Gheorghescu Ion, Ghelase Fane Nemes Răducu „Chirurgie generală”, București, 1999.
3. Angelescu Nicolae „Tratat de patologie chirurgicală”, București, 2003, V.2.
4. Досмагамбетов С.П. «Лапароскопия в лечении эхинококкоза печени, осложнённого перитонитом, у детей» Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова, № Журнал им. Н.И.Пирогова, №4, 2010 с.51-53.
5. Шангареева Р.Х., Гумеров А.А., Ткаченко Т.Н. «Комплексное лечение эхинококкоза у детей», Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова, № Журнал им. Н.И.Пирогова, №1, 2010 с.25-29.

ASPECTE CLINICO-MORFOPATOLOGICE ALE PROCESELOR INFLAMATORII CU LOCALIZAREA VISCERAL-CAVITARĂ ȘI OSTEOGENĂ ÎN INFECȚIA ACUTĂ CHIRURGICALĂ LA COPII

Eva Gudumac¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med., acad. AȘM, Om Emerit,

Vergil Petrovici² – dr. șt. med.,

Ina Revenco¹ – doctorand,

¹Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică
„Acad. Natalia Gheorghiu”,

Serviciul Morfopatologie profil pediatrie, obstetrică și ginecologie,
IMSP Institutul Mamei și Copilului

tel. 069241643, ina.revenco@yahoo.com

Rezumat

În articol sunt prezentate rezultatele unui studiu privind diagnosticul particularităților morfopatologice ale infecției acute chirurgicale cu localizare visceral-cavitară și osteogenă realizat pe un lot de 106 pacienți tratați chirurgical în cadrul CN ȘP de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”. Rezultatele studiului au demonstrat că la copii cu vârsta cuprinsă între 0-7 ani cu infecție chirurgicală este binevenită utilizarea unui tratament complex medico-chirurgical și terapeutic cu utilizarea imunomodulatorilor ce induc reactivitatea imunocompetentă cu localizarea procesului inflamator și reducerea leziunilor alterativ cu potențial distructiv și perforativ.

Cuvinte-cheie: infecție acută chirurgicală, particularități morfopatologice, proces inflamator, preparat imunomodulator

Summary. Clinical and pathological aspects of inflammatory processes with visceral cavitory and osteogenic localization in acute surgical infection in children

The article presents the results of a study on the diagnosis of pathological features of an acute surgical infection with visceral cavity and osteogenic localization conducted on a sample of 106 patients treated in Pediatric Surgery of National Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery “Natalia Gheorghiu”. The study results showed that use of a complex medical-surgical and therapeutic treatment in children aged 0-7 years with surgical infection is benefic. The therapy must be supplemented by use of immunomodulators that induce immunocompetent reactivity locating the inflammatory process and reducing the potentially harmful alterative and perforative lesions.

Key words: surgical acute infection, pathological features, inflammatory process, immunomodulator

Резюме. Клинико-патологические аспекты воспалительных процессов внутренних органов и костей при острой хирургической инфекции у детей

Приведены результаты исследования по диагностике патологических особенностей острой хирургической инфекции локализованной в костях и внутренних органов у 106 пациентов, получавших лечение в Национальном Научно-практическом Центре Детской Хирургии „Наталии Георгиу”. Результаты исследования установили, что у детей с хирургической инфекцией в возрасте 0-7 лет дают хорошие результаты применение комплексное медико - хирургическое и терапевтическое лечение с использованием иммуномодуляторов, которые улучшают иммунокомпетентный ответ.

Ключевые слова: острая хирургическая инфекция, патологические особенности, воспалительный процесс, иммуномодулятор

Introducere. Afecțiunile infecțioase acute la copil, în deosebi cele cu evoluție septico-purulentă, reprezintă în continuare un capitol foarte delicat și important al pediatriei, în special al chirurgiei pediatrice [1,3]. În ultimele decenii s-au obținut succese majore ale chirurgiei pediatrice, atât în plan internațional, cât și autohton privind etiologia, evoluția și tratamentul medico-chirurgical al afecțiunilor septico-purulente, fiind acumulate experiențe, inclusiv în profilaxia maladiei. Totodată, practica medicală ne demonstrează că în evoluția infecțiilor chirurgicale există forme asimptomatice cu o evoluție fulminantă, care fac inefficient diagnosticul și tratamentul maladiei în cauză, sporind mortalitatea [2,4]. Acest fapt este determinat în mare parte de lipsa semnelor clinic-morfologice ale evoluției bolii, evoluția atipică, dificultăți în stabilirea unui contact cu copiii, în deosebi de vârstă fragedă, care determină un procent semnificativ al erorilor de diagnostic, constituind circa 33-60% din cazuri [1]. Conform datelor din literatura de specialitate una din cele mai grave infecții chirurgicale ale organismului în creștere este cea a cavității peritoneale, care are o etiopatogenie și o evoluție clinică diversă și induce dereglări semnificative clinic-paraclinice și morfo-funcționale nu doar locale ci ale organismului integral cu dificultăți semnificative în diagnostic, tratament de urgență și pronosticul afecțiunii [1,3].

O particularitate a evoluției infecțiilor cu potențial septic la copii cu vârsta între 0-7 ani, în special la vârsta fragedă o constituie particularitățile de dismaturitate, insuficiența mecanismelor adaptiv-compensatorii și particularităților imune.

Un alt impact al diagnosticului și tratamentului conform opiniilor majoritare îl constituie complicațiile multiple ce intervin în evoluția și declanșarea bolii, precum și lipsa unei metodologii al diagnosticului clinic-morfologice în testarea evoluției și pronosticului infecției chirurgicale la copii, fiind un deziderat în continuare care argumentează cu certitudine actualitatea și importanța studiului abordat.

Scopul studiului vizează evaluarea modificărilor morfologice și caracterul, activității procesului lezi-

onal și reacțiilor imuno-celulare și tisulare locale în infecția acută chirurgicală cu localizare visceral-cavitară și osteogenă la copii cu vârsta cuprinsă între 0-7 ani.

Material și metode. Din lotul inițial de studiu, format din 200 pacienți cu infecție acută chirurgicală viscerocavitară (pulmono-pleurală, abdominală) și osteogenă (osteomielita) care au solicitat tratament medico-chirurgical la vârsta cuprinsă între 0-7 ani în cadrul CN ȘP de Chirurgie Pediatrică „Natalia Georghiu”, în 106 cazuri s-a efectuat un studiu complex bazat pe explorările morfologice intraoperatorii și retrospectiv histomorfologice în piese anatomo-chirurgicale și biopsie. În conformitate cu frecvența formelor infecției acute chirurgicale, studiul a inclus examinările în leziunile septico-purulente cu localizare pulmonar-pleurală – 40 cazuri, osteogenă – 30 cazuri și peritoneală - 36 cazuri repartizate în 2 loturi:

I-lot – cu aplicarea tratamentului medico-chirurgical și terapiei imunomodulatoare (n=53);

II-lot - aplicarea tratamentului medico-chirurgical și terapeutic tradițional (n=53).

În calitate de imunomodulator s-a utilizat Polyoxidoniul (Azoximer bromid, N-oxi-1,4-etilenpiperazin și (N-carboxi)-1,4-etilenpiperazinbromid)

Explorările histologice au fost direcționate în precizarea/stabilirea diagnosticului cert cu excluderea altor procese patologice în focarul septic-inflamator în special al celor pre- și/sau canceroase, infecții parazitare sau aspecte vicioase preexistente ce pot evolua sau contribui la evoluția particularităților distructiv-septice. Examinările histologice s-au efectuat în probe tisulare prealabil fixate în *Sol. Formol* 10%, ulterior tratate conform protocolului standard, utilizând rețeaua de histoprocesare și de colorație automatizată cu utilizarea metodelor de colorație *hematoxilină-eozină* (H&E), *Van Gieson* (VG) spre evidențierea fibrelor colagene și *Azur-Eozină* (A&E) spre testarea prezenței florei microbiene. Examinarea histologică s-a efectuat cu utilizarea microscopelor: Nikon Labophot-2 și Carl Zeiss. Imaginile – Canon PowerShot A1000IS, captate în format – JPEG. Pre-

lucrarea statistică s-a efectuat cu utilizarea pachetului de Soft STATISTICA 7 (SUA), (2007) prin metoda variațională.

Rezultate și discuții. Analiza rezultatelor examinărilor preoperatorii și intraoperatorii a fost utilizată în timp oportun și au fost hotărâtoare în diagnosticarea certă a topicului patologiei septice inclusiv și a unor particularități macroscopice lezionale inflamatorii. O altă latură a diagnosticului intraoperator a constituit-o posibilitatea certă de evaluare focarului inflamator septic în coraport sistemic cu organele, țesuturile, pachetele neuro-vasculare învecinate cu elaborarea planului intraoperator de tratament a focarului septic reieșind din particularitățile anatomo-chirurgicale ale organului/ segmentului de organ în fiecare caz individual.

În cadrul examinărilor proceselor pleurale în ambele loturi în 100% cazuri s-a atestat prezența pleureziilor cu predilecție a celor purulente și purulente-fibrinoase, în 75% din cazuri fiind în structuri de plăci fibrinoase fragile sau dense de divers aspect color. În cadrul proceselor osteogene acestea s-au caracterizat prin leziuni distructive cu aspect de magmă fibrino-purulentă ușor sangvinolentă cu implicarea periostrului și țesuturilor moi adiacente, din care în 83,3% cazuri cu prezența fragmentelor osteogene fragile.

În peritonitele acute la nivelul structurilor apendiculare, diverticulare, invaginate și segmente intestinale torsionate, în ambele loturi, ansele intestinale, segmental, s-au caracterizat prin diverse variații deformative de volum, consistență și elasticitate, aspecte edematoase, discirculatorii, opacități ale tunicii viscerale (fig. 1A). În segmentele intestinale fiind prezente și aspectele liniare de demarcare dintre zonele inflamator-lezionale și normă în special în torsioni și invaginate intestinale. În 77,8% s-au atestat depuneri fibrinoase în plăci laxe, fragile sau dense exprimate moderat sau excesiv, uneori fiind intim adezive cu aspect color albicios, albicios-gălbui și cenușiu-roșiatic (fig. 1B,C). În 19,4% din cazuri fiind prezente aspecte microperforative (fig. 1B,D). iar în 13,9% (5) cazuri au fost observate micro-exulcerații ale tunicii viscerale.

Reieșind din rezultatele examinărilor macroscopice intraoperatorii și retrospective ale pieselor anatomo-chirurgicale ale ambelelor loturi în majoritatea pieselor s-a constatat prezența aspectelor inflamatorii caracteristice unui proces inflamator general cu expresie de la ușoară edematoasă-discirculatorie la moderată și excesivă, inclusiv leziuni microperforative ale peretelui unor segmente intestinale și structurilor apendicular – diverticulare în peritonite (fig. 1). Leziunile semnalate s-au atestat cu predilecție la pacienții incluși în lotul-II. Este de menționat că prin exami-

narea histologică în toate cazurile a ambelor loturi s-a exclus prezența unor procese displazice vicioase structurale, inclusiv în structurile diverticuloase, parazitare, pre – sau canceroase. Modificările lezionale atestate histologic s-au caracterizat prin manifestări inflamatorii acute nespecifice cu caracter predominant *exsudativ* și *alterativ* de diversă intensitate în ambele loturi. Procesele exsudative, histologic marcau particularități seroase, fibrinoase, purulente și micro-macroabcedante. Cele alterative fiind marcante prin particularități necrotice și gangrenoase. Ambele particularități s-au luat drept criterii morfologice ale caracterului procesului inflamator. De asemenea menționăm că particularitățile inflamatorii exsudative n-au manifestat o oarecare consecutivitate clasică, mai frecvent fiind mixte cu devieri de la caz la caz.

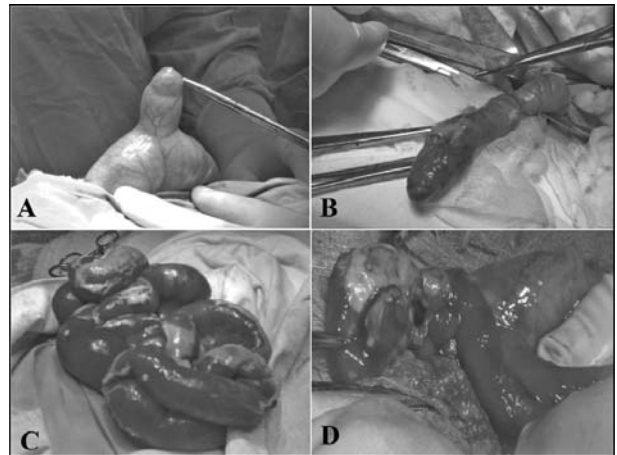


Fig. 1. Aspecte morfopatologice intestinale în infecția chirurgicală acută abdominal peritoneală

În funcție de topicul procesului lezionat-inflamator s-a constatat că în pneumoniile distructive, în conținuturile tisular-magmatiche pleural-cavitare examinate în 17,5% (7) din cazuri s-a atestat prezența exsudatului preponderent seros cu o componentă seroasă și discreție celulară și de fibrină. Cu o frecvență de 92,5% (37) s-a atestat o componentă mixtă fibrino-celulară laxă și densificată, uneori cu coaguli de fibrină. Componentul celular fiind de asemenea polimorf cu predominarea granulocitelor și elementelor macrofagale (fig. 2A). De asemenea s-a observat condensarea componentului celular în aglomerări granulocitare sau macrofagal-granulocitare mici și excesive cu activitate de fagocitoză. În paralel, prin condensarea fibrinei s-a atestat demarcare dintre exsudatul fibrinos și componenta celulară granulocitară (fig. 2B), reflectând o tendință de reorganizare în pseudoabcese acute (fig. 2C). Remarcăm faptul că particularități inflamatorii necrotice sau aspecte gangrenoase în ambele loturi au fost nesemnificative, în mare parte fiind absente.

În 37,5% (15) din cazuri, cu predilecție a celor incluse în I-lotul s-au atestat reacții celulare locale marcate prin proliferarea componentului fibocitar tisular, prin activarea fibroblastelor, fiind observate fenomene de migrațiune a elementelor limfocitare din zona pleurei, direcționate spre exsudatul fibrinos care prelua un aspect coagulant stratificat polimorfocelular (fig.2D).

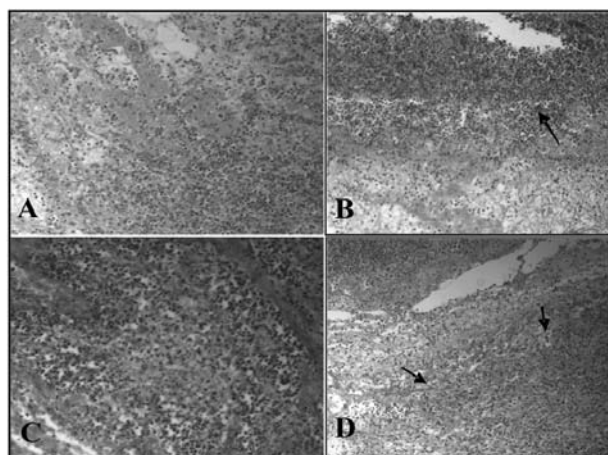


Fig. 2. Aspecte ale caracterului inflamator în pleurezii septice $\times 200$. Colorația H&E(A,B,D) și VG(C)

Astfel, ținem să conchidem că examenul histologic în cadrul pneumoniilor distructive a atestat frecvența pleuriziei exudative fibrino-celulare cu activitate fagocitară, mai accentuată în I-lot comparativ cu lotul-II.

În cadrul osteomielitei hematogene acute examenul histologic în 63,3% (19) din cazuri în ambele loturi a stabilit predominarea procesului inflamator exsudativ fibrinos – purulent lax osteogen cu implicarea măduvei osteogene. În 36,7% (11) cazuri componenta fibrino-celulară a fost mai densă cu conținut celulară mixtă prin prezența componentei discrete macrofagal- limfocitare sau polimorfocelulare. Este de menționat că în 56,7% (17), în paralel, în prezența ambelor tipuri de exsudat s-au atestat sechestre osteogene necrotizate, cu margini erodate, acelularizate (fig. 3A,B).

Remarcăm faptul, că aspectul sechestrelor este o particularitate a proceselor inflamatorii alterative necrotice distructive, care s-au caracterizat prin dispariția osteocitelor, eroziuni alterativ-necrolitice marginale. De asemenea în 43,3% (13) din cazuri totuși predominau procesele exsudative fibrino-polimorfocelulare cu predilecție în I lot, iar procesele necrolitice și erozante osteogene erau mai atenuate.

Examinările țesuturilor periostale au relevat prezența unui proces inflamator difuz cu predominarea elementelor granulocitare, și/sau în aspect infiltrativ micro-macrofocal, inclusiv cu tendință spre microabscedare sau abscesive.

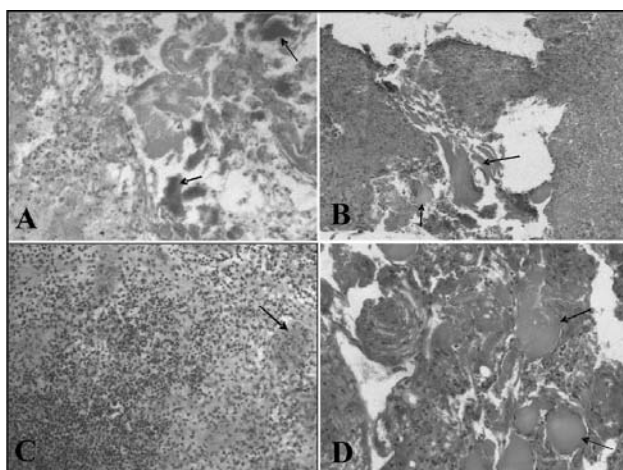


Fig. 3. Aspecte ale caracterului inflamator în procesele septice osteogene $\times 200$. Colorația VG(A) H&E(B,C,D)

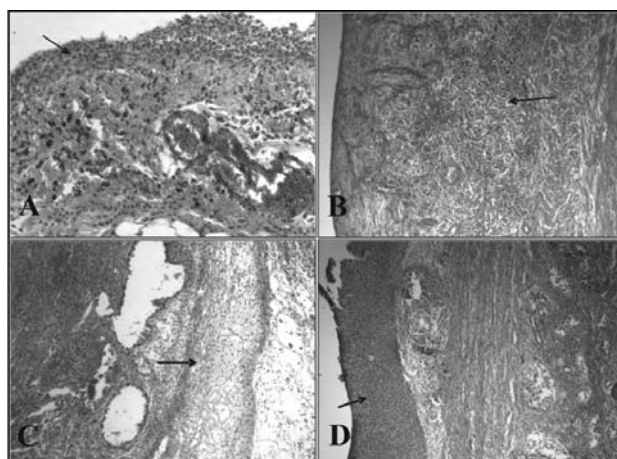


Fig. 4. Aspecte histologice ale caracterului inflamator a tunicii viscerale peritoneale ale intestinului $\times 200$. Colorația H&E

În 26,7 (8) cazuri din I-Lot componenta celulară a fost mai mult mixtă cu prezența și a elementelor limfocitare, în diver raport fiind observate reacții celulare tisulare interstițiale precum și a rețelei vasculare prin aspecte fiind aspecte celulare infiltrative și endotelial proliferative (fig.3C).

Leziunile inflamator-distrofice sau atestat și la nivelul componentului fibro-muscular fiind edemat cu infiltrații limfo-leucocitare sau leucocitare, miocitele voluminoase intumescențe(fig.3D).

Evaluarea histomorfologică în infecția chirurgicală peritoneală – peritonita acută s-a bazat pe particularitățile inflamatorii ale tunicii viscerale/peritoneale determinate de afecțiunile inflamatorii evaluate în majoritate primar în tubul digestiv abdominal. Examenul microscopic efectuat în ambele loturi a relevat prezența preponderentă a procesului inflamator exsudativ seros și sero-hemoragic(A,B), sero-fibrinos și fibrinos (fig.4C), purulent și mixte (fig.4D). Cu o frecvență de 16,9% (18) sau atestat prezența procese-

lor lezionale alterative. O altă particularitate atestată a procesului inflamator exsudativ în evoluția afecțiunilor septice peritoneale, cu predilecție fiind în cazurile incluse în **Lotul - I** -60% (12) cazuri comparativ cu cele din **Lotul - II** a constituit prezența densității accentuate celulare granulocitare de neutrofile în aria exsudatului cu formarea abceselor micro-macrofocale (fig.5A). În cazurile respective în rețeaua vasculară se relevau și elemente limfocitare, care de asemenea în aspect dispers se atestau și în aria peretelui intestinal-apendicular la nivelul tunicii peritoneale și musculare (fig. 5B).

Remarcăm faptul că în 30% (6) din cazuri structurile acute abcesive s-au atestat și în aria peretelui intestinal apendicular sau diverticular, frecvent la frontiera anatomică dintre tunicile musculare externe și tunica peritoneală (fig.5C). Prin examinările microscopice de asemenea s-a constatat că cele mai evidente procese inflamator exsudative ale tunicii peritoneale de caracter fibrinos-purulent, purulent și abcedant s-au relevat în cadrul apendicitei flegmonoase, ulcero-flegmonoase și gangrenoase.

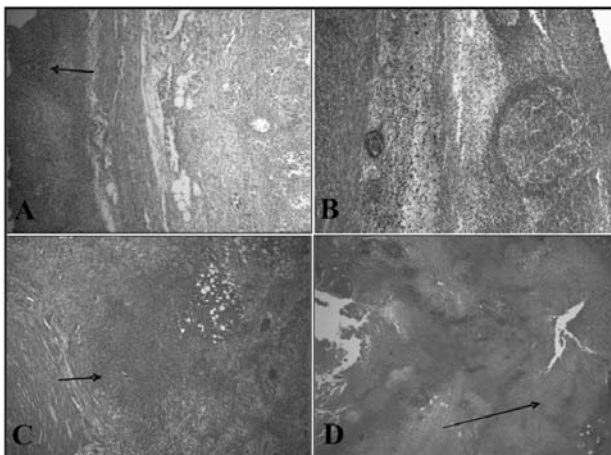


Fig. 5. Aspecte histologice ale procesului inflamator intramural intestinal și complicațiilor $\times 200$. Colorația H&E

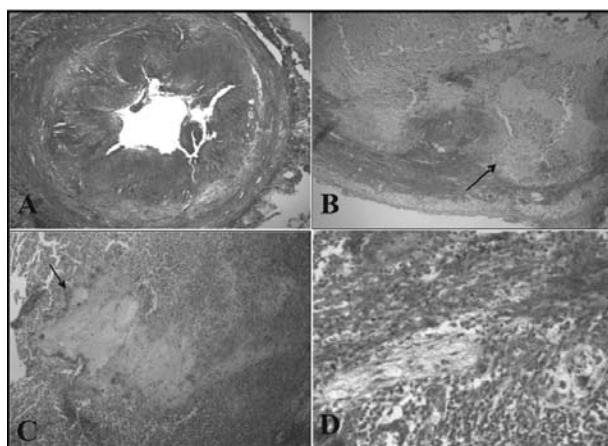


Fig. 6. Aspecte histologice ale proceselor alterative și ale structurilor nervoase $\times 75$ (A,B,C), $\times 250$ (D) Colorația H&E

În 40% (8) cazuri s-au atestat ulcerări perforative cu neoformare de abcese în segmentul mezenterial adiacent (fig.5D). De asemenea menționăm că în 9 cazuri cu predilecție în **lotul - II** s-au atestat procese alterativ-necrotice și necrotico-purulente ulcerative cu particularități seroase sau sero-fibrinoase la nivelul tunicii peritoneale (fig.6A,B). Leziunile necrotice și necrotico-purulente în formele peritoneale s-au atestat cu mult mai frecvent comparativ cu formele precedente fiind caracterizate și de prezența microcolonizației bacteriene atât ca focar incipient la nivelul mucoasei intestinului precum și la nivel peritoneal (fig. 6C). O altă particularitate atestată cu predilecție în Lotul-II a fost deminuirea, uneori accentuată a structurilor limfocitare foliculare intestinale, inclusiv mezenteriale.

Un alt moment atestat în studiul dat l-au constituit particularitățile lezionale a structurilor ganglio-nervoase mienterice ale plexurilor Auerbach, care marcau procese distrofice de caracter granular și microvacuolar (fig.6D), uneori cu prezența infiltrației celulare granulocitare frecvent întâlnite în procesele perforative, invaginații, torsiuni de anse intestinale.

O altă particularitate a constituit-o prezența sindromului discirculator atestat mai exprimat în 28% (5) cazuri, caracterizat prin aspecte vaso-dilatative parietale, vasculite și trombo-vasculite fiind cu predilecție în cazurile de enterită acută catarală sau alterativ-leucocitară erozivă cu predominarea componentului celular granulocitar și particularități sero-flegmonoase limitante la submucoasă sau generalizate (fig.7). În cazurile complicate prin invaginație și/ sau torsiuni intestinale s-au atestat alterări grave în aria segmentelor implicate caracterizate prin manifestările de permeabilizare avansată cu extravazarea componentului eritrocitar cu evoluția exsudatului sero-hemoragic fibrino-hemoragic la nivelul tunicii peritoneale (fig.8).

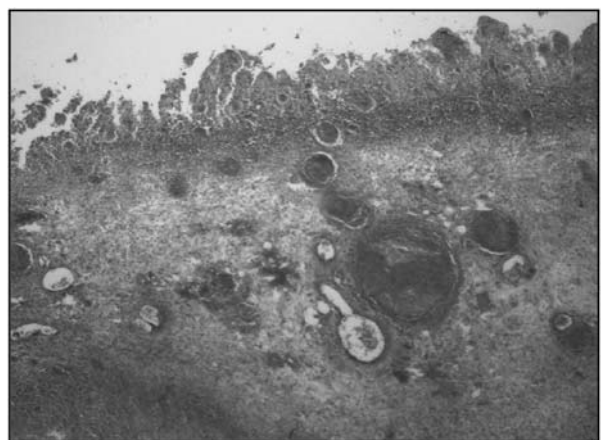


Fig. 7. Sindrom trombotic limitant acut în enterita acută erozivă asociată cu particularități sero-flegmonoase $\times 200$. Colorația H&E

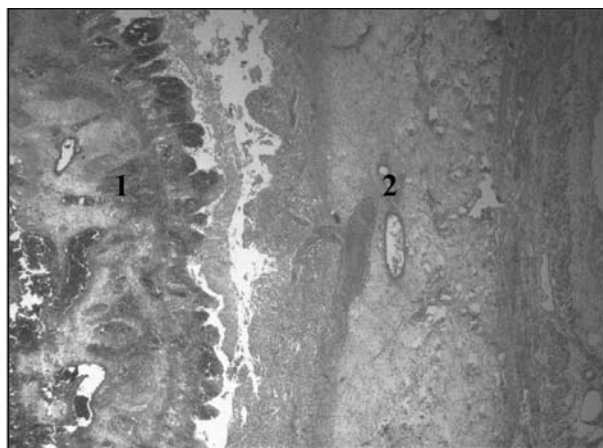


Fig. 8. Sindromul hemoragic acut cu predominarea aspectului hemoragic generalizat (1) și trombotic în zona enteritei erozive (2) × 200. Colorația H&E

Astfel, ținem să menționăm că rezultatele examinărilor efectuate în piesele anatomio-chirurgicale a stabilit în ambele loturi de studiu (lotul I și II) cu deviații nesemnificative caracteristicile unui proces inflamator general cu expresie de la ușor edematoase -discirculatorie la moderată și excesivă de caracter purulent și fibrinoasă.

Pin explorările histomorfologice s-a stabilit importanța și oportunitatea diagnosticului morfopatologic în stabilirea unui diagnostic complet prin excluderii leziunilor preexistente cu potențial de transformare malignă. Datele obținute a permis determinarea certă și în timpuri oportuni ale originii și a particularităților patogenetice și activității procesului inflamator cu semnificație în monitorizarea corectă a pacienților în perioada postoperatorie, inclusiv la distanță.

În conformitate cu datele atestate în cadrul explorărilor histomorfopatologice și rezultatelor evaluate în funcție de loturi, s-a stabilit predominarea în cadrul leziunilor viscerale pulmono-pleurală, osteogene

și peritoneale a originii infecțioase bacteriene cu predominarea proceselor inflamatorii exsudative și alterative corespunzătoare unei etape acute a inflamației cu potențial septic.

Leziunile inflamatorii exsudative sau caracterizat prin diverse variații de la seroase la fibrinoase, purulente și/sau mixte la nivelul țesuturilor ostio-fibro-musculare, adipoase, tunicilor seroase pleurale, peritoneale și cele alterative prin procese necrotice și gangrenoase, ultimile servind drept un indice a caracterului și activității procesului inflamator.

Estimarea statistică comparativă a proceselor inflamatorii în teritoriu lezional (fig.9) în funcție de indici inflamatorii în coraport cu loturile incluse în studiu a marcat în **I - Lot** procesul inflamator seros (1) cu $0,08 \pm 0,04$, procesului inflamator fibrinos (2) $0,15 \pm 0,05$, proces inflamator purulent (3) $0,28 \pm 0,02$, proces inflamator mixt (4) $0,36 \pm 0,07$, proces inflamator necrotic (5) $0,06 \pm 0,03$ și proces inflamator gangrenos (6) $0,02 \pm 0,02$.

Comparativ cu Lotul-I (L-I), în Lotul II (L-II) de studiu procesul inflamator seros (1) a constituit $0,06 \pm 0,03$, cel inflamator fibrinos (2) $0,19 \pm 0,05$, și inflamator purulent (3) $0,3 \pm 0,06$, urmat de procesul inflamator mixt (4) cu $0,3 \pm 0,06$, Procesele alterative caracterizate prin leziunile inflamator necrotice (5) constituind $0,19 \pm 0,05$ și cel inflamator gangrenos (6) $0,08 \pm 0,04$.

Așa dar conform evaluării statistice prin metoda variațională procesele inflamatorii cu potențial septic la pacienții incluși în I-lot s-a caracterizat prin predominarea cu predilecție a proceselor exsudative, comparativ cu procesele atestate la pacienții din Lotul - II, unde au predominat cele alterative, astfel marcând un risc major a complicațiilor distructive și perforative.

Ținem să remarcăm faptul că prin examinări-

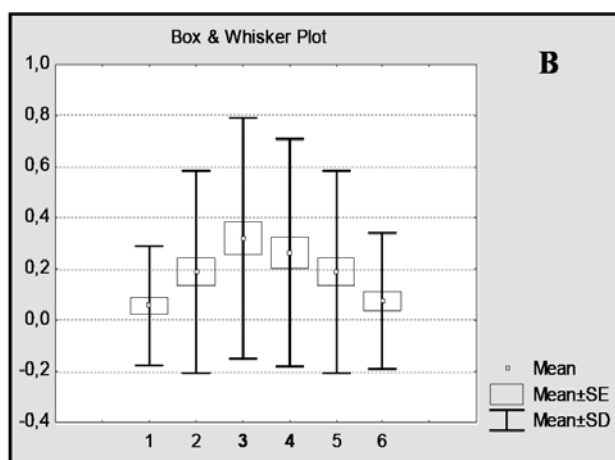
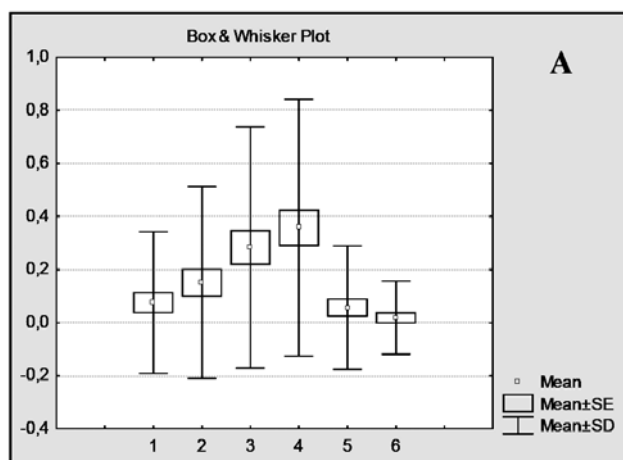


Fig. 9. Date comparative ale indicilor procesului inflamator acut în lotul L-I (A) și L-II (B), unde 1 – proces inflamator seros, 2 – proces inflamator fibrinos, 3 – proces inflamator purulent, 4 – proces inflamator mixt, 5 – proces inflamator necrotic și 6 – proces inflamator gangrenos

le histomorfologice s-au constatat prezența activă a proceselor de fagocitoză a componentului macrofagal-leucocitar, limfocitozei intravasculare, migrarea intra-tisulară a componentului limfocitar, activarea fibroblastelor, ceea ce semnaleză în opinia noastră prezența și activarea reacțiilor imunocompetente în teritoriul lezionat.

În cadrul estimării comparative a particularităților procesului lezional inflamator exudativ, alterativ și ale proceselor imunocompetente în funcție de loturi incluse în studiu (fig. 10) s-a stabilit că în lotul cu utilizarea terapei imunomodulatoare au predominat procesele inflamatorii exudative (1) constituind $0,7 \pm 0,06$ comparativ cu cele alterative (3) - $0,08$ însoțite de procese reactive imunocompetente semnificative (5) - $0,9 \pm 0,04$. Comparativ cu I - Lot în Lotul - II cu utilizarea tratamentului medico-chirurgical și terapeutic tradițional, procesele exudative au constituit (2) $0,8 \pm 0,05$, iar cele alterative (4) $0,3 \pm 0,06$ fiind marcate de un impact substanțial ale celor imunocompetente (6) - $0,08 \pm 0,04$.

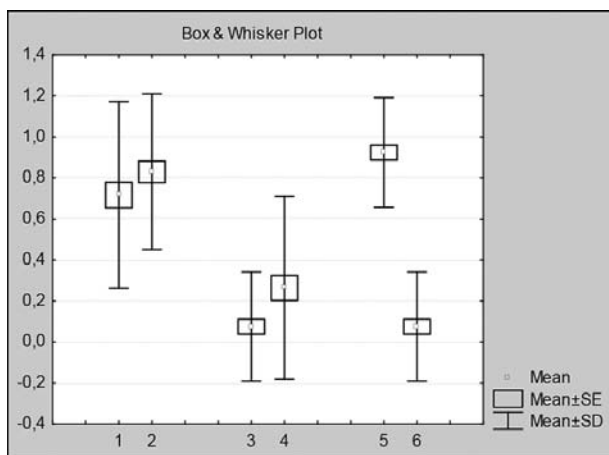


Fig. 10. Analiza variațională în funcție de loturi unde **Lotul - I** (1 - proces inflamator exudativ, 3 - proces inflamator alterativ, 5 - proces reactiv imunomodulator), iar 2, 4 și 6 reprezintă **Lotul-II** (2 - proces inflamator exudativ, 4 - proces inflamator alterativ, 6 - proces reactiv imunomodulator)

Așadar rezultatele studiului a relevă faptul că identificarea profilului morfologic al leziunilor în infecțiile septice chirurgicale este obligator în stabilirea diagnosticului complet morfofuncțional diferențiat în excluderea prezenței leziunilor displazice, pre- și cancerose, determinarea caracterului patogenetic și ale activității proceselor inflamatorii și reacțiilor

imunocompetente nemijlocit în organul, teritoriul lezionat.

Astfel ținem să menționăm că în studiul realizat de noi la problema abordată sa constatat că rolul principal în evoluția septică a proceselor inflamatorii îl deține atât vulnerabilitatea agentului patogen infecțios cât și reactivitatea particulară imună locală. Un alt element de valoare a prezentului studiu îl constituie evaluarea și estimarea evoluției și caracterului proceselor inflamatorii în funcție de complexitatea tratamentului medico-chirurgical și terapeutic cu utilizarea munomodelatoarelor rezultatele având o importanță în pronosticul postoperator și la distanță.

Concluzii:

1. Identificarea profilului morfologic este obligator în excluderea leziunilor displazice congenitale, pre- și cancerose, determinarea caracterului patogenetic și activității proceselor inflamatorii nemijlocit în teritoriu lezionat;

2. S-a stabilit că la copii cu vârsta cuprinsă între 0 - 7 ani în cadrul leziunilor viscerale pulmono-pleurală, osteogenă și peritoneală infecțioase predomină procesele inflamatorii exudative și alterative corespunzătoare unei etape acute a inflamației cu potențial septic;

3. Estimarea comparativă în funcție de utilizarea tratamentului medico-chirurgical și terapeutic a stabilit că la copii cu infecție acută chirurgicală persistă o disfuncție imună generală și locală ce determină frecvența proceselor inflamatorii alterative cu risc înalt al complicațiilor inflamator distructive și perforative.

4. Utilizarea unui tratament complex cu aplicarea preparatelor imunomodulatoare semnificativ mărește reactivitate imunocompetentă a organismului în creștere, inclusiv în fondalul lezional cu localizarea procesului inflamator septic comparativ cu tratamentul tradițional.

Bibliografie

1. Gudumac E.M., Babuci V. Boli chirurgicale ale copilului. Chișinău. 2004. p.195.
2. Gudumac E.M., Babuci V., și coaut. Pneumoniile bacteriene distructive acute la copii. Chișinău. 2001, p. 20.
3. Lebedev V.V. Problemele patogenezei și terapiei de-reglărilor ale sistemului imun. 2002. vol.1, p. 6-35.
4. Насонов Е. Л. Перспективы лабораторной диагностики хронических воспалительных и аутоиммунных болезней человека. Рос. мед. вести. 2001. № 3. 20-26 с.

EVOLUȚIA STRATEGIILOR DE CORECȚIE CHIRURGICALĂ ÎN OMFALOCHEL LA NOU-NĂSCUȚI (Revista literaturii)

Stanislav Babuci¹ – conf. cercet. coord., dr. hab. șt. med.,

Ion Negru² – doctorand, medic chirurg pediatru,

¹Laboratorul de infecții chirurgicale la copii,

²Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 069241779, ionnegru@yahoo.com

Rezumat

În articol sunt prezentate și analizate evoluția opțiunilor de tratament descrise în literatura de specialitate ale omfalocelului la nou-născuți. Autorii conchid că diversitatea opiniilor asupra opțiunilor de tratament în omfalocel, îndeosebi în formele grave, frecvența înaltă a complicațiilor intra și postoperatorii, rata sporită a insucceselor, impun necesitatea unor studii complexe, multilaterale, care determină actualitatea problemei abordate.

Cuvinte-cheie: malformații congenitale, omfalocel, tratament

Summary. Evolution of surgical correction strategies applied in omphalocele in newborns

The article presents and analyzes the evolution in treatment options described in the literature of omphalocele in neonates. The authors have concluded that the diversity of opinions on the omphalocele treatment options, especially in severe forms, high frequency of intraoperative and postoperative complications, as well as increased rate of failures, require complex and multilateral studies, determining the actuality of the issue being addressed.

Key words: omphalocele, congenital defect, treatment

Резюме. Развитие методов хирургической коррекции грыжи пупочного канатика у новорожденных

В настоящей статье, на основе данных литературы, освещены вопросы исторического развития методов хирургической коррекции грыж пупочного канатика у новорожденных. Авторы подчеркивают, что разнообразие мнений касающихся применяемых методов хирургического лечения, особенно в тяжелых формах, высокая частота внутри- и послеоперационных осложнений и неудовлетворительных результатов, являются неоспоримыми аргументами в пользу необходимости проведения дополнительных, комплексных исследований и объясняют актуальность данной проблемы.

Ключевые слова: грыжи пупочного канатика, врожденный дефект, лечение

Managementul malformațiilor congenitale ale peretelui abdominal la nou-născut rămâne o provocare terapeutică. Evaluarea siguranței și eficienței tehnicilor chirurgicale și a metodelor conservative de tratament în omfalocel la nou-născut rămân a fi discutabile. Mecanismele de formare a omfalocelului sunt insuficient cunoscute, dar totodată repararea defectelor parietale abdominale reprezintă în prezent una dintre cele mai frecvente probleme de patologie cu care se confruntă serviciul chirurgiei pediatrice. Îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale alături de apariția noilor materiale protetice, precum și o mai bună înțelegere a modului de utilizare a acestora au îmbunătățit semnificativ rezultatele într-un mare număr de cazuri.

Pentru o mai bună înțelegere a managementului omfalocelului prezentăm o analiză a cercetării din literatura de specialitate.

Omfalocelul (exomphalul) reprezintă o malformație congenitală a peretelui abdominal din regiunea

ombelicului prin care are loc extruziunea organelor abdominale, acoperite de un sac membranos mai frecvent amnioperitoneal, la baza cordonului ombilical [29].

Cea mai veche descriere a omfalocelului a fost găsită în lucrările lui Ambroise Pare. Primele succese în tratamentul chirurgical al omfalocelului au fost înregistrate de Hey (1803) și Hamilton (1806), iar Ahlfeld (1899), aplicând pansamentele cu alcool pe sac, a fost primul care a tratat omfalocelul fără operație [19].

Opțiunile de tratament în omfalocel depind de mărimea defectului, vârsta gestațională, prezența malformațiilor asociate și a complicațiilor. În defectele congenitale ale peretelui abdominal, cei mai mulți practicieni recurg la naștere prin cezariană pentru a evita potențiale leziuni hepatice sau ruperea sacului în timpul nașterii [17].

Imediat după naștere, îngrijirea nou-născutului cu omfalocel trebuie direcționată spre stabilizarea stării

generale și ambalarea sterilă a defectului abdominal pentru a reduce pierderile de căldură și de lichide. Se va evita traumarea și contaminarea sacului omfalocelului. Managementul inițial în sala de nașteri pentru un copil cu omfalocel implică o atenție deosebită asupra stării cardiopulmonare, din cauza unei posibile hipoplazii pulmonare, care va necesita intubare imediată și ventilație [31]. Decomprimarea inițială a stomacului, urmată de aspirații gastrice, sunt măsuri importante în conduita terapeutică a omfalocelului. Riscul sporit de asociere a malformațiilor concomitente impune evaluarea amănunțită a sistemului cardiovascular, renal, iar hipoglicemia ar trebui să alerteze medicul de posibilitatea prezenței sindromului Beckwith-Wiedemann. După obținerea unui acces intravenos adecvat se recurge la inițierea resuscitării de fluide. În cazurile de omfalocel rupt, conduita inițială este identică cu cea descrisă în gastroshizis [10, 25].

Închiderea primară. Tratamentul de elecție în omfalocel rămâne închiderea fascială primară. În 1803, Hei, pentru prima dată a raportat o închidere primară reușită a unui omfalocel [26]. Beneficiile acestei metode includ incidența mică a sepsisului, a dezvoltării fistulelor și a mortalității [8]. De regulă, închiderea fascială primară este posibilă în cazurile când dimensiunile omfalocelului nu depășesc 5-6 cm – omfalocel minor [23, 38]. Metoda constă în îndepărtarea sacului amniotic, evaluarea intestinului pentru depistarea malrotației cu rezecarea benzilor de obstrucție a duodenului, revizia conținutului pentru depistarea unei posibile atrezii intestinale, închiderea fasciei și pielii deasupra conținutului abdominal. Excizia porțiunilor de sac care acoperă ficatul, se va face cu prudență, deoarece ca urmare a aderenței strânse poate avea loc ruperea capsulei Glisson, ceea ce duce la hemoragie. Din cauza distorsiunii anatomice a ficatului, la bolnavii cu omfalocel venele hepatice pot fi situate chiar sub sac, pe linia mediană, fiind traumatizate accidental. Din acest motiv, mai mulți chirurși pediatri lasă o parte a sacului de asupra ficatului. Porțiunea inferioară a sacului, care acoperă vezica urinară, poate fi destul de subțire, iar excizia sacului în această regiune se poate solda cu lezarea accidentală a vezicii urinare. Se va recurge la închiderea fascială primară a abdomenului în cazurile când presiunea intraabdominală nu va depăși 20 mmHg după reîntoarcerea organelor în cavitatea abdominală. Unii autori raportează că 12% din complicații survin din cauza creșterii presiunii intraabdominale după închidere, inclusiv congestia hepatică acută – necesită reintervenții, insuficiența renală acută – dializă și infarctul intestinal [10, 13].

În cazurile când defectul nu poate fi închis primar

cu țesuturi proprii se recurge la utilizarea grefoanelor din biomaterial (Alloderm, Surgisis) sau artificiale (Goretex, Marlex, Dacron, Teflon) [1, 4, 7].

În literatura de specialitate sunt descrise mai multe metode de închidere fascială primară a peretelui abdominal în omfalocel de dimensiuni majore, printre care procedeul de utilizare a lambourilor cutanate bipedicate, propus de Zama M. et al. (2004) [37]. Conform descrierii autorului, după reducerea viscerelor în cavitatea abdominală se practică apropierea directă a planurilor musculo-aponeurotice. Dacă apropierea planurilor este imposibilă sau există un risc major de creștere a presiunii intraabdominale se poate recurge la utilizarea unei plase de prolen, care este suturată de marginile planului musculo-aponeurotic. Pentru modelarea a două lambouri cutanate bipedicate (câte un lambou de fiecare parte), pe peretele abdominal lateral, pe linia axilară medie, se efectuează o incizie verticală de la crista iliacă până la punctul situat la 3 cm proximal de extremitatea cefalică a defectului. Suprafața pielii între incizie și marginea defectului se separă de la planul fascial prin disecție bontă, modelând un lambou patrat bipedical care se suturează fără tensiune pe linia mediană de un lambou asemănător de partea opusă. Zonele fasciale descoperite sunt acoperite cu grefe de piele. Autorul nu drenează plaga postoperatorie și recomandă folosirea pansamentelor cu unguent cu antibiotic fără compresie. Ventilația mecanică este menținută în primele 5-9 zile după operație. Firele se scot la a 14-a zi.

În omfalocel, indiferent de mărimea defectului, musculatura peretelui abdominal este prezentă. Mușchiul drept abdominal și teaca acestuia sunt intacte, dar se determină lateralizarea lor. Din acest motiv, în reconstrucția omfalocelului gigant epitelizat se dă preferință tehnicii de separare a componentelor peretelui abdominal [34], propusă de Ramirez O.M. et al. (1990) pentru reconstrucția defectelor mediane ale peretelui abdominal la adulți [27], îndeosebi în herniile ventrale [18]. Acest procedeu se bazează pe extinderea suprafeței peretelui abdominal prin translația straturilor musculare, fără a compromite inervația și vascularizarea mușchilor [32, 33]. Inițial se recurge la disecția pielii și a țesutului subcutanat adipos de la mușchii peretelui abdominal. Ulterior se realizează secționarea longitudinală a aponeurozei mușchiului oblic extern pe toată lungimea la 1 cm de limita laterală a mușchiului drept abdominal, cu secționarea părții musculare a mușchiului oblic extern pe partea toracică și separarea ulterioară a acestuia de cel intern până la linia axilară. Peretele abdominal este închis pe linia mediană. După închiderea abdomenului, mușchiul oblic extern rămâne retras lateral [9, 33].

Închiderea pe etape. În cazurile când se constată creșterea presiunii intraabdominale se practică reducerea treptată a omfalocelului cu folosirea unor plase speciale din material plastic silicon (silo). Utilizarea acestor plase are ca scop protejarea organelor și facilitarea reducerii organelor în cavitatea abdominală. Plasele de silicon se aplică deasupra organelor abdominale și se suturează la peretele abdominal. Silo se reduce treptat, cel puțin o dată pe zi, până când toate viscerele vor fi returnate în cavitatea abdominală. În unele cazuri, sacul omfalocelului poate fi suspendat și ligaturat în serie, concomitent cu reducerea organelor [4].

Ideea utilizării unor pungi din material sintetic pentru reducerea treptată a conținutului herniar în cavitatea abdominală în caz de omfalocel de dimensiuni majore aparține lui Schuster S.R. (1967) [28]. Ulterior metoda a fost modificată de Allen R.G. și Wrenn E.L. (1969) [2]. Această metodă a permis de a micșora semnificativ rata mortalității în cazurile de omfalocel gigant. La reducerea organelor în cavitatea abdominală aceste pungi (saci) se înlătură și poate fi realizată închiderea defectului peretelui abdominal [36]. Tratamentul tradițional cu aplicarea inițială a silo și reducerea treptată a conținutului în cavitatea abdominală nu întotdeauna este unul de succes, asociindu-se în unele cazuri cu dezvoltarea unor complicații: insuficiență respiratorie, insuficiență hemodinamică, infecție, dehiscența suturilor de fixare și chiar o evoluție fatală [22].

Utilizarea expanderelor tisulare cu scopul extinderii cavității abdominale a fost raportată de mai mulți autori, aceste dispozitive fiind plasate subcutanat, intramuscular sau intraabdominal [11, 12]. Deși metoda are avantajul unei expansiuni controlate, dezavantajul constă în rata sporită, de 33%, de dezvoltare a herniilor ventrale și necesitatea frecventă a unui substituent sintetic pentru închiderea defectului parietal [32].

Închiderea amânată. De rând cu reducerea treptată a conținutului herniar cu ajutorul unor pungi speciale și închiderea întârziată, în Europa este utilizată pe larg metoda conservativă. Există două indicații pentru tratamentul conservativ al omfalocelului de dimensiuni majore sau gigant [14]:

- stările comorbide periculoase pentru viața micului pacient (malformații cardiace grave, sindroame cromozomiale, detresă respiratorie etc.) care sporesc riscul intervenției chirurgicale la un nivel neacceptabil;

- disproporții semnificative între conținutul herniei și cavitatea abdominală, când metoda de închidere fascială primară a peretelui abdominal poate fi contraindicată.

Tratamentul conservativ are ca scop depășirea

perioadei de timp (6-12 luni) până va fi posibilă reconstrucția abdomenului. Cavitatea abdominală se dezvoltă concomitent cu creșterea copilului, astfel că dimensiunile relative ale omfalocelului scad, iar disproporția visceroadominală se normalizează. Tratamentul conservativ primar implică măsuri de formare a unei cruste pe suprafața sacului și de facilitare a proceselor de granulare și de epitelizare, inițiate de la periferie, cu transformarea omfalocelului într-o hernie ventrală [3]. În acest scop, Ahlfeld (1899) a propus utilizarea în omfalocelul cu membranele intacte, a pansamentelor cu alcool [19, 30]. Grob M. (1963) a descris aplicarea topică a soluției de mercurcrom de 2% [15], idee susținută și de alți autori [26]. Pentru a micșora efectul toxic al mercurului s-a propus aplicarea soluției de mercurcrom de 0,5% împreună cu alcool de 65% [5]. În prezent, în acest scop sunt utilizate soluția de nitrat de argint, sulfadiazina de argint, betadina [3, 23, 24, 30, 35], cât și gențianul violet [24].

În prezent, utilizarea matrițelor dermale aceluare reprezintă o metodă alternativă de rezolvare a omfalocelului de dimensiuni majore, care permite de a obține o epitelizare acceptabilă [20].

Destul de răspândit a rămas procedeul propus de Gross R.E. (1948) care constă în închiderea pe etape cu lambouri extensive de piele pentru acoperirea defectului fără a deschide sacul amniotic, transformând omfalocelul în hernie ventrală, supusă ulterior (peste 12 luni) corecției chirurgicale [16]. În 1887 Olshasen primul a descris mobilizarea de lambouri de piele din regiunea cavității abdominale pentru a acoperi sacul omfalocelului intact [26].

Tehnica Lazaro da Silva a fost descrisă în 1971, având ca obiectiv tratamentul herniilor ventrale incizionale [21], ulterior procedeul fiind adaptat pentru închiderea amânată a omfalocelului gigant. Procedeul constă în transpunere fibroperitoneoaponeurotică longitudinală bilaterală, care finalizează cu închiderea în trei planuri [6, 26].

Așadar, omfalocelul constituie o problemă de sănătate gravă cu costuri sociale mari. Diversitatea opțiunilor de tratament în omfalocel, îndeosebi la nou-născuți cu forme grave ale acestei malformații, rămâne o problemă controversată. Rata sporită a insucceselor, frecvența înaltă a complicațiilor intra și postoperatorii, impun necesitatea unor studii complexe, multilaterale, care determină actualitatea problemei abordate.

Bibliografie

1. Alaish S.M., Strauch E.D. The use of *Alloderm* in the closure of a giant omphalocele. *J. Pediatr. Surg.*, 2006; 41: E37-E39.

2. Allen R.G., Wrenn E.L. Jr. *Silon as a sac in the treatment of omphalocele and gastroschisis*. J. Pediatr. Surg., 1969; 4: 3-8.
3. Almond S., Roxana R., Barganski N., Emran M.A. *Nonoperative management of a giant omphalocele using a silver impregnated hydrofiber dressing: a case report*. J. Pediatr. Surg., 2010; 45: 1546-9.
4. Aspelund G., Langer J.C. *Abdominal wall defects*. Curr. Pediatr., 2006; 16: 192-8.
5. Beasley S.W., Jones P.G. *Use of mercurochrome in the management of the large exomphalos*. Aust. Paediatr. J. 1986. 22(1): 61-3.
6. Benoit L., Arnal E., Goudet P., Cougard P. *La cure des ézérations médianes selon la technique d'autoplastie de Lazaro da Silva*. Ann. Chir., 2000; 125: 850-5.
7. Beres A., Christison-Lagay E.R., Romao R.L.P., Langer J.C. *Evaluation of Surgisis for patch repair of abdominal wall defects in children*. J. Pediatr. Surg., 2012; 47: 917-9.
8. Bianchi D.W., Crombleholme T.M., Alton M.E. *Omphalocele in fetology: diagnosis and management of the fetal patient*. New York, McGraw-Hill, 2000; pp 483-91.
9. Bleichrodt R.P., deVries Reilingh T.S., Malyar A. et al. *Component separation technique to repair large midline hernias*. Oper. a Techn. Gen. Surg., 2004; 6: 179-88.
10. Christison-Lagay E.R., Kelleher C.M., Langer J.C. *Neonatal abdominal wall defects*. Semin. Fetal & Neonat. Med., 2011; 16: 164-72.
11. Clifton M.S., Heiss K.F., Keating J.J. et al. *Use of tissue expanders in the repair of complex abdominal wall defects*. J. Pediatr. Surg., 2011; 46: 372-7.
12. De Ugarte D.A., Asch M.J., Hedrick M.H. et al. *The use of tissue expanders in the closure of a giant omphalocele*. J. Pediatr. Surg., 2004; 39(4): 613-5.
13. Dunn J.C., Fonkalsrud E.W. *Improved survival of infants with omphalocele*. Am. J. Surg., 1997; 173: 284-7.
14. Foglia R., Kane A., Becker D. et al. *Management of giant omphalocele with rapid creation of abdominal domain*. J. Pediatr. Surg., 2006; 41: 704-9.
15. Grob M. *Conservative treatment of exomphalos*. Arch. Dis. Child., 1963; 38: 148-50.
16. Gross R.E. *A new method for surgical treatment of large omphalocele*. Surgery, 1948; 24: 277-83.
17. Heider A.L., Strauss R.A., Kuller J.A. *Omphalocele: Clinical outcomes in cases with normal karyotype*. Am. J. Obst. Gynecol., 2004; 190: 135-41.
18. Hood K., Millikan K., Pittman T. et al. *Abdominal wall reconstruction: a case series of ventral hernia repair using the component separation technique with biologic mesh*. Am. J. Surg., 2013; 205: 322-8.
19. Jones P.G. *Exomphalos (syn. Omphalocele). A review of 45 cases*. Arch. Dis. Child., 1963; 38: 180-7.
20. Ladd A.P., Rescorla F.J., Eppley B.L. *Novel use of acellular dermal matrix in the formation of a bioprosthetic silo for giant omphalocele coverage*. J. Pediatr. Surg., 2004; 39: 1291-3.
21. Lazaro da Silva A. *Plastica com o sacco hernia'rio na correc a o das he'rnias incisionais*. Hospital, 197; 79: 123-4.
22. Lee S.L., Beyer T.D., Kim S.S. et al. *Initial nonoperative management and delayed closure for treatment of giant omphaloceles*. J. Pediatr. Surg., 2006; 41: 1846-9.
23. McNair C., Hawes J., Urquhart H. *Caring for the newborn with an omphalocele*. Neonat. Net., 2006; 25(5): 319-27.
24. Mitul A.R. *Initial conservative management of exomphalos major with gentian violet*. J. Neonatal. Surg., 2012; 1(4): 51.
25. Nasr A., McNamara P.J., Mertens L. et al. *Is routine preoperative 2-dimensional echocardiography necessary for infants with esophageal atresia, omphalocele, or anorectal malformations?* J. Pediatr. Surg., 2010; 45: 876-9.
26. Pereira R.M., Tatsuo E.S., Simo A.C. et al. *New method of surgical delayed closure of giant omphaloceles; Lazaro da Silva technique*. J. Pediatr. Surg., 2004; 39(7): 1111-5.
27. Ramirez O.M., Ruas E., Dellon A.L. *"Component separation" method for closure of abdominal-wall defects: an anatomic and clinical study*. Plast. Reconstr. Surg., 1990; 86(3): 519-26.
28. Schuster S.R. *A new method for the staged repair of large omphaloceles*. Surg. Gynecol. Obstet., 1967; 125: 837-50.
29. Shakya V.C., Agrawal C.S., Shrestha N.R. et al. *Omphalocele with dextrocardia – a rare association*. J. Nepal. Med. Assoc., 2009; 48(175): 249-51.
30. Tran D.A., Truong Q.D., Nguyen M.T. *Topical application of Povidone-Iodine solution (Betadine) in the management of giant omphalocele*. Dermatology, 2006; 212: 88-90.
31. Vacharajani A.J., Rao R., Keswani S., Mathur A.M. *Outcomes of exomphalos: an institutional experience*. Pediatr. Surg. Int., 2009; 25: 139-44.
32. van Eijck F.C., Aronson D.A., Hoogveen Y.L., Wijnen R.M.H. *Past and current surgical treatment of giant omphalocele: outcome of a questionnaire sent to authors*. J. Pediatr. Surg., 2011; 46: 482-8.
33. van Eijck F.C., Ivo de Blaauw, Bleichrodt R.R. et al. *Closure of giant omphaloceles by the abdominal wall component separation technique in infants*. J. Pediatr. Surg., 2008; 43: 246-50.
34. van Eijck F.C., van Vlimmeren L.A., Wijnen R. et al. *Functional, motor developmental, and long-term outcome after the component separation technique in children with giant omphalocele: A case control study*. J. Pediatr. Surg., 2013; 48: 525-32.
35. Whitehouse J.S., Gourlay D.M., Masonbrink A.R. et al. *Conservative management of giant omphalocele with topical povidone-iodine and its effect on thyroid function*. J. Pediatr. Surg., 2010; 45: 1192-7.
36. Wilson R.D., Johnson M.P. *Congenital abdominal wall defects: An update*. Fetal. Diagn. Ther., 2004; 19: 385-98.
37. Zama M., Gallo S., Santecchia L. et al. *Early reconstruction of the abdominal wall in giant omphalocele*. Br. J. Plast. Surg., 2004; 57: 749-53.
38. Морозов Д.А., Филиппов Ю.В., Никитина А.С. и др. *Варианты хирургического лечения омфалоцеле*. Саратовский научно-мед. журнал, 2007; 2(16):23-5.

PARALELE IMAGISTICE ȘI MORFOPATOLOGICE ÎN CHISTUL HIDATIC PULMONAR NECOMPLICAT LA COPII

Eva Gudumac¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med., acad. AȘM, Om Emerit,

Stanislav Babuci^{1,2} – conf. cercet. coord., dr. hab. șt. med.,

Vergil Petrovici³ – dr. șt. med.,

Nicolae Dogotari³ – cercet. șt. stagiar,

Marian Efros³ – medic imagist,

¹Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică,

²Laboratorul de infecții chirurgicale la copii,

USMF „Nicolae Testemițanu”,

³IMSP Institutul Mamei și Copilului

tel. 067156999, nicolae-dogotari@mail.ru

Rezumat

Autorii prezintă analiza unui studiu morfopatologic a 18 pacienți cu diagnosticul preoperator de chist hidatic pulmonar necompliat la care în perioada postoperatorie s-a dezvoltat insuficiența suturilor de capitonaj și s-au asociat fistulele bronhiale reziduale, confirmate prin metode imagistice de diagnostic. Analiza rezultatelor obținute le-a permis autorilor de a conchide că țesuturile perichistului au un potențial sporit al proceselor de regenerare, care influențează semnificativ evoluția favorabilă a proceselor de reparare și obliterare a cavităților reziduale postoperatorii în cazurile de insuficiență a suturilor de capitonaj. Autorii consideră că în cazurile de insuficiență a suturilor de capitonaj la copii pot fi tratați conservativ.

Cuvinte-cheie: chist hidatic pulmonar, fistulă bronhială reziduală, insuficiența suturilor de capitonaj, procese de regenerare

Summary. Imaging and morphopathological parallels in uncomplicated pulmonary hydatid cyst in children

The authors present the analysis of a morphological study on 18 patients with the preoperative diagnosis of uncomplicated pulmonary hydatid cyst that developed postoperatively capitonage suture failure, they being associated with residual bronchial fistulas confirmed by diagnostic imaging methods. The analysis of the obtained results allowed the authors to conclude that pericyst tissues have a high potential of regenerative processes. This significantly influences the favorable development of the restorative and obliterative processes of postoperative residual cavities in cases of capitonage suture failure. The authors consider that in cases of capitonage suture failure in children, the conservative treatment can be applied.

Key words: pulmonary hydatid cyst, residual bronchial fistulas, capitonage suture failure, regenerative processes

Резюме. Рентгенографические и морфопатологические параллели в неосложненном легочном эхинококкозе у детей

Авторы представляют анализ морфологического исследования 18 пациентов с предоперационным диагнозом неосложненного легочного эхинококкоза, который в послеоперационном периоде проявил недостаточность капитонажных швов, также связанный с остаточными бронхиальными свищами подтвержденные методами диагностической визуализации. Анализ результатов позволил авторам сделать вывод, что ткани перикисты обладают высоким потенциалом регенеративных процессов, которые существенно влияют на благоприятное развитие регенеративных и облитерационных процессов послеоперационных остаточных полостей в случаях недостаточности капитонажных швов. Авторы считают, что в случае недостаточности капитонажных швов у детей можно применять консервативное лечение.

Ключевые слова: легочный эхинококкоз, остаточные бронхиальные свищи, недостаточность капитонажных швов, регенеративные процессы

Introducere. Diagnosticul chistului hidatic pulmonar este cu mult facilitat în prezent cu folosirea pe scară largă a ecografiei, scintigrafiei pulmonare și a TC.

Obținerea unor rezultate mai bune este în directă legătură cu cercetările histopatologice. Studiul de față prezintă o analiză a rezultatelor imagistice și histopatologice în chistul hidatic pulmonar la copii.

Tratamentul chistului hidatic pulmonar presupune îndepărtarea completă a larvochistului parazitar sau rezecția chistului împreună cu parenchimul adiacent [8, 10, 17]. Chiar dacă unii autori preferă diferențiat rezecțiile pulmonare în chistul hidatic pulmonar [12], procedeul chirurgical optim în prezent rămâne îndepărtarea completă a larvochistului parazitar prin chistotomie, enuclearea intactă sau îndepărtarea

larvohistului după aspirarea conținutului lichid cu păstrarea maximă a parenchimului pulmonar preferându-se uneori drenurile intrachistice cu o derivație externă a drenului [3, 15]. Atitudinea față de cavitatea reziduală este diferită [4], mai frecvent recurgându-se la obliterarea acesteia prin capitonaj [9]. Capitonajul cavității reziduale are ca scop prevenirea pierderilor de aer în urma fistulelor bronhiale reziduale. În același timp, metoda de capitonaj în formele complicate ale bolii pot duce la infecție și rupturi ale țesutului pulmonar cu insuficiența suturilor [11].

Scopul lucrării a fost de a stabili modificările morfopatologice la copiii supuși intervenției chirurgicale în echinococemie pulmonară și cu capitonajul cavității reziduale la care în perioada postoperatorie a survenit insuficiența suturilor de capitonaj.

Material și metode. Studiul cuprinde analiza observațiilor clinice, imagistice și morfopatologice la 91 de pacienți în vârstă de 4 – 18 ani, investigați și tratați chirurgical cu chist hidatic pulmonar în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu” în perioada 2000 – 2014.

Lotul de studiu a inclus 18 pacienți (din totalul 91 pacienți) cu diagnosticul preoperator de chist hidatic pulmonar necomplicat la care în perioada postoperatorie s-a dezvoltat insuficiența suturilor de capitonaj și s-au asociat fistulelor bronhiale reziduale, confirmate prin metode imagistice de diagnostic (radiografia cutiei toracice în 2 incidente, tomografie computerizată).

Studiul morfopatologic a inclus fragmente de perichist și parenchim pulmonar prelevate intraoperator din imediata apropiere, utilizând metoda de colorație cu hematoxilină-eozină. Rezultatele clinico-imagistice au fost confruntate cu constatările examenului morfopatologic.

Rezultate și discuții. Analiza rezultatelor exame-



Fig. 1. Radiografie toracică preoperatorie a pacientului P. de 9 ani. Chist hidatic de dimensiuni majore în proiecția lobului inferior al plămânului stâng

nului radiologic au demonstrat că ponderea cazurilor de insuficiență a suturilor de capitonaj al cavităților reziduale postechinococectomice se află în relație directă cu gravitatea modificărilor morfopatologice, depistate în structura capsulei fibroase și a parenchimul pulmonar perichistic. La pacienții cu modificări inflamatorii perifocale mai puțin exprimate (lotul I de studiu – 11 pacienți), constatate la examenul radiologic (fig. 1.), obliterarea cavităților reziduale (fig. 2) s-a produs în primele 5 - 6 luni postoperator (fig. 3).

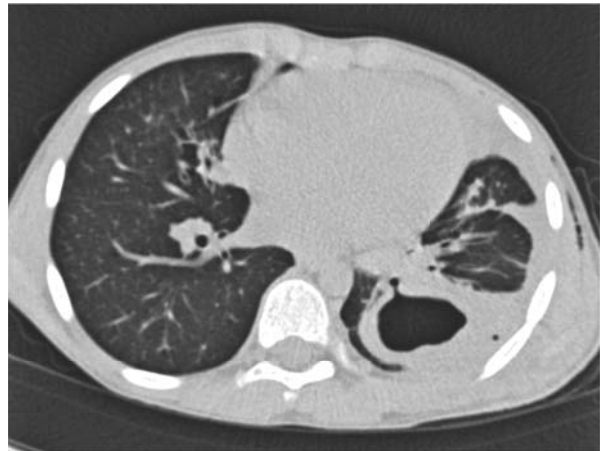


Fig. 2. Tomografie computerizată a pacientului P. la 11-a zi după intervenție chirurgicală. Aspectul imagistic al cavității reziduale postoperatorii a plămânului stâng care comunică cu bronhia segmentară, semne de bronhopneumonie polisegmentară și pleurezie pe stânga



Fig. 3. Radiografie toracică a pacientului P. de 9 ani la 5 luni după operație. Dispariția completă a cavității reziduale

Rezultatelor examenului morfopatologic a demonstrat că în toate 18 cazuri a fost constatat larvohist hidatic viabil cu cuticula laminară și membrana prolijeră bine exprimate și prezența de elemente germinative fertile (fig. 4).

Modificările perichistului în lotul I de studiu au fost caracterizate de modificări necrotice dispersate cu component granulo-citar eozinofil (fig. 5).

Capsula fibroasă conținea, de obicei, infiltrate pseudofoliculare limfocitare (fig. 6) cu semne de

angiopatie hipertroficostenozantă arterială (fig. 7). Modificările parenchimului pulmonar perichistic au inclus deformarea chistică a segmentelor bronhoalveolare cu prezența componentului macrofagal și infil-

trate limfocitare pseudofoliculare (fig. 8). Pe alocuri puteau fi observate bronșiectazii erodate cu conținut macrofagal-fibrinos cu aspecte de organizare a fibrinei (fig. 9).

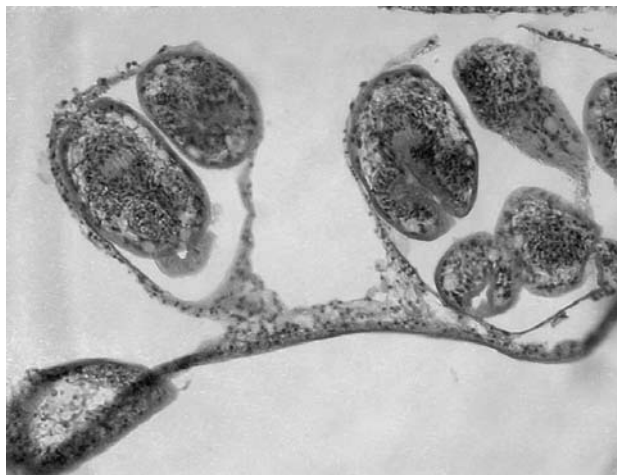


Fig. 4. *Vezicule proligere pediculate legate de membrana germinativă care conțin scolexuri evaginați și invaginați. Colorația H&E. x200*

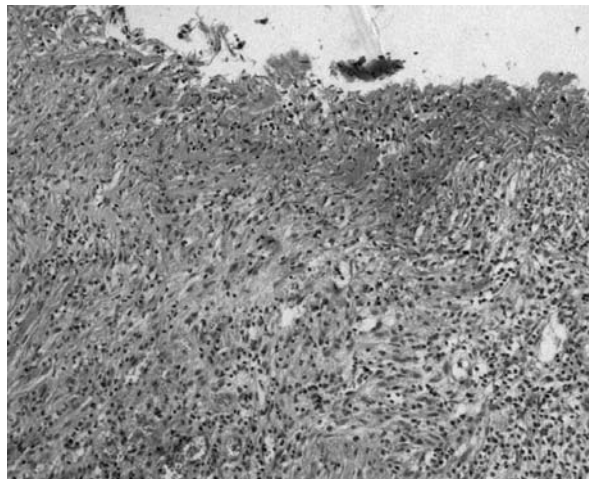


Fig. 5. *Capsula periparazitară fibrilar celulară cu modificări necrotice dispersate și component granular eozinofil x200. Colorația H&E*

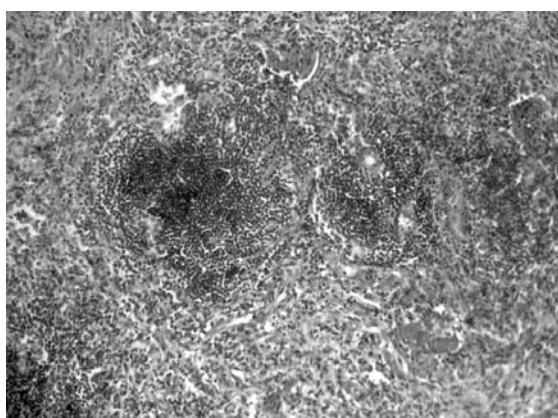


Fig. 6. *Infiltrate pseudofoliculare limfocitare în zona capsulei cu aspect fibrilar celular. Colorația H&E. x200*

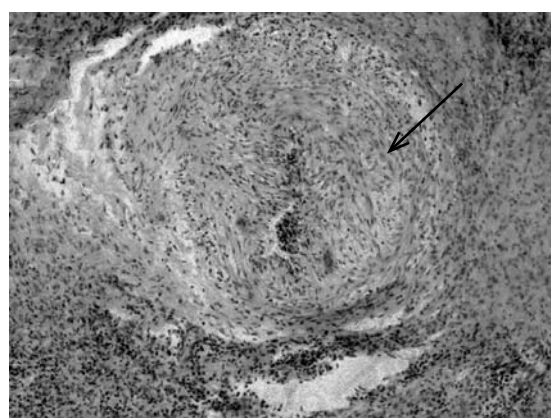


Fig. 7. *Angiopatie hipertrofico stenoizantă arterială la nivel de capsulă hialinizată. Colorația H&E. x100*

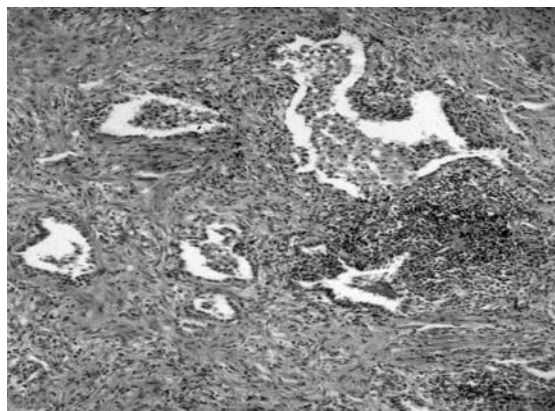


Fig. 8. *Segmente bronhoalveolare deformate chistic cu component macrofagal și infiltrate limfocitare pseudofoliculare. Colorația H&E. x 200*

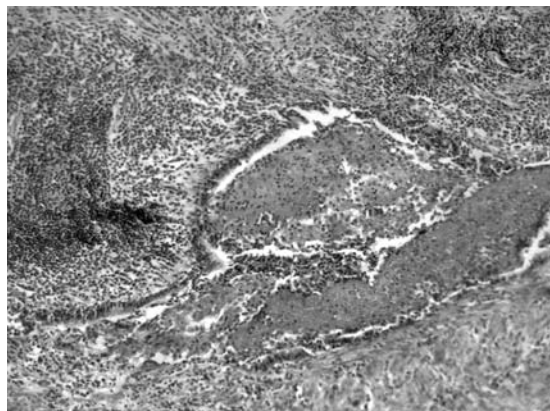


Fig. 9. *Bronșiectazii erodate cu conținut macrofagal-fibrinos cu aspecte de organizare a fibrinei. Colorația H&E. x 200*

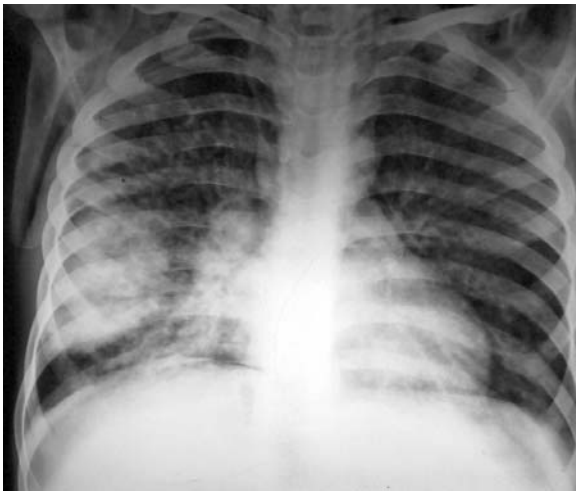


Fig. 10. Radiografie toracică preoperatorie a pacientului L., 11 ani. Chist hidatic al lobului inferior al plămânului drept cu pneumonie perifocală



Fig. 11. Radiografie toracică a pacientului L., la a 6-a zi după operație. Prezența unei cavități reziduale după echinococectomie pulmonară cu dezvoltarea unui pneumotorax compresiv

La pacienții cu modificări inflamatorii perichistice semnificative (lotul II de studiu – 7 pacienți), constatate la examenul radiologic (fig. 10), evoluția postoperatorie a fost gravă, cu asocierea complicațiilor, inclusiv insuficiența suturilor de capitonaj, persistența fistulelor bronșice, dezvoltarea pneumotoraxului compresiv (fig. 11).

În aceste cazuri, studiul morfofopatologic, de rând cu modificările depistate în lotul I, au fost determinate semne de alveolită în organizare cu proeminări polipoase și deformarea chistică bronhioloalveolară (fig. 12) și bronșiolită pe fundal de pneumonie alveolarmacrofağală (fig. 13).

Hidatidoza, o maladie cunoscută încă din timpul lui Galen și Hipocrate, a fost descrisă pentru prima dată în sec. 17 de către Zhebesius [2, 6], iar Rudolphi (1808) a folosit pentru prima dată termenul de chist hidatic pentru a descrie echinococoză la om [5].

În 1884 Thomas a sugerat o tehnică care consta în incizia parenchimului pulmonar cu îndepărtarea larvochistului parazitar [16]. Tehnica de enucleare a fost propusă de Ugon (1946) și Barret (1947), care a descris îndepărtarea parazitului și obliterarea cavității reziduale cu ajutorul suturilor aplicate în pungă (capitonaj) [1, 13]. Procedul de rezecție a capsulei fibroase cunoscut sub numele de perichistectomie a fost propus în 1948 de către Perez-Fontana. Rezecția pulmonară pentru chistul hidatic pulmonar [7], pentru prima dată a fost raportată de către Vaccarezza O.A. și Triccerri (1951), metoda fiind utilizată la pacienții cu forme complicate ale maladii [14].

Concluzie. Analiza rezultatelor obținute ne permite de a conchide că în chistul hidatic pulmonar la copii, țesuturile perichistului au un potențial sporit al proceselor de regenerare, care influențează semnificativ evoluția favorabilă a proceselor de reparare și

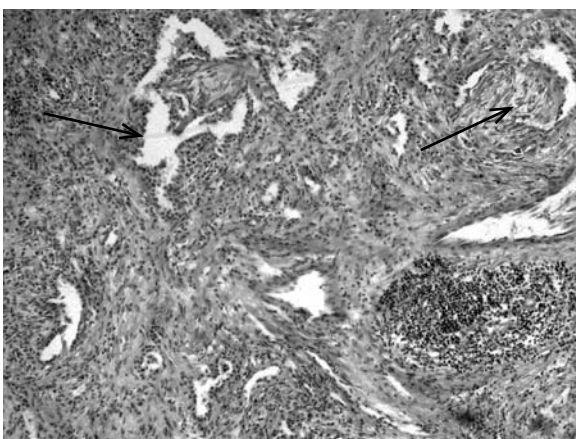


Fig. 12. Alveolită în organizare cu proeminării polipoase și deformare chistică bronhioloalveolară. Colorația H&E. x 200

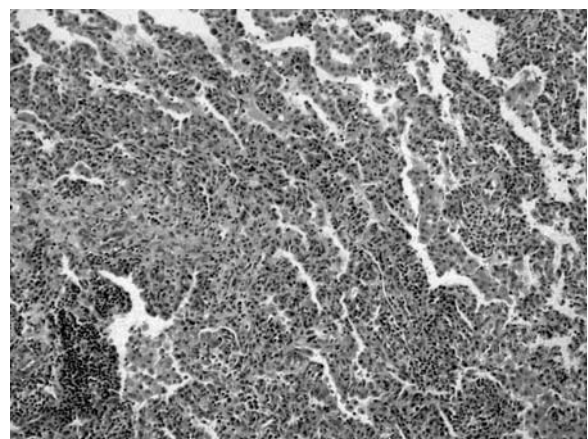


Fig. 13. Semne de bronșiolită cu pneumonie alveolarmacrofağală. Colorația H&E. x 200

obliterare a cavităților reziduale postoperatorii în cazurile de insuficiență a suturilor de capitonaj. În acest context considerăm că în cazurile de insuficiență a suturilor de capitonaj copiii pot fi tratați conservativ.

Bibliografie

1. Barrett N.R. *Surgical treatment of hydatid cysts of the lung*. Thorax, 1947; 2: 21-57.
2. Burgos R., Varela A., Castedo E. et al. *Pulmonary hydatidosis: surgical treatment and follow-up of 240 cases*. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 1999; 16: 628-35.
3. Dakak M., Caylak H., Kavakli K. et al. *Parenchyma-saving surgical treatment of giant pulmonary hydatid cysts*. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2009; 57: 165-8.
4. Eren N.M., Balci A.E., Eren Ş. *Non-capitonnage method for surgical Treatment of lung hydatid cysts*. Asian Cardiovasc. Thorac. Ann., 2005; 13: 20-3.
5. Guska S., Čerimagić Z., Pilav I. *Konzervativni hirurški tretman plućne hidatidoze kod djece*. Med. Arh., 2007; 61(1): 11-5.
6. Kabiri E.H., Traibi A., El Hammoumi M. et al. *Parenchyma sparing procedures is possible for most pulmonary hydatid disease without recurrence and low complications*. Med. Arh., 2012; 66(5): 332-5.
7. Pérez-Fontana V. *Nuevo metodo de upearar en el quiste hidatico del pulmon*. Arch. Pediatr. Uruguay, 1948; 19: 5-36.
8. Santivanez S., Garcia H.H. *Pulmonary cystic echinococcosis*. Curr. Opin. Pulm. Med., 2010; 16(3): 257-61.
9. Shalabi R.I., Ayed A.K., Amin M. *15 Years in surgical management of pulmonary hydatidosis*. Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2002; 8: 131-4.
10. Sinmaz E., Çeliksöz A. *A giant pulmonary hydatid cyst treated without lobectomy*. Yonsei Med. J., 2009; 50(6): 856-8.
11. Sokouti M., Golzari S., Aghdam B.A. *Surgery of uncomplicated pulmonary hydatid cysts: capitonnage or uncapitonnage?* Int. J. Surg., 2011; 9: 221-4.
12. Sokouti M., Pezeshkian M., Ghabili K., Golzari S.E.J. *Surgical procedures and postoperative complications in patients with giant and non-giant pulmonary hydatid cysts*. Life Sci. J., 2013; 10(1): 138-42.
13. Ugon A.V., Victoria A., Suarez H., Marcalin I. *La lobectomia en el tratamiento de las secuelas del quiste hidatico de pulmon*. Boln. Soc. Chirur. Uruguay, 1946; 17: 465-70.
14. Vaccarezza O.A., Tricerri F.E. *Resultados del tratamiento quirurgico del quiste hidatico del pulmon: A proposito de 41 casos tratados par reseccion de pulmon sin mortalidad*. Prensa Med. Argent., 1951; 38: 1079-83.
15. Vasquez J.C., Montesinos E., Peralta J. et al. *Need for lung resection in patients with intact or ruptured hydatid cysts*. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2009; 57: 295-302.
16. Xanthakis D., Efthinmiadis M., Papadakis G. et al. *Hydatid disease of the chest: report of 91 patients surgically treated*. Thorax, 1972; 27: 517-28.
17. Yekeler E., Karaarslan K., Yazicioglu A. et al. *Lobectomy for pulmonary hydatid cyst*. Turk. J. Med. Sci., 2013; 43: 1024-9.

CHISTUL RENAL SIMPLU LA COPIL

Jana Bernic¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Boris Curajos¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Vera Dzero¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Adrian Revenco¹ – doctorand,
Victor Roller² – cercetător științific,
Anatol Curajos³ – urolog,
Victoria Celac³ – urolog, dr. șt. med.,
Sergiu Malanco³ – medic anesteziolog,

¹Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică,

²Laboratorul de infecții chirurgicale la copii,
 USMF „Nicolae Testemițanu”,

³Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Acad. Natalia Gheorghiu”,
 IMSP Institutul Mamei și Copilului
 tel.: 069149006, jana.bernic@usmf.md

Rezumat

Scopul lucrării a constat în stabilirea morbidității, complicațiilor, particularităților de diagnostic și ameliorarea rezultatelor tratamentului în chistul solitar renal la copii. Lucrarea prezintă un studiu efectuat în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, IMSP Institutul Mamei și Copilului într-o perioadă de 9 ani, pe un lot de 120 pacienți cu vârsta cuprinsă între 8-18 ani diagnosticați și rezolvați chirurgical cu chist renal simplu. **Rezultate:**

lucrarea realizează o analiză a principalelor aspecte legate de clasificare a chisturilor renale, metode de diagnostic, criteriile de diagnostic diferențial, timpul intervenției chirurgicale, precum și a posibilelor complicații, metode de diagnostic și tratament a chisturilor renale la copii.

Cuvinte-cheie: chist renal, copii, clasificare, diagnostic, tratament

Summary. Simple renal cyst in children

The aim of the work stated the determining of morbidity, complications, the diagnostics, peculiarities and the improvement of the results of treatment of solid renal cyst in children. This work is a study carried out at National Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery „Natalia Gheorghiu”, MIPH, the Institute of Mother and Child, for a period of 9 years, on a lot of 120 patients and of 8-18 years of age, diagnosed and surgically treated with simple renal cyst. Results: The paper performs an analysis of the main aspects related to classification of renal cysts, diagnosing methods, differential diagnosing criteria surgical intervention time, as well as the possible complications that might appear, and methods of diagnosis and treatment of renal cysts in children.

Key words: renal cyst, children, classification, diagnostics, treatment

Резюме. Простая киста почки у детей

Цель исследования состояла в том, чтобы установить частоту заболеваемости, осложнения, особенности диагностики и улучшения результатов лечения при простой кисте почки у детей. Эта статья представляет собой исследование Национального научно-практического центра детской хирургии «Наталии Георгиу» «Институт матери и ребенка» на протяжении 9 лет, было обследовано 120 пациентов в возрасте 8-18 лет которые были диагностированы и прооперированы по поводу простой кисты почки. Результаты: Эта статья дает анализ основных аспектов классификации кист почек, диагностики, дифференциально-диагностических критериев, во время операции, а также возможные осложнения, методы диагностики и лечения простых кист почек у детей.

Ключевые слова: почечная киста, дети, классификация, диагностика, лечение

Întroducere. Bolile chistice renale sunt constituite dintr-un grup heterogen de boli ereditare, boli apărute în cursul dezvoltării. Chistul renal este o leziune benignă, neoplazică, unică, cu conținut lichid. Multe chiste renale sunt uniloculare, fiind localizate mai frecvent în corticala renală (cortex), și destul de rar au origine medulară. Managementul chisturilor renale rămâne încă o mare provocare terapeutică [1].

Chistele renale la copil pun deseori probleme de diagnostic atât clinicianului, cât și radiologului, anatomo-patologului, deoarece sunt observate accidental, în timpul unui alt consult. S-au efectuat mai multe studii și s-a demonstrat că dificultățile de diagnostic și tratament sunt ca rezultat că o serie de forme pot fi confundate cu tumorile maligne, iar altele nediate diagnosticate reprezintă o cauză majoră de insuficiență renală cronică, ca de exemplu boala polichistică. Diagnosticarea și sancționarea terapeutică a acestora reprezintă un act profilactic pentru prevenirea complicațiilor [2].

Datele acumulate în unitățile de urologie pediatrică încearcă să explice formarea chisturilor renale. Una din teoriile mai vechi invocă obstrucția intratubulară parțială care ar provoca o tulburare proximală obstrucției, iar a doua teorie a evocat defecte asupra matricei extracelulare a membranei bazale a tuburilor, care ar putea provoca o reducere a flexibilității peretelui tubular cu formarea chisturilor [4].

Studii recente bazate pe cercetări efectuate în boala chistică la animale, ca și pe celule epiteliale la

om au indicat la un defect primar atât în creștere, cât și în diferențierea celulelor epiteliale tubulare.

Astfel, s-a conchis că dezvoltarea chisturilor este rezultatul unei anomalii genetice sau câștigate, a diferențierii celulare care duce la o proliferare celulară susținută, la o secreție fluidă transepitelială, la remodelarea matricei extracelulare și la formarea chistului [3].

Numeroase studii subliniază faptul, că chistul renal simplu conform necropsiilor la persoanele peste 50 de ani au o incidență de 35% din cazuri, pe când la copii sunt mai rare.

Analizând literatura de specialitate, putem afirma că chistul renal simplu este o malformație congenitală care este încadrată în „anomalii de volum și structură” [5] și care afectează prin complicațiile sale calitatea vieții nu numai a copilului dar și a viitorului adult.

Chistele renale de dimensiuni mari care comprimă parenchimul renal, pot asocia complicații grave ca: supurația, dereglări ale urodinamicii, formarea calculilor renali etc. Există studii care raportează că în unele cazuri chistele renale se pot maligniza (M.A.Bosniac, 1997).

Sistemul de clasificare bosniac prin evaluarea imagistică - TC renale ale chisturilor renale permite de a stabili atât riscul de malignizare cât și necesitățile ulterioare și / sau tratamentul.

Clasificarea chisturilor renale:

Bosniac 1 (Fig.1)

- Chistul simplu, perete imperceptibil, circular

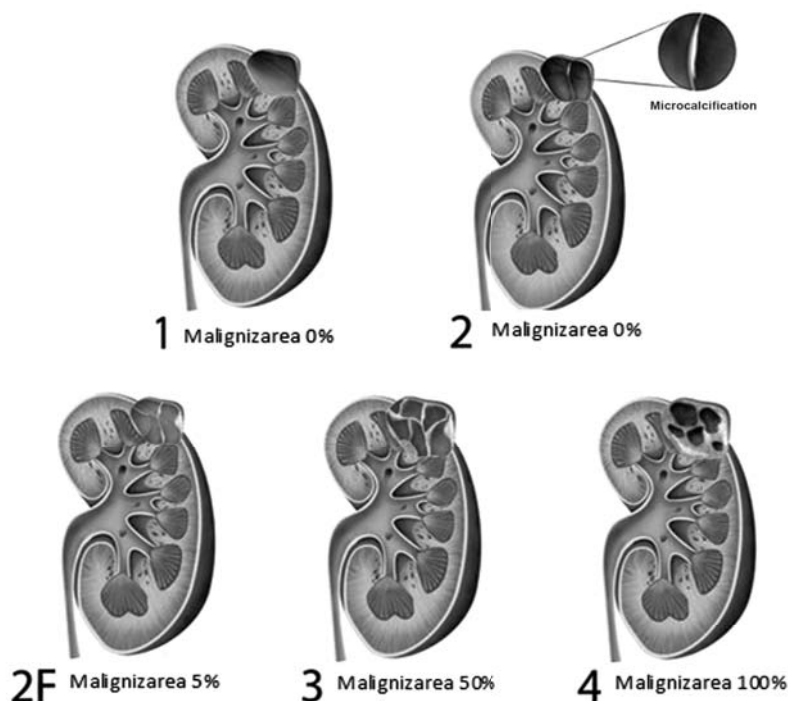


Fig. 1. Clasificarea Bosniacă a chistelor renale

Conduita medicală: supravegherea activă

- Malignizare% : ~0%

Bosniac 2

- Complex minim, câteva septuri subțiri (<1mm),

Ca puțin ++, fără intensificare de înaltă atenuare (din cauza fluidului proteic sau hemoragic), leziuni renale de mai puțin de 3 cm sunt de asemenea incluse în această categorie; aceste leziuni sunt, în general, bine delimitate de țesutul renal intact.

- Dezvoltare : nulă
- Malignizare: ~0%

Bosniac 2F

• Complex minimal dar care necesită supraveghere activă

• Număr de septuri crescut, cu grosime minimală sau intensificare de sept sau perete

- Ca ++ dens

• Chistul hiperdens prezintă o formațiune cu diametrul mai mare ca 3 cm, situat de obicei intrarenal (mai puțin de 25% de perete vizibil); fără intensificare

• Dezvoltare : necesită ecografie sau TC, supraveghere

- Malignizare% : ~25%

Bosniac 3

• Prezintă septuri nedeterminate, dense sau multiple, noduli murali, hiperdenși la TC(vezi 2F)

• Tratament/Conduita: nefrectomie parțială sau RF ablație la vârstnici/ risc chirurgical minim

- Malignizare% : ~54%

Bosniac 4

• Malignizare evidentă, masă solidă cu chist voluminos sau component necrotic

- Tratament: nefrectomie parțială/totală
- Malignizare% : ~100%.

S-a urmărit evaluarea chistelor de dimensiuni majore și s-a demonstrat că ele diminuează progresiv funcția renală.

În ultimele două decenii au fost propuse clasificările necesare fiind descrise principalele lor caracteristici clinico-evolutive, biologice, histologice etc. În pofida multitudinii datelor disponibile rezultatele tratamentului sunt încă departe de a fi satisfăcătoare, iar incidența chistelor renale rămâne inacceptabil de crescută și cu risc major de asociere a complicațiilor. Utilizarea metodelor moderne de profilaxie, diagnostic, tratament, cât și tehnicile noi anestezice și chirurgicale la o mare parte din pacienți nu reduc semnificativ complicațiile, iar costurile sunt crescute, și calitatea vieții viitorului adult este compromisă.

Reieșind din cele menționate ne-am propus ca obiectiv elucidarea subiectului dat. Am urmărit ratele de apariție a chistelor renale, a complicațiilor, precum și factorii posibili ce ar influența apariția acestora.

A fost demonstrat că chistele renale reprezintă spații pline cu lichid situate în parenchimul renal, și pot varia mult în diametru, de la unu până la 10 cm fiind situate de regulă, în partea externă a rinichiului, în porțiunea corticală sau în cea internă, medulară. Nu toate chistele renale au fost congenitale, unele dintre ele fiind ereditare, iar altele au apărut la etapele vieții, deci au fost dobândite.

Chistul renal simplu reprezintă o formațiune sferică umplută cu lichid, localizată la nivelul parenchi-

mului renal. Pereții chistului sunt foarte subțiri, fără nivelări. În interiorul chistului se află lichid clar sau de culoare gălbuie. Un alt tip de chist renal simplu este cel hiperdens, care conține sânge în interiorul său [6].

Chistul renal este o afecțiune benignă și nu prezintă indicație operatorie decât în cazul când tratamentul medicamentos a eșuat, iar volumul chistului depășește media de 2-3 centimetri, devenind dureros, nefiind compatibil cu regimul de viață normal al pacientului, din cauza durerilor lombare și astenie fizică.

Scopul lucrării a constat în stabilirea morbidității, complicațiilor, particularităților de diagnostic și ameliorarea rezultatelor tratamentului în chistul solitar renal la copii.

Material și metode de cercetare. Studiul a fost realizat pe un lot de 120 copii cu vârstă cuprinsă între 8 și 18 ani, care s-au aflat la tratament în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, clinica de Urologie Pediatrică, IMSP IMȘIC în perioada 2005-2013. Menționăm că chistele renale simple care reprezintă o entitate patologică distinctă au fost descoperite întâmplător la un examen imagistic de rutină. Evolutiv chistele sau mărit în dimensiuni lent, iar tabloul clinic a fost deseori asimptomatic. Mai frecvent chistele au fost localizate la unul din poli renali, cu toate că pot apărea în orice segment al rinichiului. Retenția de urină a asociat atrofia parenchimului renal, cu dereglări circulatorii și instalarea hipertensiunii arteriale. Chistele de dimensiuni mari, gigante (mai mult de 1 litru) s-au manifestat prin dureri, provocând chiar colică renală, uneori - macrohematurie. Decurgerea latentă a chistelor renale a asociat complicații ca infectarea chistelor, hemoragie, malignizare. Conform statisticilor chistele de dimensiuni mari au fost mai frecvent supuse traumatismului, care a condus la ruperea peretelui chistului cu formarea urohematomului pararenal. Examinarea fizică a copilului a determinat în regiunea rinichiului o formațiune nedureroasă, tumorală, cu contur neted, strict delimitată.

Ecografia rinichiului a stabilit o formațiune lichidiană localizată la polul inferior al rinichiului stâng, care comprimă parenchimul renal, calicele inferioare (fig. 2).

Pentru a aprecia dinamica creșterii chistului renal o importanță mare o are determinarea coeficientului renal chistos (Лисунок А.А., 1999). Micșorarea dimensiunilor acestuia ne confirmă la mărirea volumului chistului renal.

Tomografia computer renală cu substanță de contrast a înregistrat o formațiune rotundă cu pereți subțiri, ce se delimitează de la parenchimul renal pe stânga și comprimă calicele renale inferioare (fig.3).

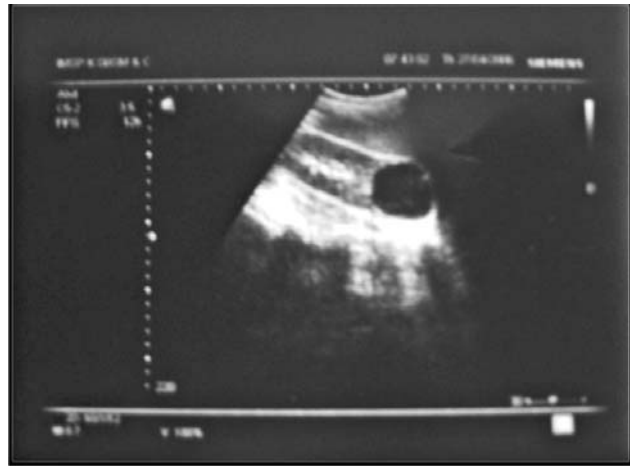


Fig. 2. Ecografia renală. Caz clinic. Formațiune lichidiană la polul inferior al rinichiului stâng, care comprimă parenchimul renal și calicele inferioare



Fig. 3. Tomografia computer renală cu substanță de contrast (caz clinic) a înregistrat o formațiune rotundă cu pereți subțiri, ce se delimitează de la parenchimul renal pe stânga, comprimă calicele renale inferioare

Rezultate și discuții. În lotul studiat de 120 pacienți, repartitia pe sexe arată o predominanță la fete 63 (52%), față de băieți 57 (47,5%). Rinichiul pe stânga a fost afectat la 67 (55,8%) copii, rinichiul pe dreapta la 53 (44,1%). Din punct de vedere clinic chistele renale simple sau manifestat cu dureri abdominale, având următoarele caractere: dureri lombare la 55 (45,8%), dureri la palpare la 2 copii (1,6%), modificări în analiza sumară de urină – hematurie la 5 (4,1%), disurie la 1 (0,8%) cu chist gigant renal, hipertensiunea renală a fost depistată la 2 (1,6%) pacienți. Chistul renal simplu a fost depistat mai frecvent la polul inferior al rinichiului la 67 (55,8%), la polul superior la 53 pacienți (44%).

Rezultatele clinico-paraclinice ne-au permis de a definitiva două loturi de pacienți cu chisturi renale: 1.

Primul lot - copii cu clinica de abdomen acut, la care chistul renal simplu a fost depistat ocazional, prin ecografia renală, iar la internare durerile abdominale nu au avut răsunet renourinar, nu au fost prezente careva complicații și nu au necesitat tratament chirurgical. Copiii acestui lot continuă să fie supravegheați de medicul urolog pediatru, fiind investigați 1 dată la 3-6 luni.

Al II-lea lot de pacienți - 45 (37,5%) au prezentat dureri lombare, puseie de hematurie, disurie, hipertensiune arterială. La acești pacienți s-a determinat mărirea în dimensiuni a chistului renal. Acești pacienți după o terapie cu includerea în complex a preparatelor antioxidante (vitamina E, B₁, B₂, C, Solcoseril, Actovegin etc.) au necesitat corecție chirurgicală excizia chistului renal 55 (45,8%), evacuarea chistului renal prin ghidaj ecografic - 2 copii (1,6%) cu evacuarea conținutului chistului și cu administrarea ulterior a substanței sclerozante sol. Spiriti aethylici 95%. Putem remarca că în evaluarea unui pacient cu chist renal utilizăm în toate cazurile examenul ecografic al sistemului urinar. Urografia intravenoasă, tomografia computerizată cu substanță de contrast, scintigrafia renală a permis de a evalua funcția, mărirea rinichilor, de a depista posibilele deformări caliceale.

Este importat de diferențiat diverticulul caliceal cu chistul renal. În diverticulul caliceal se acumulează substanța de contrast la nivelul acestui proces patologic, pe când în chistul renal substanța de contrast nu se acumulează.

Evaluarea clinică, imagistică a permis un diagnostic adecvat al patologiei de bază, a gravității afecțiunii, prognozarea complicațiilor, aprecierea eficacității tratamentului și plenitudinii vindecării.

În urma rezultatelor acestui studiu am elaborat un protocol de diagnostic, diagnostic diferențial, pregătire preoperatorie, tratament a pacienților cu chiste renale. Implimentarea protocolului se face treptat, fiind inomogenă la nivelul serviciului nostru.

Metodele de detectare și corectarea chirurgicală strict individuală a chistelor renale simple a permis scăderea la maxim a complicațiilor și cronicizării procesului patologic. Dacă nu sunt semne de malignizare, chistul este situat subcapsular, în afara parenchimului renal tratamentul efectuat este fără recidive. În caz contrar sunt posibile recidive.

Discuții. Diagnosticul chistului renal simplu la copii se pune în baza manifestărilor clinice și examenelor paraclinice. A fost demonstrat că, orice pacient care are un chist renal voluminos să fie supus unor teste de investigație imagistică, ca ecografia renală, tomografia computer (TC) sau rezonanța magnito-nucleară (RMN).

În cazul diagnosticării unui chist renal, indicația

operatorie este dictată de volumul chistului, de localizarea lui - subcapsular, caracterul complicațiilor.

Rezultatele studiului nostru indică faptul că aplicarea unui ghid perioperator, împreună cu tehnicile chirurgicale standartizate poate duce la îmbunătățirea semnificativă a rezultatelor imediate a tratamentului. Ignorarea infectării renale și evoluția insidioasă până la insuficiența renală cronică sunt câteva elemente ce fac, de multe ori imposibil un prognostic favorabil.

Concluzii:

1. Rezultatele obținute la pacienții analizați arată că chistul renal simplu poate fi descoperit prin multiplele controale ecografice de rutină, deoarece patologia decurge asimptomatic.

2. Pacienții diagnosticați cu chist renal simplu necesită un protocol atent de monitorizare. Durerea lombară a constituit simptomul principal. Această durere lombară poate fi cronică sau acută, determinată de ruptura chistului, iar intensitatea ei variază în funcție de mărirea și localizarea chistului.

3. Studiile efectuate arată că hemoragia intrachistică este un alt simptom, care determină o durere acută și intensă, iar în cazurile mai grave necesită tratament chirurgical – nefrectomie parțială sau totală. În cazuri mai grave, infecția intrachistică produce febră fiind însoțită de durere, în special, la apariția calculilor renali.

4. Hipertensiunea arterială a fost un alt simptom ce precede insuficiența renală cronică.

5. Complicațiile cele mai frecvente ale chisturilor renale sunt infecția și hemoragia, de aceea, este necesară efectuarea unui control medical periodic, care, în funcție de severitatea afecțiunii poate să prevină apariția complicațiilor.

6. Deși chistele renale au o frecvență redusă, ele constituie o entitate patognomonică ce trebuie luată în considerație mai ales în diagnosticul diferențial al chistelor cu localizare intra- și retroperitoneale.

Bibliografie

1. Sinescu I. *Urologie clinică*. Editura AMALTEA, București. 2008.
2. Bosniak M.A. *The use of Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors*. Marea Britanie: J.Urol. 1997, Vol. 157, p.1852.
3. Tekguel S., Reiedmiller H., Gerharz E., Hoebeke P., Kocvara R., Nijman R., Radmayr Chr., Stein R. *Guidelines on pediatric urology*. In European Association of Urology Guidelines, 2008 Edition.
4. Лопаткин Н.А. Аномалии мочеполовой системы. Киев "Здоровья", 1998, стр. 120-137.
5. Пугачев А.Г. Детская урология. Издательская группа Гэотар – Медия, 2009, стр. 241-251.
6. Эрман М.В., Марцулевич О.И. Ультразвуковое исследование мочевой системы у детей. Санкт-Петербург 2000, 148 с.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL FRACTURILOR DIAFIZARE ALE OASELOR ANTEBRAȚULUI LA COPIL

Lev Stati – conf. univ., dr. șt. med.,

Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 068293402, levstati@yahoo.com

Rezumat

Articolul este bazat pe tratamentul chirurgical a fracturilor diafizare a oaselor antebrațului la 219 copii. Osteosinteza centro-medulară retrogradă în fracturile diafizare la copil trebuie efectuată la indicații stricte cu ajutorul tijelor elastice. Osteosinteza stabilă cu tijă centromedulare elastice este o tehnică minim invazivă, potrivită pentru tratamentul fracturilor diafizare la copil. Ea aproximează procesul fiziologic de consolidare a osului.

Cuvinte-cheie: fractură, copil, osteosinteză, radius, cubitus

Summary. Surgical treatment of forearm bone shaft fractures in children

The article is based on the surgical treatment of bone fractures forearm shaft in 219 children. Centro-medullary fixation in fractures of the retrograde shaft in children should be performed using strict indications of elastic rods. Elastic stable intramedullary nailing is a new minimally invasive technique, used for treatment of fractures in children. It approximates the physiological healing process of the bone.

Key words: fracture, children, nailing, radius, cubitus

Резюме. Хирургическое лечение переломов диафизарных костей предплечья у детей

Статья основана на хирургическом лечении диафизарных костей предплечья у 219 детей. Ретроградную центромедулярную фиксацию при диафизарных переломах у детей следует проводить по строгим показаниям эластичных стержней. Эластичный стабильный интрамедулярного остеосинтеза является минимально инвазивной техникой, пригодной для лечения диафизарных переломов у детей. Это аппроксимирует физиологический процесс консолидации костной ткани.

Ключевые слова: перелом, ребёнок, остеосинтез, лучевая, локтевая

Introducere. Sub denumirea de fracturi ale oaselor antebrațului sunt încadrate acele întreruperi ale continuității celor două oase care formează antebrațul, radiusul și ulna, ca urmare a acțiunii unui agent vulnerant. Acest agent vulnerant are o forță mai mare decât rezistența osului.

Antebrațul prin particularitățile sale anatomo-fiziologice pune probleme deosebite din punct de vedere biomecanic. Forma oaselor joacă un rol important.

Conduita clasică în tratamentul fracturilor la copil acordă o mare importanță tratamentului ortopedic. Capacitatea de remodelare a osului la copil corectează deformările reziduale prin creștere, în timp ce osteosinteza era grevată de numeroase complicații. Dar aceste opinii nu sunt confirmate întotdeauna de fapte. Remodelarea spontană a osului se supune unor reguli, care se referă la locul fracturii, tipul și gradul deplasării și vârsta copilului. Când aceste condiții nu sunt îndeplinite se impune practicarea osteosintezei.

Tratamentul fracturilor de antebraț are drept scop refacerea curburilor radiale, respectarea inegalității de lungime relativă a oaselor, păstrarea integrității articulațiilor și respectarea axei lor comune de rotație.

Tratamentul fracturilor de antebraț la copil este preconizat peste 80% conservator.

Material și metode. Pe parcursul ultimelor 10 ani, conform datelor oferite de Clinica de Ortopedie și Traumatologie a USMF "Nicolae Testemițanu", din cadrul Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică "Natalia Gheorghiu", s-au tratat chirurgical 219 copii cu fracturi diafizare ale oaselor antebrațului. Fracturile de antebraț se întâlnesc la toate vârstele, cu anumite particularități. Distribuția cazurilor în funcție de vârsta copiilor reiese că:

- 0- 3 ani= 5 copii
- 4-7 ani= 57 copii
- 8-10 ani= 52 copii
- 11-17 ani= 75 copii.

Repartiția pacienților cu fracturi diafizare de antebraț după sex copiilor: masculin- 183 și feminin-36. Din care reiese ponderea predominantă a sexului masculin, datorită diferențelor legate de natura activităților la cele două sexe.

După modul de adresare, o frecvență mai mare a fracturilor se întâlnește în lunile: mai, iunie, iulie, august și septembrie.

Reieșind din partea practică- mecanismul de producere a fracturilor antebrațului este complex și poate

fi direct și indirect. Primul loc în etiologia fracturilor îl au fracturile produse prin cădere de la același nivel sau de la înălțime.

Toți copiii internați în clinică pentru tratament chirurgical au fost supuși metodelor de diagnostic folosite pentru aceste cazuri au fost datele aferente de examenul clinic colaborate cu cele oferite de radiografia efectuate din incidența antero-posterioară și latero-laterală.

Datorită mișcărilor complexe pe care le realizează antebrațul, alegerea tratamentului adecvat este esențială pentru o bună vindecare și o recuperare funcțională completă a antebrațului. În ceea ce privește fracturile diafizare ambelor oase ale antebrațului, acestea necesită o atenție deosebită în ceea ce privește tratamentul datorită riscului crescut de apariție a complicațiilor tardive ca urmare a unei fixări inadecvate care permite rotația fragmentelor fracturate. În tratamentul acestor tipuri de fracturi s-a preferat poziția deschisă a fragmentelor fracturate a celor două oase și osteosinteza centro-medulară retrogradă adecvate pentru fiecare os. Tratamentul ortopedic în fracturile antebrațului este acceptat, dar limitele permise ale angulației care se remodelează spontan sunt bine cunoscute. Dacă aceste limite sunt depășite sau în cazul eșecului tratamentului ortopedic, reducerea deschisă și osteosinteza centromedulară își găsește indicație în fracturile antebrațului.

La copiii supuși intervenției chirurgicale în Clinica de Ortopedie Pediatrică a arătat că din cei 219 copii :

- 78 copii au beneficiat de poziție deschisă și osteosinteza centro-medulară la osul radial cu broșe de tip Ilezarov.
- 28 copii au beneficiat de poziție deschisă și osteosinteza centro-medulară la osul ulnar cu broșe de tip Ilezarov.
- 113 copii au beneficiat de poziție deschisă și osteosinteza centro-medulară retrogradă la ambele oase ale antebrațului.

Din numărul total de pacienți, numai la 27 copii a fost folosită osteosinteza centro-medulară retrogradă cu tija Bogdanov.

Rezultate. În perioada postoperatorie la copii se aplică imobilizare cu atelă gipsată de la partea palmară-antebraț până la umărul opus sau cel sănătos pe o durată de 8 săptămâni. După înlăturarea imobilizării-tratament de recuperare medicală, fără a forța mișcărilor. Rezultatele nesatisfăcătoare au fost apreciate la 2 bolnavi, după fixare cu placa metalică și șurub, și operații repetate care s-au ales cu pseudoartroză.

Deregări funcționale la articulația radio-carpală au fost apreciate la copii după osteosinteza centro-medulară retrogradă a radiusului.

Discuții. Fracturile diafizare ale oaselor antebrațului au ca singura modalitate de tratament- osteosinteza. Implantul folosit trebuie să asigure o fixare rigidă, respectând în același timp anatomia complexă a antebrațului. Datorită forțelor musculare ce acționează în focar, osteosinteza centro-medulară cu broșe Kirșner sau Ilezarov nu poate împiedica rotația fragmentelor. Osteosinteza în fracturile diafizare ale antebrațului la copil se efectuează cu mijloace simple, fine care permite obținerea fixării relativ stabile, fără a deperiosta osul și fără a traumatiza major endostul. Procedeele tehnice disponibile în prezent pentru tratamentul adulților nu sunt aplicabile la copil. Osteosinteza cu placă necesită o deperiostare largă, în condițiile în care periostul joacă un rol esențial în consolidarea fracturii la copil. Osteosinteza centromedulară cu penetrarea cartilajului de creștere, produce tulburări ale circulației endostale și probleme grave de creștere, datorită, epifiziolizei sau a stimulării creșterii prin obstruarea completă a canalului medular. Pentru a elimina aceste inconveniente a au fost proiectate și apoi utilizate tijele elastice centromedulare. Tijele elastice centromedulare aplicate conform tehnicii minim invazive conferă osteosinteza și stabilă în același timp. Elaborarea tacticii și tehnicii de osteosinteza diafizară a oaselor antebrațului trebuie să fie strict individual în fiecare caz separat în dependență de nivelul fracturii, tipul fracturii, caracterul deplasării, vârstei copilului.

Mijloace de osteosinteza la copil necesită corect măsurate și bine calibrate pentru asigurarea și menținerea reducerii, având indicații limitate în funcție de diametrul canalului medular al osului antebrațului și de sediul traectului de fractură. Alegerea corectă a diametrului tijelor permite micromișcări și compresiune în focarul de fractură, contribuind la stimularea consolidării. Consolidarea fracturii se obține pe seama calusului de tip periostal care este fusiform și regulat.

În Clinica de Ortopedie Pediatrică este bine venită și folosită cu succes la fracturile diafizare ale antebrațului osteosinteza centro-medulară retrogradă cu ajutorul tijelor elastice de tip Bogdanov sau broșele de tip Ilezarov.

În ultimul timp este recomandată osteosinteza radiusului prin metoda antegradă pentru a evita unele dereglări funcționale în articulația radio-carpală. Osteosinteza stabilă cu tijă centromedulare elastice este o tehnică minim invazivă, potrivită pentru tratamentul fracturilor diafizare la copil. Ea aproximează procesul fiziologic de consolidare a osului. De asemenea traumatismul operator este minim datorită caracterului minim invaziv, iar volumul tijelor metalice este redus, oferind în același timp o stabilitate excelentă.

Concluzii:

1. Fracturile oaselor antebrăului se întâlnesc la orice vârstă, cu o incidență mai mare în rândul sexului masculin.
2. Majoritatea fracturilor oaselor antebrăului sunt produse datorită căderilor.
3. Osteosinteza în fracturile diafizare la copil trebuie efectuată la indicații stricte cu ajutorul tijelor elastice de tip Bogdanov sau broșe de tip Ilezarov și metoda anterogradă la radius.
4. Imobilizarea externă gipsată după osteosinteza în fracturile diafizare a antebrăului nu prezintă particularități referitor la dereglări de funcție.
5. Recuperarea postoperatorie este rapidă cu posibilitatea integrării în activitate în cel mai scurt timp posibil.

Bibliografie

1. Moroz P., Stati L., Golub V., Sandrosean A., Sandrosean Iu., Popa M., Grețiu O., Șetin N., Stanciu I., Moraru A., Osteosinteza în fracturile diafizare la copil. Materialele celui de 7 – lea congres al ortopezilor traumatologi din Republica Moldova „AOTRM – 50 ani”, Chișinău 2011 p.190-192
2. Floareș Gh., Fracturile antebrăului în traumatismele osteo-articulare, 101-129, Litografia I.M.F. Iași 1979.
3. Hunter J.B.: The principles of elastic stable intramedullary nailing in children. *Injury*, 2005, 36, 20-24.
4. Berger P., De Graaf J. S., Leemans R.: The use of elastic intramedullary nailing in the stabilization of pediatric fractures. *Injury*, 2005, 26(10), 1217-1768.
5. Bader M., Sanz L., Waseem M.: Forearm fractures in children: Single bone fixation with elastic stable intramedullary nailing in 20 cases. *Injury*, 2006, 37(9), 923-924.

ROLUL SISTEMULUI DE SCREENING ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL DIFORMITĂȚILOR COLOANEI VERTEBRALE

Nicolae Caproș¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Anna Kusturova² – asistent,
Constantin Ețco² – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Vladimir Kusturov³ – conf. cercet., dr. hab. șt. med.,

¹**Catedra de ortopedie și traumatologie,**
²**Școala de Management în Sănătate Publică,**
³**Laboratorul de chirurgie hepato-pancreato-biliară,**
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel. +37368657444, anna.kusturova@gmail.com

Rezumat

Diformitățile coloanei vertebrale rămân o problemă actuală a ortopezilor în majoritatea țărilor lumii. Scolioza, fiind o maladie cea mai serioasă în ortopedia pediatrică, este larg răspândită la copii și adolescenți cu o rată de până la 27,6%. Pentru rezolvarea ei în multe țări sunt dezvoltate programe de screening al diformităților coloanei vertebrale la copii și adolescenți. Radiografia este metoda de diagnostic de bază dar care nu poate fi folosită în screening din cauza efectului său cancerogen asupra organismului în creștere. Ca alternativă, au fost adoptate pe scară largă dispozitive și metode moderne de diagnosticare, concepute pentru a determina parametrii biomecanici ai aparatului locomotor fără daune asupra organismului, care ne permit evaluarea obiectivă a diformităților coloanei vertebrale. Autorii prezintă o experiență proprie în utilizarea programului de screening pentru diagnosticul precoce al diformităților coloanei vertebrale la copii și adolescenți în școlile Republicii. În rezultatul acestui studiu au fost evidențiați 773 elevi cu diferite tipuri de postură încordată, cu scoliozele de gr.I și II. Aproape jumătate din patologiile găsite au fost diagnosticate pentru prima dată în urma screening-ului ce dovedește rolul important al acestui program. Au fost evidențiate cauzele principale ale dereglărilor de ținută, semnele clinice caracteristice. Analiza rezultatelor obținute după aplicarea activităților integrale de screening - diagnosticul defectelor de ținută, diformităților ale coloanei vertebrale și ale altor boli ortopedice la copii de vârstă școlară și adolescenți, monitorizarea procesului, corectarea deformațiilor statice demonstrează fezabilitatea studiului efectuat.

Cuvinte-cheie: diformitățile coloanei vertebrale, screening, scoliometria, postura încordată.

Summary. The role of screening system for early diagnosis of spine deformities

Spinal deformity remains a current problem of orthopedic surgeons in most countries. Scoliosis, being a most serious disease in pediatric orthopedics, is widespread in children at a rate of up to 27,6%. To solve this problem there are spinal school screening programs in many countries. Radiography is the basic diagnostic method but can not be used in screening because of its carcinogen effect on the growing body. Alternatively, have been widely adopted modern diagnos-

tic devices and methods designed to determine the biomechanical parameters of locomotor without damage to the body, we permit objective evaluation of spinal deformities. The authors present their own experience in using screening program for early diagnosis of spinal deformities in children and teenagers in schools of Republic. As a result of this study 773 students were found with different types of incorrect posture and with scoliosis I–II gr. Almost half of pathologies found were diagnosed for the first time during the screening that proves the important role of this program. The main causes of incorrect posture, characteristic clinical signs were diagnosed. Analysis of the results obtained after applying full screening activities as diagnosis of poor posture, spine deformities and other orthopedic diseases in school-age children and adolescents, monitoring, correcting static deformations demonstrate the feasibility of this study.

Key words: spine deformities, screening, scoliometry, incorrect posture

Резюме. Роль системы скрининга в ранней диагностике деформаций позвоночника

Деформации позвоночника остается актуальной проблемой ортопедов в большинстве стран мира. Сколиоз, будучи наиболее серьезным заболеванием в детской ортопедии, широко распространен у детей и подростков с частотой до 27,6%. Для ее решения во многих развитых странах введены скрининговые программы по выявлению деформаций позвоночника у детей. Рентгенография является основным методом диагностики, но она не может быть использована в программе скрининга из-за ее канцерогенного воздействия на растущий организм ребенка. Как альтернатива, стали широко применяться современные диагностические приборы и методы, предназначенные для определения биомеханических параметров опорно-двигательной системы без вреда для организма, которые позволяют дать объективную оценку деформаций позвоночника. Авторы представляют свой опыт в использовании программы скрининга для ранней диагностики деформаций позвоночника у детей и подростков в школах республики. В результате этого исследования были выделены 773 школьника с различными типами нарушения осанки и со сколиозом I и II степени. Почти в половине случаев найденная патология была диагностирована впервые в результате скрининга, что доказывает важную роль этой программы. Были выявлены основные причины нарушений осанки, характерные клинические признаки. Анализ результатов, полученных после применения интегральных мероприятий скрининга - диагностика неправильной осанки, деформаций позвоночника и других ортопедических заболеваний у детей и подростков, мониторинг, коррекция статических деформаций доказывает целесообразность выполненного исследования.

Ключевые слова: деформации позвоночника, скрининг, сколиометрия, неправильная осанка

Actualitatea temei. Ultimii ani au contribuit la dezvoltarea rapidă a metodelor high-tech de diagnostic și tratament în toate domeniile medicinei. Neținând la acest fapt, diformitățile coloanei vertebrale rămân o problemă actuală în ortopedia pediatrică [1, 11, 15]. Prevenirea dezvoltării unui grad sever al patologiei este una din principalele sarcini ale medicilor implicați în tratamentul pacienților cu deformări ale coloanei vertebrale. Pentru diagnosticarea precoce a diformităților coloanei vertebrale în multe țări ale lumii au fost introduse programe de screening a copiilor în școli. Adoptarea și introducerea în practica clinică a programelor de screening a fost însoțită de o varietate de opinii cu privire la oportunitatea de comportamentul lor, de la negativă [12, 13] și până la recomandări pentru screening în întreaga țară [1, 4, 5, 6, 7, 8].

Ca argument împotriva screening-ului este faptul că din cauza numărului mare de rezultate fals-pozitive, acuratețea predictivă a programelor de screening este joasă, ca urmare a reexaminării persoanelor cu deformări neînsemnate. Costul investigațiilor ulterioare nu justifică întotdeauna costul screening-ului planificat în sine [2, 3]. Dar acest punct de vedere nu ia în considerare beneficiile de inițiere precoce a măsurilor terapeutice la copii cu diformități ale coloanei vertebrale [2, 4, 16, 18], pentru a reduce, și, uneori, chiar opri progresia

deformației. Un număr semnificativ de lucrări științifice sunt dedicate căutării celui mai bun algoritm de screening în ceea ce privește îmbunătățirea metodelor informaționale și a optimiza costurile programelor de screening [6, 9, 19, 20].

Implementarea în practică a programelor de screening este întotdeauna însoțită de o analiză a obiectivității datelor iar parametrul cheie este asimetria laterală a trunchiului din interpretarea corectă a căruia depinde și posibila prezență a scoliozei conform studiului screening. Acest parametru este un analog topografic al unghiului lui Cobb [5, 17].

Dintre toate metodele de screening în ultimul timp pe larg se utilizează tehnologiile computerizate, extrem de informative în obținerea configurației spațiale tridimensionale a coloanei vertebrale, cu ajutorul unor metode fără contact, nedăunătoare care dau date suficient de informative pentru a obține o idee despre starea ținutei copilului examinat, și în special a coloanei vertebrale [19, 20, 21, 22].

Scopul acestui studiu este de a determina informativitatea metodelor de examinare utilizate la copiii de vârstă școlară și adolescenți în programele de screening.

Material și metode: În studiu au fost incluși 773 de elevi cu diformități ale coloanei vertebrale din 2741 copii examinați în școli.

Programul de screening al elevilor includea utilizarea metodelor clinice de examinare a copiilor: o inspecție generală a elevului la stend, examinarea manuală a mișcărilor pasive ale articulațiilor coloanei vertebrale, palparea superficială și profundă a mușchilor, scoliometria obligatorie. După formarea grupei de risc din elevi cu defecte ale ținutei s-a efectuat fotometria, plantografia, dar în grupul cu risc de scolioză s-a indicat radiografia coloanei vertebrale în două incidente standarde. Vizual, cu firul de plumb se determină curbura scoliotică prin abaterea apofizelor spinoase ale vertebrelor de la linia mediană a coloanei vertebrale.

Rezultate și discuții. În grupul de studiu cu defecte de postură au fost incluși 641 (82,92%) de copii și adolescenți din clasele 1-11, cu vârsta între 7-17 ani. Elevii cu schimbări în curbura fiziologică a coloanei vertebrale evidențiate prin examen clinic și instrumental au fost împărțiți în șase grupe, în funcție de tipurile de ținută incorectă.

Ținuta de tip spate plat a fost detectată în 117 de cazuri, care au constituit 18,25%, 72 de băieți și 45 de fete. La inspecția vizuală curbele fiziologice s-au dovedit a fi șterse, nepronunțate, în special la nivel lombar. Majoritatea elevilor au avut complexie astenică, pală. Indicatorii capacității pulmonare în rândul fetelor din școala primară ($n = 11$) ($p=0,05$) au fost mai mici decât la băieții din aceeași clasă ($n=14$), ambii fiind mai mici decât la copiii sănătoși. Diagnosticul vizual și palparea pieptului, abdomenului și extremităților indică clar reducerea volumului și tonusului muscular. În același grup de elevi ($n=87$) în special în clasele primare și secundare în 78,16% din cazuri spatelul se combină cu piciorul plat. Analiza cazurilor posibile ale posturii incorecte au evidențiat condițiile sociale: nivelul scăzut de trai în familie, familiile cu un singur părinte, lipsa culturii în familie pentru un stil sănătos de viață. Slăbiciunea generală a sistemului musculo-scheletal, în care funcția de statică și dinamică a coloanei vertebrale este redusă există riscul dezvoltării curburii laterale. Toate aceste condiții în complex duc la formarea copilului cu o postură slabă, mușchi subdezvoltați, cu un risc ridicat de dezvoltare a scoliozei.

În grupul de copii cu dereglare de ținută de tipul spate rotund au intrat 59 de școlari, ceea ce reprezintă 9,2% dintre toți copiii cu dereglări de ținută. Partea mai mare în acest grup au constituit-o băieții – 69% ($n=41$), numărul de fete a fost de 2 ori mai mic – 31% ($n=18$). La examinarea copiilor din lateral, semnul caracteristic era mărirea curburii fiziologice a regiunii toracice a coloanei vertebrale (cifoasă) și micșorarea lordozei cervicale și în special lombare. Au fost observate așa semne ca aplecarea capului înainte din

cauza aplatizării lordozei cervicale, umerii aplecați înainte, omoplați sub formă de aripi, abdomen proeminent, unghi mic de înclinare a bazinului, picioare puțin flexate la genunchi – ca și o compensare a lordozei lombare insuficiente. Palparea mușchilor spatelui relevă slăbiciunea și întinderea acestora, în special al mușchilor flexori ai gâtului și erectorului superior al spatelui, mușchilor trapezoizi mijlocii și inferiori.

A fost delimitat un grup de copii cu dereglări de ținută de tipul spatelui ghibos, care deși este asemănător cu spatelul rotund, prezintă un șir de deosebiri. În acest grup au intrat 43 de școlari (28 băieți, 15 fete) cu dereglări de ținută, caracterizată de cifoza sporită a părții superioare a regiunii toracice a coloanei vertebrale. Semnul distinctiv pentru acești pacienți era mărirea lordozei cervicale, de aceea capul era ieșit înainte. Centura scapulară era redusă, cutia toracică e aplatizată, lordoza regiunii lombare era mărită, abdomenul este proeminent. Toate aceste modificări duc la tulburarea activității organelor interne. Ligamentele întinse și mușchii slabi ai spatelui nu pot asigura extensia maximă a coloanei vertebrale, fapt care se reflectă asupra profunzimii inspirației și excursiei cutiei toracice. Datele obținute demonstrează scăderea excursiei plămânilor la copiii cu dereglări de ținută, fapt care progresează odată cu vârsta.

Mușchii abdominali scurtați se extind rău și complică excursia diafragmei, ceea ce scade capacitatea vitală a plămânilor și scade oscilațiile valorilor presiunii intraabdominale. Excursia deficitară a cutiei toracice și respirația superficială datorată acestora duc la scăderea forței de aspirație a cutiei toracice și prin urmare, scade aportul de sânge venos către inimă, altfel spus este dereglată activitatea sistemului cardio-circulator. Reducerea proceselor de oxidare cauzată de aceasta, se reflectă asupra activității organelor sistemului digestiv.

Ținuta lordotică a fost detectată la 31 de elevi, 10 băieți și 21 de fete, reprezentând 4,84% din totalul elevilor cu defecte de postură. Copiii din acest grup au aspect distins – postură mândră care dă impresia de copii sănătoși. Cu toate acestea, examenul clinic a detectat creșterea lordozei lombare, care a fost însoțită de o creștere a abdomenului cu o înclinare a pelvisului în față până la 60°. O astfel de postură, conform studiilor experimentale, aplică o sarcină mai mare asupra părților inferioare ale coloanei. Această disociere este un factor predispozant pentru dezvoltarea instabilității degenerative lombare. Deasemenea 70,97% dintre copiii s-au plâns de dureri de spate, mai ales la nivelul coloanei vertebrale lombare, dureri de cap au fost la 16 (51,61%) elevi, amorțeala periodică a picioarelor în 3 cazuri (9,68%), mai mulți s-au plâns de defectul cosmetic -21 (67,74%).

Postura incorectă de tip cifolordotică a fost mai tipică la fete - 56 de cazuri, băieți - 20. La examinarea din față se marca capul vizibil redus, privirea de sub sprincene, căderea umerilor înainte, cu brațele atârând, pieptul scufundat și abdomenul proeminent. Testul pentru determinarea retenției mușchilor abdominali a arătat că timpul mediu este de 2-4 ori mai mic decât în mod normal, confirmând o slăbiciune semnificativă a mușchilor peretelui abdominal anterior. La examinarea laterală cea mai caracteristică a fost creșterea curbilor fiziologice ale coloanei vertebrale lombare și lordozei lombare.

Cel mai mare grup de elevi au avut ținuta scoliotică în proporție de 38,06% (n=244). La fete postura scoliotică s-a observat cu 34,61% din cazuri mai mult decât băieții, adică 104 (42,62%) băieți și 140 (57,38%) fete. În primul grup de vârstă (7-9 ani), diferențe semnificative între sexe nu au fost observate de sex: băieți - 9,43%, fete - 9,01%. Diferența pe sexe s-a accentuat în analiza celei de a doua și a treia grupă de vârstă. Postura scoliotică în rândul băieților cu vârsta cuprinsă între 10-13 de ani a fost de 17,21%, față de 38,93% la fetele de aceeași vârstă. La adolescenți băieții au fost în proporție de 7,79% și respectiv fetele - 17,62%. Postura scoliotică era caracterizată prin asimetria omoplaților. În 87% din cazuri, omoplatul drept se afla mai jos. Triunghiul taliei era neuniform și în 67% din cazuri a fost mai pronunțat pe dreapta, ce a determinat o ușoară deviere a axei coloanei vertebrale în plan frontal. Postura incorectă în plan frontal la rândul ei a cauzat umărul asimetric. În 38% din cazuri s-a depistat și asimetria centurii pelvine, cu o evidențiere clară a părții superioare de stânga. În poziție culcat deformațiile coloanei nu se manifestă.

La efectuarea programului de screening s-au identificat 132 de elevi cu scolioza de grad I și II, diagnosticul căreia a fost confirmat radiologic. Printre pacienți au predominat elevele - 59,09%, băieții au constituit 40,91%. Scolioza de gradul I a fost în 47 (35,61%) de cazuri, 23 (17,42%) băieți și 24 (18,18%) fete. Scolioza de gradul II a fost în 85 (64,39%) de cazuri, 31 (23,48%) băieți și 54 (40,91%) fete.

În cazul gradului întâi de scolioză simptomele cele mai frecvente erau asimetria omoplaților la 43 de copii și centura scapulară - 45 copii, 32,58% și 34,09%, respectiv. Asimetria pronunțată a triunghiurilor taliei s-a stabilit la 16 elevi (12,12%). Acest simptom este adesea detectat la pacienții cu scolioza cu localizarea toraco-lombară.

Pentru scolioza gradul II era caracteristic burelul muscular (simptomul lui Schultes), care s-a întâlnit la 62 (46,97%) din copiii examinați. Asimetria nivelului omoplaților s-a remarcat la 83 (62,88%) copii, și nivelurile de asimetrie a umerilor la 78 (59,09%)

din elevi și adolescenți. Asimetria triunghiurilor taliei s-a detectat în 43,18% din cazuri. La mai mult de jumătate dintre pacienții cu scolioza de gradul II - 35,61% a apărut simptomul Adams - ghibusul costal. În regiunea toracică predomină curbura coloanei vertebrale spre dreapta, care a fost observată în 53,7% din cazuri.

Vârsta de debut a bolii era în mediu 8,5 ani. La trei copii boala care a început la o vârstă mai tânără a progresat la 12-15 ani, ce coincidea cu saltul de creștere. Patologia membrilor inferioare asociate cu scolioza la 14 copii de vârstă fragedă: displazia acetabulară, deformarea în valgus în treimea proximală a femurului, scurtarea sau deformarea picioarelor, genu varum și consecințele traumelor ar fi putut cauza o sarcină asimetrică asupra membrilor inferioare, ca urmare a crea condiții pentru formarea diformităților coloanei vertebrale. Majorității copiilor li s-a recomandat un curs de terapie de reabilitare pe baza de ambulator, 20 (15,16%) de copii au primit un curs de masaj și fizioterapie 1 dată pe an, 28 de (21,21%) de copii au fost tratați de 2-3 ori pe an.

La 79 (59,85%) din copii scolioza coloanei vertebrale a fost identificată în timpul screeningului. Cel mai adesea elevii se plâneau de dureri de spate, mai mult după efort, ședere îndelungată - 38 (28,79%), dureri în regiunea cervicală, dureri de cap - 32 de copii (24,25%). Fetele s-au plâns de defect cosmetic - 19%. Unii copii erau deranjați de dureri și mobilitate redusă temporar în regiunea cervicală - 19 (14,39%), amorțeală în picioare, mâini, 3 (2,28%), dureri la nivelul picioarelor - 15 (11,362%), periodic dureri abdominale - 42 (31,82%) pacienți. Oboseala, slăbiciunile au deranjat 34 (25,76%) de copii.

Semnificația diagnosticului primar prin screening a grupurilor mari de copii e greu de subestimat. O atenție deosebită este acordată copiilor cu vârsta peste 10 ani, așa cum cel mai mare număr a defectelor de postura a fost constatat în rândul copiilor care se află în perioada de creștere activă. În rândul fetelor modificările au fost mai pronunțate decât în grupe de vârstă similară de băieți. Acest specific ar trebui să fie luat în calcul de către pediatrii și ortopezii policlinicilor, să acorde mai multă atenție problemei diformităților coloanei vertebrale la tineri, ceea ce va ajuta diagnosticul precoce al unor astfel de modificări și va prinde momentul oportun pentru a începe măsurile preventive și terapeutice necesare de corecție.

Monitorizarea copiilor, care acoperă un număr mare de persoane, permite identificarea și controlul posibilelor dereglări de postura și prevenirea formării diformităților structurale ale coloanei vertebrale. Factorul timp este în cele mai multe cazuri cel mai important în decizia dacă să inițiam tratamentul sau

nu. Debutul mai precoce al tratamentului conservativ ne permite să avem un pronostic mai favorabil privind rezultatele tratamentului și să evităm intervenția chirurgicală.

Îmbunătățirea în continuare a screening-ului copiilor și adolescenților ar trebui să fie extinsă la toate școlile din Republica, trebuie să fie acumulat materialul, automatizat procesul de stocare și procesare a datelor. Aceasta perfecționarea în orice moment va da medicului-ortoped acces la informație necesară, crescând astfel eficiența de lucru al medicilor și îmbunătățind rezultatele de tratament al copiilor și adolescenților. Evidențierea în colective mari de copii grupurilor de risc pentru scolioza, formate pe baza rezultatelor de screening, permite de a lua o decizie cu privire la indicațiile pentru acest sau acel tip de corectare a deformării coloanei vertebrale sau postură incorecte. Screening-ul efectuat la copii în școli ne-a arătat că în 59,85% din cazuri postura incorectă și scolioza de gradul I și II nu au fost diagnosticate înainte. Experiența de examinare și tratament al copiilor și adolescenților acumulată în ultimii ani, precum și perioada de studiu ne-a permis să definim probleme principale cu care se confruntă ortopezi-vertebrologi:

1. Controlul screening al populației de copii obligatorie cel puțin o dată pe an.

2. Efectuarea examenului specializat al copiilor, în cazul unor rezultate pozitive ale screening-ului.

3. Dacă este necesar - efectuarea diagnosticului diferențial.

4. Determinarea tacticii de management al elevilor în regim de observația dinamică.

5. Determinarea strategiei de tratament al pacienților care după rezultatele screening-ului au fost incluși în grupul de risc ridicat și au trecut examenul de diagnosticare.

6. Crearea programelor individuale de reabilitare și tratament al copiilor care necesită tratament conservator mai activ în condițiile ambulatorice.

7. Realizarea unui lucru consultativ dinamic.

8. Organizarea biroului ortopedic cu funcții de centru metodologic pentru organizarea depistării precoce a patologiilor ortopedice, dezvoltarea programelor individuale de reabilitare pentru copii și adolescenți cu diformitățile coloanei vertebrale și alte maladii ale aparatului locomotor.

Concluzii:

Efectuarea diagnosticului prin screening, urmată de reabilitarea medicală eficientă a elevilor chiar și în condiții de ambulator sau la școală poate avea un impact semnificativ asupra aspectelor fizice și mentale ale sănătății copiilor, definind componentul obiectiv și subiectiv al calității vieții copilului și adolescentului cu postură incorectă și deformare a spinării.

Analiza rezultatelor obținute după aplicarea activităților integrale de screening - diagnosticul defecțelor de ținută, diformităților ale coloanei vertebrale și ale altor boli ortopedice la copii de vârstă școlară și adolescenții, monitorizarea procesului, corectarea deforimațiilor statice demonstrează fezabilitatea studiului efectuat.

Bibliografie

1. Beauséjour M. et al. *The effectiveness of scoliosis screening programs: methods for systematic review and expert panel recommendations formulation*. Scoliosis 2013, 8:12.

2. Dickson R.A., Weinstein S.L. *Bracing (and screening) - yes or no?* J Bone Joint Surg Br. 1999;81:193-198.

3. Feldman D., Beauséjour M., Sosa J.F. et al. *Cost effectiveness of school screening for scoliosis: a systematic review*. Int J Child Adolesc Health, 2014;7(1):56. In Press.

4. Fong D.Y.T., Lee C.F., Cheung K.M. et al. *A meta-analysis of the clinical effectiveness of school scoliosis screening*. Spine 2010, 35:1061-1071.

5. Grivas T.B., Wade M.H., Negrini S. et al. *SOSORT consensus paper: school screening for scoliosis. Where are we today?* Scoliosis, 2007; 2:17.

6. Grivas T.B., Vasiladis E.S., O'Brien J.P. *How to Improve the Effectiveness of School Screening for Idiopathic Scoliosis*. The Conservative Scoliosis Treatment -1st SOSORT Instructional Course Lectures Book. 2008;135:115-121.

7. Labelle H. et al. *Screening for adolescent idiopathic scoliosis: an information statement by the scoliosis research society international task force*. Scoliosis, 2013;8:17.

8. Luk D.K., Lee C.F., Cheung K.M. et al. *Clinical effectiveness of school screening for adolescent idiopathic scoliosis: a large population-based retrospective cohort study*. Spine 2010, 35:1607-1614.

9. Reamy B.V., Slakey J.B. *Adolescent idiopathic scoliosis: review and current concepts*. Am Fam Physician, 2001;64:111-116.

10. Richards B.S., Vitale M.G. *Screening for Idiopathic Scoliosis in Adolescents*. The Journal of Bone and Joint Surgery (American), 2008;90:195-198.

11. Takahashi S., Delecrin J., Passuti N. *Changes in the unfused lumbar spine in patients with idiopathic scoliosis. A 5- to 9-year assessment after Cotrel-Dubousset instrumentation*. Spine, 1997; 22(5):517-524.

12. Thilagaratnam S., *School-based screening for scoliosis: is it cost-effective?* Singapore Med J, 2007;48(11):1012-1017.

13. United States Preventive Services Task Force. *Screening for Idiopathic Scoliosis in Adolescents: Recommendation statement*: United States Preventive Services Task Force; <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/3rduspstf/scoliosis/scoliors.pdf>.

14. Van Goethem J., Van Campenhout A., Van den Hauwe L., Parizel P.M. *Scoliosis*. Neuroimaging Clin N.Am., 2007;17(1):105-115.

15. Villemure A., Aubin C.E., Dansereau J., Labelle H. *Simulation of progressive deformities in adolescent idiopathic scoliosis using a biomechanical model integrating vertebral growth modulation*. J Biomech Eng. Dec, 2002;124(6):784-790.

16. Weiss H.R., Rigo M. *Fisioterapia para la Escoliosis (Basada en el diagnostico)*. Paidotribo. Barcelone, 2004; 184.

17. Михайловский М.В., Новиков В.В., Васюра А.С., Сарнадский В.Н., Кузьмищева Л.Г. Современная концепция раннего выявления и лечения идиопатического сколиоза. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, 2003;1:3-10.

18. Садовая Т.Н.. Система скрининга и первичной диагностики деформаций позвоночника у детей в амбулаторно-поликлинических условиях. :автореф. дис.... к-та мед. наук. Новосибирск, 1997;26.

19. Сарнадский В.Н., Фомичев Н.Г. Скрининг деформации позвоночника методом компьютерной оптической топографии: Пособие для врачей. Новосибирск, 2000. 36с.

20. Ситко Л.А., Фетодов В.К., Степкина М.А., Пристяжнюк П.А. Компьютерно-оптическая топография как метод скрининговой и динамической оценки деформации позвоночника у детей./ Материалы конгресса педиатров России, Москва, 1999;493.

21. Трегубова И.Л., Садовая Т.Н., Кузьмищева Л.Г. Организация раннего выявления заболеваний позвоночника у детей в условиях детского общеобразовательного учреждения. Проблемы хирургии позвоночника и спинного мозга. Тез. докл.Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 50-летию новосибирского НИИТО. 3-5 апреля 1996 г. - Новосибирск, 1996;144-145.

22. Фомичев Н.Г., Садовой М.А., Сарнадский В.Н. Система раннего скрининга и мониторинга деформаций позвоночника у детей. Проблемы хирургии позвоночника и спинного мозга. Тез. Докладов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 50-летию Новосибирского НИИТО. 3-5 апреля 1996 г. - Новосибирск, 1996;145-146.

OPERAȚII ÎN DEFORMITĂȚILE SCOLIOTICE LA COPIL

Nicolae Șavga (jr.)¹ – cercetător științific superior, conf. univ., dr. hab. șt. med.,

Nicolae Șavga² – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Ion Sîrbu² – medic-rezident, ortoped-traumatolog pediatric,

¹Laboratorul de infecții chirurgicale la copii,

²Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 079755402, niknik30086@gmail.com

Rezumat

În Clinica de Vertebrologie, Ortopedie și Traumatologie a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „N. Gheorghiu” 57 de copii, cu scolioză de etiologie diferită, au fost operați, pentru corectarea deformităților, la care au fost utilizate construcții polisegmentare. Analiza comparativă a calității vieții pacienților cu deformări ale coloanei vertebrale severe (în conformitate cu chestionarul „EQ-5D”), înainte și după intervenția chirurgicală, a arătat că calitatea vieții pacienților în perioada postoperatorie s-a îmbunătățit esențial, în comparație cu perioada preoperatorie, de la 12,7 ± 0,3 puncte la 6,7 ± 0,1. Rezultatele îndepărtate ale tratamentului chirurgical au fost bune- în 39 (68,4%) cazuri, satisfăcătoare - 12 (21,1%) cazuri, și nesatisfăcătoare - 7 (12,3%) cazuri.

Cuvinte-cheie: deformitate, scolioză, tratament chirurgical, calitatea vieții

Summary. Operations in scoliotic deformities in children

In the Clinic of vertebrology, orthopedics and traumatology of the National Scientific-Practical Center of Children Surgery „N. Gheorghiu” 57 children with scoliosis of a different aetiology, underwent surgical operations for the correction of spine deformities in which polysegmentary constructions have been used. The comparative analysis of the quality of life in patients with severe spine deformities (according to EQ-5D questionnaire), before and after the surgical treatment, has shown it to be in the postoperative period essentially better, in comparison with the preoperative period, (12.7±0.3 points to 6.7±0.1). The follow up results of surgical treatment were good—in 39 (68,4%) cases, satisfactory – in 12 (21,1%) cases, and unsatisfactory – in 7(12,3%) cases.

Key words: deformities, scoliosis, surgical treatment, quality of life

Резюме. Операции при сколиотических деформациях у детей

В клинике Вертебрологии, Ортопедии и Травматологии в Национального Научно-Практического Центра

Детской Хирургии имени «Н. Георгиу» 57 детей, с сколиозом различной этиологии, были прооперированы, для коррекции деформации, при которых были использованы полисегментарные конструкции. Сравнительный анализ качества жизни больных с тяжелыми деформаций позвоночника (в соответствии с вопросника «EQ-5D»), до и после хирургического вмешательства, показал, что качество жизни пациентов в послеоперационном периоде существенно улучшилось, по сравнению с предоперационной период, с $12,7 \pm 0,3$ баллов до $6,7 \pm 0,1$. Отдаленные результаты хирургического лечения были хорошими- в 39 (68,4%) случаев, удовлетворительные - 12 (21,1%) случаев, и неудовлетворительным - 7 (12,3%) случаев.

Ключевые слова: деформации, сколиоз, хирургическое лечения, качество жизни

Introducere

Deformitățile coloanei vertebrale la copil și adolescent, indiferent de etiologia lor, modifică principalele particularități ale coloanei – siguranța și stabilitatea ei, manifestându-se inițial prin dereglarea echilibrului, sindrom algic, dereglări neurologice și a funcțiilor organelor viscerale, care duc mai apoi la scăderea calității vieții celor cu afecțiuni [1, 2, 5]. Alegerea abordării terapeutice chirurgicale rămâne o problemă insuficient elucidată [3, 8, 9, 10].

Datele studiului epidemiologic efectuat în Institutul Mamei și Copilului estimează că în anul 2012 incidența maladiei scoliotice în RM constituit 7,8% din populație tânără, dintre care 0,26% – unghiul de deformare $> 70^\circ$. Ea constituie 5,2% în structura afecțiunilor aparatului locomotor [4, 6, 7].

Probleme și contradicții. În boala scoliotică, până în prezent, atitudinea terapeutică rămâne a fi discutabilă pe următoarele aspecte:

- vârsta când copilul poate fi operat,
- metoda chirurgicală optimală,
- se impun sau nu intervenții la nivelul zonelor de creștere și al discurilor intervertebrale.

Scopul studiului: ameliorarea calității vieții copiilor cu diformități ale coloanei vertebrale prin elaborarea unui algoritm de tratament chirurgical individualizat.

Material și metode. În Clinica de Vertebrologie, Ortopedie și Traumatologie Pediatrică a USMF “Nicolae Testemițanu”, în perioada 2009-2014, au fost operați 57 copii, vârsta 5–18 (media=13,9) ani cu scoziă de diferite tipuri și etiologie. Vârsta lor era

între 3,5 și 18 (media=13,9) ani, inclusiv fete – 37 (72,5%), băieți– 14(27,5%). La 34 (66,7%) pacienți – s-a diagnosticat scoziă dorsală, în 18 (23,5%) cazuri dorso-lombară, în 5 (9,8%) – lombară.

Procedeele chirurgicale au fost diferențiate, având ca scop: înlăturarea factorului compresiv, a diformităților și dezechilibrului, crearea stabilității durabile a coloanei vertebrale.

Seleția procedurii chirurgicale se efectua bazându-se pe: vârsta pacientului, gradul deformației, mobilitatea deformației (rigidă, labilă), manifestările clinico-neurologice, starea somatică a pacientului.

Individual, în baza indicilor prezentați, au fost apreciate 4 procedee chirurgicale:

Procedeele chirurgicale I – a vizat 19 (37,3%) pacienți (14 fete, 5 băieți, vârsta – 14-16 (media – 14,8 ani) s-a aplicat pacienților cu scoziă cu unghiul de deformare până la 70° , labilă (coeficientul Harrington >5), creștere finalizată (test Risser 3-4).

Manopera: mobilizarea posterioară a segmentului deformat, rezecția ghebului costal + corectarea dorsală și stabilizarea cu sistemul CD + spondilodeză posterioară cu autogrefe.

Procedeele chirurgicale II – a fost aplicat la 16 (31,3%) pacienți (14 fete, 2 băieți, vârsta – 14-17 (media – 15,9 ani) cu unghiul de deformare $> 70^\circ$, rigide (coeficientul Harrington < 5), creștere finalizată (test Risser 3 – 4).

Manopera a inclus 2 etape:

I Etapa: toracotomie (fig. 1), disectomia (5-6 nivele) cu corporodeză (fig. 2).



Fig. 1. Toracotomie

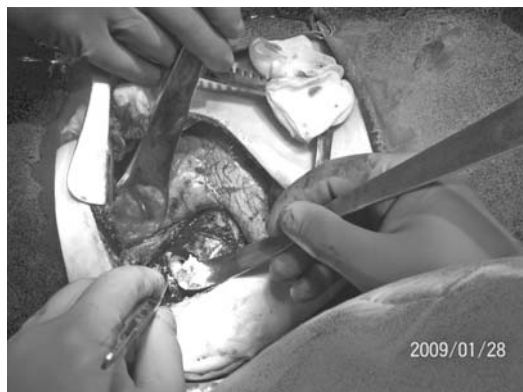


Fig. 2. Disectomia cu corporodeza (5-6 nivele)

Etapa a II: mobilizarea posterioară, corectarea dorsală a diformității, **manevra de derotație și stabilizarea cu sistem CD + rezeția ghebului costal** + spondilodeză cu autogrefe.

În 5 cazuri ambele etape au fost efectuate în aceeași ședință de anestezie, în alte 12 cazuri – cu un interval de 5-9 zile.

Procedeeul chirurgical III – s-a aplicat la **11 (21, 6%)** pacienți (8 fete, 3 băieți, vârsta – 5-12 ani) – pa-

cienții scolioză juvenilă unghiul de deformare >70°, forma labilă (coeficientul Harrington>5), creștere nefinalizată (test Risser 0-2).

Manopera (fig. 5): epifiziodeză pe vârful diformității la 5-6 discuri + mobilizarea posterioară, corectarea dorsală și stabilizarea prin **“construcție în creștere”**. După încetarea creșterii – rezeția ghebului costal + spondilodeză posterioară.



Fig. 3. Aspect clinic și radiografia bolnavei S., 13 ani, până la intervenția chirurgicală



Fig. 4. Aspect clinic și radiografia bolnavei S., 16 ani, peste 3 ani după intervenția chirurgicală



Fig. 5. Aspect radiografic ale pacientului pre- și postoperator (3 ani)

Al patrulea (IV) procedeu chirurgical – a vizat 5 (9,8%) pacienți (4 fete, 1 băiat, vârsta – 14-16 (media – 14,3) ani) cu scolioză lombară, unghiul de deformare până la 40°, forma labilă (coeficientul Harrington >5), creștere finalizată (test Risser 3-4) cu manifestări clinice de mielo-radiculoischemie (“șchiopătatul intermitent”).

Manopera: interlaminectomie, fațetectomie poli-segmentară cu decompresia structurilor neurale. Corectarea diformității și fixarea coloanei cu sistemul CD, spondilodeză posterioară cu autogrefe.

Sindromul algic și dereglările neurologice s-au redus la toți pacienții.

Rezultatele. Rezultatele tratamentului chirurgical s-au apreciat în funcție de gradul de corecție al unghiului de deformității coloanei vertebrale la distanță de 1-5 ani (n=57): **Rezultat bun** (corecția > 55% de la nivelul inițial) s-a constatat la 39 bolnavi (68,4%), **Rezultat satisfăcător** (55%-40%) la 12 (21,1%), **Rezultat nesatisfăcător** (< 40% sau progresarea deformării) – la 7 pacienți (12,3%).

Calitatea vieții pacienților operați. Analiza

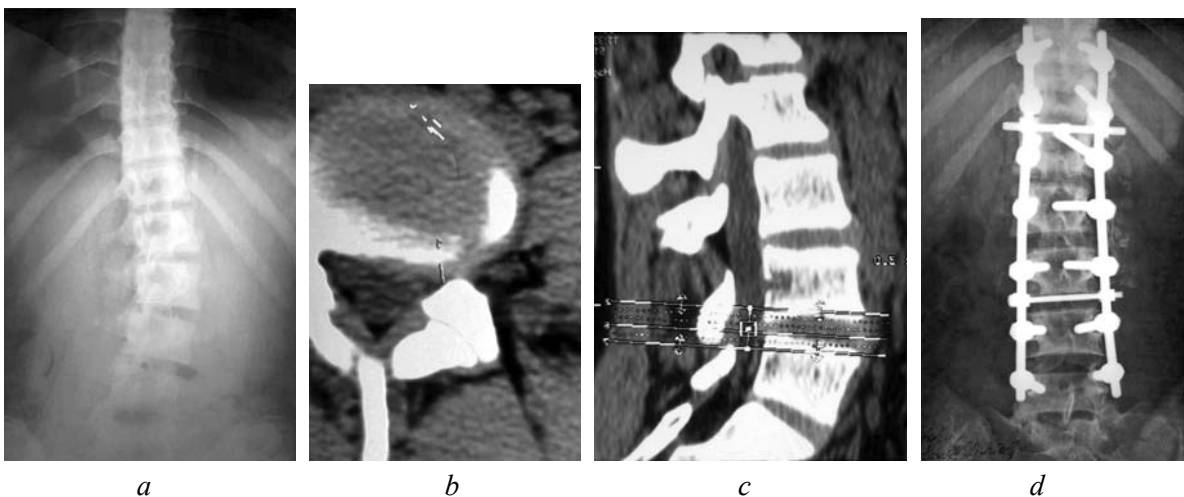


Fig. 6. Aspect radiografic ale pacientului pre- și postoperator (3 ani): a, – scolioză lombară gr III, b, c – stenoza combinată canalul rahidian, d – postoperator, corecția diformității - 96%

comparativă a rezultatelor calității vieții copiilor cu scolioză (după chestionarul "EQ-5D", elaborat de "EuroQoL"), până și după intervențiile chirurgicale, a demonstrat că în perioada postoperatorie calitatea vieții s-a ameliorat semnificativ comparativ cu perioada preoperatorie - de la scorul de $12,1 \pm 0,2$ puncte preoperator la $7,08 \pm 0,09$ în perioada imediat postoperatorie și la $7,02 \pm 0,1$ postoperator la distanță pe o perioadă de 5 ani.

Concluzii:

1. Metodele optimale de corecție a deformităților scoliotice severe rigide: relizul ventral a coloanei; mobilizarea dorsală după metoda Ponte pe tot parcursul deformității, corecția și fixația coloanei vertebrale cu construcție metalică.

2. Tratatamentul chirurgical al scoliozelor juvenile severe începe la 8-10 ani, cu următoarele corecții dorsale cu "construcție în creștere", fără efectuarea fuziunii posterioare a coloanei vertebrale.

3. În cazurile deformităților congenitale corecția primară chirurgicală a defectelor a fost efectuată la copii la vârsta de 5-7 ani - "spondilodeză de blocare" pe partea concavă a curburii cu corecție dorsală următoare cu "construcție în creșterea" fără efectuarea fuziunii posterioare a coloanei vertebrale.

4. Corecția finală a deformației, spondilodeză posterioară și toracoplastică sunt efectuate la sfârșitul perioadei de creștere a coloanei vertebrale.

Bibliografie

1. Андрианов В.П., Баиров Г.А., Садофьева В.И., Райе Р.Э. Заболевания и повреждения позвоночника у детей и подростков. -СПб.,1985.
2. Ульрих Э.В. Аномалии позвоночника у детей. Руководство для врачей.- СПб.,1995.
3. Казьмин А.И., Фищенко В.Я. Дискотомия (этиология, патогенез и лечение сколиоза). Москва., 1974.
4. Шавга Н.Н. Результаты консервативного лечения идиопатических сколиотических деформаций грудно-поясничного отдела позвоночника. В: Материалах Всеукраинской Научно-Практической конференции «Реабілітація дітей із захворюваннями та пошкодженнями хребта». Харьков -Евпатория, Украина, 2011, с.176.
5. Șavga N.Gh., Șavga N.N. *Utilizarea tijej Harrington în corecția scoliozei*. Chișinău. Anale științifice ale Asociației Chirurgilor Pediatri Universitari, Vol.N3.p. 69-71, 2003.
6. Șavga N., Șavga N.G., Elena Rusu. *Tratatamentul deformităților scoliotice ale coloanei vertebrale la copii în perioada creșterii intense*. În: Anale Științifice ale Asociației Chirurgilor-Pediatri Universitari din Republica Moldova. Vol.XIV.Chișinău, 2011, p.51-52.
7. Șavga N. *Dispozitiv pentru tratamentul deformităților scoliotice ale coloanei vertebrale la copii*. În: Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă "Akademos". Chișinău, 2011, №1, p.91-93.
8. Jesse H.Dickson et all. "*Harrington instrumentation and arthrodesis for idiopathic scoliosis*", J. of Bone and joint surj. 1990, N.5, p.678.
9. Cotel Y., Dubouset J. *C-D instrumentation in spine surgery. Principles, technicals, and traps*.- 1992.
10. Constantinescu C. *Tendențele în tratamentul chirurgical al scoliozelor structurale*. Actualități în chirurgie. Editura medicală București, 1989, p.316-317.

PLASTIA DEFECTELOR OSOASE DIAFIZARE SEGMENTARE LA COPIL

Petru Moroz¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Argentina Sandrosean¹ – conf. univ., dr. șt. med.,

Iuri Sandrosean² – dr. șt. med.,

¹Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Acad. Natalia Gheorghiu”,

IMSP Institutul Mamei și Copilului

tel. 069306497, argentina.sandrosean@usmf.md

Rezumat

Lucrarea oglindește experiența personală a autorilor în tratarea copiilor cu defecte osoase diafizare majore după rezecția segmentare a proceselor tumorale (33 pacienți) și după osteomieliță (5 pacienți). Metodologia includea rezecția diafizară segmentară subperiostală, în caz de tumori, plastia defectului cu os cortical conservat cu grosimea de peste 1 cm și lungimea de peste 4 cm față de lungimea defectului. La copiii cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 3 ani capetele transplantului erau introduse în zonele metafizare sau tubulare ale osului. La copiii cu vârsta mai mare de 3 ani extremitățile transplantului erau fixate cu osul propriu cu broșe introduse transcutan, transosos și transtransplant, perpendicular axei segmentului. Imobilizarea gipsată se aplică pe o durată de 1-3 luni. Numai la un pacient după rezecție segmentară a fibulei cu o lungime de 15 cm s-a efectuat plastia defectului cu autotransplant prelevat din tibia aceluiași segment. Rezultatele au fost studiate la toți pacienții pe parcurs de la 5 până la 20 ani și au fost apreciate ca bune, cu excepția a 2 pacienți. În

defectele diafizare postosteomielitice cu durata de peste 1 an după perioada acută au fost obținute rezultate pozitive după autoplastia defectului cu transplant din tibia și stabilizare în aparat Ilizarov. În concluzii – rezultatele bune au fost dobândite prin aloplastia defectelor segmentare diafizare majore datorită protejării periostului bine dezvoltat la copil și durității alotransplantului cortical care asigură stabilitate în formarea regeneratului periostal.

Cuvinte-cheie: defect osos, plastie, alotransplant

Summary. Plasty diaphyseal bone defects in children

The paper reflects the author's personal experience in treating children with major diaphyseal bone defects after tumor resection segmentation processes (33 patients) and after osteomyelitis (5 patients). The methodology included subperiosteal resection segmental diaphy, in the case of tumors, the cortical bone defect plasty preserved with a thickness of more than 1 cm and a length of more than 4 cm of the length of the defect. In children aged between 2 months and 3 years of transplantation ends were placed in hollow areas or metaphyseal bone. In children older than 3 years the transplant extremities were fixed in the proper bone with wires - transcutaneous, ly transosseous, transtransplant perpendicular to axis segment. Cast immobilisation was applied for a period of 1-3 months. Only in one patient after segmental resection of the fibula with a length of 15 cm defect plasty was performed with autologous tibia taken from the same segment. The results from all patients were studied over a period of from 5 to 20 years and were found to be good, with the exception of 2 patients. The diaphyseal defects postosteomielitic lasting for more than 1 year after the acute positive results were obtained after grafting transplant defect of the tibia and stabilization Ilizarov apparatus. In conclusion - good results were acquired by alloplastic major diaphyseal segmental defects due to child protection well developed periosteum and cortical allograft hardness ensuring stability in the formation of periosteal regenerate.

Key words: bone defect, plastic, allograft

Резюме. Пластика диафизарных сегментарных костных дефектов у детей

В работе освещён личный опыт авторов в лечении детей с большими диафизарными дефектами после сегментарных резекций опухолевых процессов (33) и дефектов после остеомиелита с секвестрацией диафиза кости (5 детей). Методология включала сегментарную резекцию поднадкостнично пораженного диафиза кости и пластика костного дефекта с помощью костного трансплантата (консервированного в слабых растворах альдегида) толщиной более 1 см и длиной более 4 см в сравнении с длиной дефекта. Заостренные концы трансплантата внедрялись в метафизарные зоны или в костномозговом канале у детей в возрасте от 2 месяцев до 3 лет. У детей старше 3 лет каждый из 2 концов трансплантата, после их внедрения, были фиксированы к собственной кости с помощью спиц проведённых перпендикулярно оси сегмента. Внешняя иммобилизация гипсовыми повязками продолжалась 1-3 месяца, в зависимости от возраста ребёнка, локализации процесса. Только у одного больного после сегментарной резекции малоберцовой кости длиной 15 см произведена аутопластика кортикальным трансплантатом из большеберцовой кости той же голени. Отдалённые результаты изучены у всех оперированных в сроках от 5 до 20 лет после операции и были определены как хорошие за исключением 2 больных. При постостеомиелитических диафизарных дефектах с давностью более 1 года после острого периода, положительные результаты достигнуты после аутопластики трансплантата из большеберцовой кости и стабилизации в аппарате Илизарова. В заключении необходимо отметить что хорошие результаты были достигнуты с помощью аллопластики больших сегментарных диафизарных дефектов у детей, благодаря наличию хорошо развитой надкостницы у детей и прочностью кортикального аллотрансплантата, который обеспечивает прочность в формировании периостального регенерата.

Ключевые слова: костный дефект, пластика, аллотрансплантат

Introducere. Plastia osoasă este just considerată intervenție chirurgicală în care se transferă țesut osos biologic adecvat în defectele osoase. În această grupă pot fi incluse autoplastia osoasă, homoplastia, autohomoplastia, heteroplastia. Conform datelor literaturii prima operație de homoplastie cu succes clinic a fost efectuată de Mac Ewen în 1890, care a obținut lichidarea unui defect osos al humerusului la un copil cu defect după osteomielită cronică. Ideea osteoplastiei osoase libere îi aparține lui Albee (1911). În lichidarea defectelor majore diafizare segmentare se folosesc preponderent autoplastia, autohomoplastia, homoplastia. O deosebită importanță aparține formei transplantului (liniar, figural, tubular), consistenței

transplantului (cortical, spongios), metodei de aplicare, fixare și imobilizare.

Material și metode. Pe parcurs a peste 40 ani am tratat 38 copii cu defecte osoase diafizare segmentare cu vârsta copiilor la momentul intervenției chirurgicale de la 2 luni până la 15 ani. Cel mai mic copil a fost o fetiță de 2 luni cu proces tumoral agresiv diafizar de tibia, cu dureri intense, îndeosebi nocturne, majorare evidentă a gambei. S-a efectuat intervenția chirurgicală prin rezecția subperiostală diafizară totală, păstrând zonele metafizare și epifizare proximală și distală a tibiei. Defectul total diafizar a fost platiat cu un alotransplant cortical conservat (în soluție slabă de aldehydă) cu o lungime de 8 cm, capetele căruia fi-

ind preventiv ascuțite au fost introduse cu afundare în ambele metafize. Periostul și țesuturile moi adiacente au fost suturate pe parcurs și aplicată imobilizare cu aparat gipsat.

Rezecții analogice segmentare diafizare posttumorale au suportat încă 43 bolnavi, cu următoarele localizări: clavicula – 5 pacienți, himerus – 1, radius – 2, oase metacarpale – 3, femur – 1, tibia – 6, fibula – 19, oase metatarsiene – 6.

În rezecția de fibulă plastia a fost efectuată doar la 8 pacienți. Plastia a fost efectuată la humerus cu alo-transplante după metoda Volkov, la radius – cu alo-transplant unic cortical, extremitățile căruia au fost introduse în canalul osos al fragmentului central și al fragmentului distal, finisând operația prin suturarea periostului împreună cu țesuturile moi adiacente.

La femur, după rezecția segmentară cu înlăturarea procesului tumoral, s-a efectuat osteosinteza centromedulară cu tijă metalică și plastia defectului cu alo-transplante după metoda Volkov. Extremitățile alo-transplantelor au fost amenajate corespunzător în perimetrul defectului și diametrului osului femural.

La tibie după rezecția segmentară s-a efectuat plastia defectului osos cu alo-transplant unic sau multiplu, extremitățile fiind introduse în canalul osos, fixare suplimentară în partea proximală și cea distală cu broșe introduse transcutan, transosos și prin alo-transplant, perpendicular axei tibiei. Această metodă asigură stabilizarea fixării fragmentelor și excluderea rotației lor. La 2 pacienți cu această localizare a procesului tumoral după rezecție segmentară și aloplastie s-a efectuat stabilizarea în aparat Ilizarov.

La 11 pacienți după rezecții segmentare diafizare de fibulă cu înlăturarea ad integrum a procesului tumoral s-a efectuat suturarea periostului și țesuturilor moi pe straturi fără plastia defectului osos. La 7 pacienți s-a efectuat rezecția segmentară de fibulă și aloplastia defectului cu transplant unic cortical, extremitățile căruia au fost instalate în canalul osos. La 1 pacient cu formarea unui defect diafizar de fibulă de 15 cm după rezecția segmentară s-a efectuat autoplastia defectului cu transplant prelevat din crista tibiei aceluiași segment de gambă cu instalarea extremităților transplantului în canalul medular osos al fibulei și suturarea periostului cu țesuturile moi adiacente.

La 3 pacienți cu procese tumorale ale oaselor metacarpale s-au efectuat rezecții segmentare diafizare cu protejarea metafizelor oaselor corespunzătoare. Plastia defectelor segmentare diafizare ale oaselor metatarsiene s-a efectuat cu alo-transplant cortical unic fixat în zonele metafizare corespunzătoare. La 6 pacienți cu afectarea oaselor metatarsiene prin displazie fibroasă (2 pacienți cu afectarea osului metatarsian I, 2 – cu afectarea osului metatarsian II și 2 – cu

afectarea osului metatarsian III) s-a efectuat rezecția segmentară și aloplastia cu un grefon cortical conservat, capetele ascuțite ale căruia au fost introduse în metafizele corespunzătoare.

Perioada postoperatorie la toți pacienții a decurs fără complicații, firele chirurgicale s-au înlăturat peste 10 zile după operație. Imobilizarea gipsată a durat 1-3 luni în dependență de localizarea procesului tumoral, vârsta pacientului și respectarea strictă a regimului ortopedic. Copiii au urmat reabilitarea în condiții de ambulator prin kinetoterapie cu mișcări active, fără efort și proceduri fizioterapeutice. Statica și mersul dozat era permis strict individual în dependență de consolidarea fragmentelor, restructurizarea transplantelor, restabilirea funcției adecvate ale articulațiilor adiacente.

Defecte osoase diafizare postosteomielitice au fost apreciate la 5 bolnavi, din care cu localizare de humerus – 1 pacient, antebraț - 1, gambă – 3 pacienți. În clinica ortopediei pediatrice pacienții au fost internați cu vârsta de la 3 ani până la 11 ani, cu o durată după procesul acut de la 1 an până la 8 ani. Defectul osos constituia 2/3 sau 3/4 din diafiza osului afectat și era egal cu 4-15 cm. La pacienți era prezentă deformitatea unghiulară, inegalitatea de segmente, dereglarea funcției, imposibilitatea sprijinului la defecte de tibie, hipotrofie musculară, radiologic – osteoporoza zonelor metafizare, hipotrofia capetelor defectului.

Rezultate și discuții. Rezultatele pacienților operați au fost studiate și apreciate la distanța de la 5 până la 20 ani după operație.

Nici la un bolnav nu s-a depistat acutizarea procesului inflamator osteomielitic. În aparat Ilizarov la 2 pacienți au fost apreciate inflamații locale în jurul broșelor, traversate în zona distală a gambei, care au fost rezolvate prin tratament local sau schimbarea de broșă. Tentativa de osteoplastie a defectelor de braț și antebraț cu alo-transplante au eșuat. La gambă tentativa la debut de o transferare a fibulei n-a avut succes. Pe parcurs pacienții au suportat corecții chirurgicale prin metoda Ilizarov de distracție, apoi autoplastia cu transplant cortical din tibia gambei sănătoase, prelungind stabilizarea în aparat până la consolidare.

Tratamentul efectuat a permis lichidarea defectului osos, corecția deformității, micșorarea inegalității, ameliorarea funcției, asigurarea sprijinului și mersului sinestătător. Însă, restituția ad integrum al indicilor similari membrului sănătos nu este posibilă. Copiii li s-a recomandat limitarea activităților fizice, însă au fost capabili să se integreze, efectuând studii în licee și universități.

În defectele posttumorale rezultatele au fost bune, cu excepția unui pacient cu displazie fibroasă poliosală la membrul inferior pe stânga, cu recidiva procesu-

lui și necesitatea intervențiilor repetate. La pacientul cu patologia ambelor clavicule și aloplastia defectelor cu transplant cortical conservat la distanța de peste 8 ani după operație – prezintă funcția fără limitare a membrilor superioare, lipsa acuzelor, își face studiile universitare.

Pe parcurs, la 8 pacienți s-a apreciat regenerarea defectului din partea periostului; la 3 pacienți cu defect diafizar al fibulei, la distanța de peste 20 ani după operație, defectul diafizar s-a micșorat parțial, dar nu s-a restituit integritatea osoasă. Necătând la prezența defectului diafizar parțial, pacienții nu prezentau careva acuze funcția era deplină, fără inegalitate de segment.

La copiii după rezecții segmentare la oasele metacarpene și metatarsiene, aloplastia cu transplant cortical conservat, rezultatele au fost bune, nici într-un caz nu s-a determinat recidivă a procesului tumoral, s-a dobândit consolidarea fragmentelor. Excepție a constituit un caz, la care s-a depistat zona looser în regiunea medie a transplantului la osul III metatarsian cu resorbția lui pe parcurs. Părinții și pacientul au refuzat de intervenții repetate.

Plastia defectelor diafizare după rezecția segmentară cu înlăturarea procesului tumoral la copiii cu vârsta de la 2 luni și până la 3 ani se efectuează cu alotransplant cortical conservat, capetele căruia sunt introduse în metafizele proximale și distale cu suturarea periostului și țesuturilor moi adiacente.

La copiii cu vârsta de peste 3 ani plastia analogică este finisată prin fixarea capetelor transplantului și osului propriu cu broșe introduse transcutan și transosos, perpendicular axei segmentului.

În defecte diafizare de femur poate fi folosită osteosinteza centromedulară și aloplastia după Volkov. În patologia metacarpală și metatarsiană după rezec-

ția segmentară se efectuează plastia cu alotransplant conservat, extremitățile căruia sunt fixate în zonele metafizare.

În toate cazurile se aplică imobilizare externă cu aparat gipsat circular pe o durată de până la 3 luni în dependență de vârsta pacientului, localizarea patologiei, particularităților procesului de regenerare. La pacienții cu defecte diafizare postosteomielitice este mai argumentată plastia cu autotransplant, dobândit din tibia segmentului sănătos și imobilizarea în aparat extern de tip Ilizarov.

Concluzie

Rezultatele bune au fost dobândite prin aloplastia defectelor segmentare diafizare majore datorită protejării periostului bine dezvoltat la copil și durității alotransplantului cortical, care asigură stabilitate în formarea regeneratului periostal.

Bibliografie

1. Bickels J., Kollender J., Pritsch T. *Knee stability after resection of the proximal fibula*. Clin. Orthop. Relat. Res., 2007, 45(4), p.198-4.
2. Diaconescu S. *Materialele biologice și non-biologice pentru reconstrucția membrilor în patologia aparatului locomotor*. Ed. Medicală București, 2006, V.I, p.212 – 30.
3. Gauzy J.S., Fitoussi F. *Pertes de substances osseuses post-traumatique chez l'enfant*. Rev. Chir. Orthop. et Traum., 2012 98(2) p.199-6.
4. Laffosse J-M. *Reconstruction osseuse des os longs apres exeresse carcinologique par l'utilisation de greffons fibulaires vascularises chez l'enfant et adolescent*. Rev. de Chir. Orthop. et Repar. de App. Moteur, 2007, 93(6), p.555-8.
5. Марин И.М. *Хирургическое лечение доброкачественных опухолей костей*. Кишинёв, Штиинца, 1981, 190 стр.

RECONSTRUCȚIA SECHELELOR POSTCOMBUSTIONALE DIN REGIUNEA CAPULUI ȘI GÂTULUI PRIN INTERMEDIUL EXPANSIUNII TISULARE

Eugeniu Gaponenco – medic,

IMSP Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie
Centrul Republican de Leziuni Termice

tel. 079511234, gaponenco@gmail.com

Rezumat

Expansiunea tisulară este o metodă de tratament foarte utilă în reconstrucția sechelelor postcombustionale. Această tehnică oferă țesut de textură și culoare similară, care este perfect pentru acoperirea defectului și are avantajul de morbiditate minimă a regiunii donatoare. Studiul a urmărit să evalueze rezultatele și complicațiile utilizării expansiunii tisulare în reconstrucția capului și gâtului.

Cuvinte-cheie: arsură, reconstrucție, expansiune tisulară

Summary. Head and neck burns sequelae reconstruction by the mean of tissue expansion

Tissue expansion is a useful method in reconstruction after burn. The technique provides tissue of similar texture and color to the defect to be covered and has the added advantage of minimal donor site morbidity. The study aimed to assess the outcome and complications of using tissue expansion for head and neck postburn reconstruction.

Key words: burn, reconstruction, tissue expansion

Резюме. Реконструкция последствий ожогов головы и шеи посредством тканевого растяжения

Тканевое растяжение является полезным методом реконструкции последствий ожогов. Данная методика производит ткани аналогичные по текстуре и цвету дефекту, который будет разрешен и имеет дополнительное преимущество минимальной заболеваемости донорского участка. Целью исследования было определение результатов и осложнений при использовании растяжения ткани при реконструкции последствий ожогов в области головы и шеи.

Ключевые слова: ожог, реконструкция, экспандерная дермотензия

Expansiunea tisulară este o metodă sigură de a obține țesut cutanat suplimentar, optimizând astfel conturul și potrivirea de culoare și textură în intervențiile chirurgicale reconstructive menite obținerii unei îmbunătățiri funcționale sau estetice¹. În 1957, Neuman a descris pentru prima dată utilizarea tensionării lente a pielii, ceea ce a dus la extinderea suprafeței tegumentului de deasupra unui balon gonflabil introdus subcutanat deasupra urechii pacientului².

După publicațiile lui Radovan, peste 30 de ani de la descoperirea inițială, tehnica a fost aplicată rapid pe scară largă creând o nouă dimensiune în chirurgia plastică și reconstructivă. Ulterior, studii mari au confirmat siguranța și eficacitatea acestei tehnici³.

Regiunea capului și gâtului reprezintă o provocare deosebită pentru chirurgul plastician, deoarece joacă un rol extrem de mare în adaptarea socială al pacientului și poartă caracteristici tegumentare specifice, care trebuie să se potrivească în mod adecvat pentru a obține o reconstrucție estetică optimă. Reconstrucția estetică este atinsă prin mobilizarea țesuturilor adiacente, locale, și nu prin transfer de țesuturi din alte locații, cu nepotrivire de culoare, textură, sau densitatea părului⁴.

Expansiunea tisulară reprezintă unul dintre progresele majore în chirurgia reconstructivă și se aplică în special pentru reconstrucția defectelor postcombustionale. Această tehnică oferă țesut de textură și culoare perfect asemănătoare pentru acoperirea defectului, totodată având avantajul de morbiditate minimă a regiunii donatoare. De fapt, cele câteva dezavantaje ale expansiunii tisulare sunt etapizarea intervenției, necesitatea vizitelor periodice la spital, și o perioadă de disconfort și deformare pe durata perioadei de expansiune propriu-zise. Expansiunea tisulară la nivelul scalpului este bine tolerată și, la moment, este singura procedura care permite obținerea de țesut cu păr, crucial important pentru a acoperi zonele de alopecie.

Zonele laterale faciale și gatul posedă, în esență același tip de piele. Expansiunea tisulară la nivelul gâtului poate fi realizată pentru a obține un lambou

de rotație masiv, de tipul lamboului Mustarde, pentru reconstrucției faciale⁵.

Expanderele tisulare reprezintă în esență, niște plicuri fabricate din latex sau silicon, care au porturi de injecție cu capacitatea de auto-etanșare. Săptămânal sau de două ori pe săptămână, soluția fiziologică este injectată progresiv prin intermediul portului și trece în expander, volumul căruia crește. Odată cu creșterea volumului expanderului, crește și tensiunea tegumentului supraiacent. Țesut expansionat este obținut în două etape: în prima etapă apare mobilizarea tegumentului adiacent, alinierea fibrelor de colagen și alte manifestări a reacției la tensiune. În încercarea sa de a scădea această tensiune, se activează mecanismele de modificare biologică, tegumentul reacționând prin sporirea activității mitotice, extinderea rețelei vasculare subdermice, și sinteza crescută de colagen de către fibroblaști⁶, crescând numărul de celule tegumentare, și, respectiv suprafața tegumentului. Scopul acestui studiu este evaluarea rezultatelor și complicațiilor utilizării expansiunii tisulare în reconstrucția sechelelor postcombustionale în regiunea capului și gâtului.

Material și metode. Studiul a inclus 53 de pacienți cu intervenții chirurgicale pe motiv de sechele cicatriceale postcombustionale în regiunea capului și gâtului, în Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Republican de Traumatologie și Ortopedie, Centrul Republican de Leziuni Termice, Chișinău, Moldova.

Vârsta pacienților a variat de la 16 la 56 de ani, cu o medie de 28 ani. Douăzeci și trei de pacienți au fost de sex feminin. Perioada de timp de la trauma primară până la reconstrucție a variat de la 1 la 18 ani. A fost colectat un anamnezic detaliat pentru fiecare pacient, care a inclus datele demografice ale pacientului, mecanismul leziunii termice, vechimea, localizare, mărimea și configurația defectului, starea scalpului restant sau a țesuturilor moi a obrazului și gâtului, au fost determinate comorbiditățile, precum și orice tratamente medicale sau chirurgicale primite anterior de pacient. Au fost discutate rezultatele și

complicațiile posibile. Cu fiecare pacient a fost semnat acordul informat, cu excepția persoanelor minore, pentru care au semnat adulții responsabili. Au fost efectuate fotografii preoperatorii, măsurate dimensiunile defectului, și evaluate zonele neafectate, pentru selectarea regiunii de implantare a expanderelor. Mai multe expandere au fost implantate în cazurile când dimensiunile defectului au depășit 25% din suprafața scalpului sau în cazul leziunilor concomitente a două unități estetice, ca de exemplu defect combinat pe frunte și pe obraz. Volumul expanderelor utilizate a variat de la 100 la 720 ml. La toți pacienții a fost efectuată administrarea profilactică perioperatorie de antibiotic (Cefazolină). Intervenția chirurgicală a fost efectuată la toți pacienții cu anestezie generală la toți pacienții. Lamboul expansionat a fost conceput adiacent defectului și a reprezentat lambou de avansare sau lambou de rotație-avansare. Expanderile au fost introduse prin procedee standard⁷.

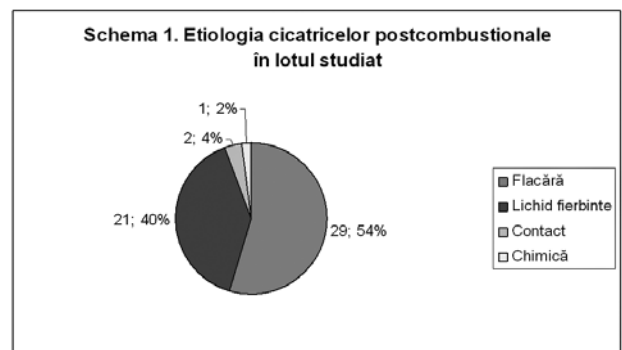
Prima expansiune se începea la 10-14 zile postoperator, cu mic ac de calibrul 25G în condiții aseptice, iar cantitatea de ser fiziologic injectat a fost în funcție de răspunsul țesutului și toleranța pacientului. Frecvența expansiunii a fost o dată sau de două ori pe săptămână. Cantitatea țesutului obținut a fost determinată aproximativ diferența dintre diametrul de bază și mărimea determinată pe cupolă. Când era obținut surplusul tegumentar necesar sau era obținut volumul maximal posibil al expanderului, pacienții erau spitalizați repetat pentru reconstrucție. Expanderul era înlăturat prin incizia primară. Se evalua suprafața posibilă de înlăturare. Apoi cicatricea era excizată și marginile plăgii închise cu două straturi de suturi.

Considerații etice: Acordul informat a fost obținut de la toți pacienții adulți înainte de participarea la studiu. Pentru copii sub 18 ani, acordul a fost obținut de la părinți. Scopul studiului a fost pe deplin explicat la fiecare participant. Toți pacienții selectați au fost cooperanți și au fost de acord să participe la studiu.

Rezultate și discuții. Vârsta medie a pacienților a fost 28 de ani. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (30 pacienți, 56,6%). Cel mai frecvent expanderea tisulară a fost utilizată pentru reconstrucția alopeciilor postcombustionale. În majoritatea cazurilor au fost utilizate expandere de formă dreptunghiulară, oferind cel mai mare surplus tegumentar obținut (40%). Cel mai frecvent etiologia cicatricei postcombustionale a fost arsura prin flacără (Schema 1).

Au fost utilizate diverse dimensiuni de expandere (14 expandere de 100 ml, 5 expandere de 150 ml, 48 de expandere de 200 ml, 3 expandere de 300 ml și două expandere de 720 ml). Am reușit reconstruc-

ția completă în 73,6% din numărul total de pacienți prin intermediul unei singure etape sau a mai multor etape de expansiune tisulară. 25,4% dintre pacienții rămași au beneficiat de reducere a suprafeței cicatriceale și au părăsit studiul fie fiind satisfăcuți de rezultat fie din alte motive (imigrare, îmbolnăvire, etc). Rata generală a complicațiilor a fost 26,4%, cum este arătat în Tabelul I. Complicații majore⁸ au avut loc în 6 cazuri (11,3%), în care procesul de expansiune a fost întrerupt cu îndepărtarea expanderului, în timp ce complicații minore au avut loc în 10 cazuri (13,1%) și nu au necesitat întreruperea procesului de expansiune.



Cicatricele postcombustionale frecvent denaturează și limitează caracteristicile mobile ale feței. Pacienții cu cicatrici faciale reprezintă o provocare serioasă pentru chirurgul plastician. Pentru a obține un rezultat funcțional adecvat și o îmbunătățire a aspectului, este nevoie de o cantitate mare de țesuturi. Grefele de piele în toată grosimea și lambourile de la distanță sunt metode obișnuite de acoperire a defectelor faciale. Cu toate acestea, rezultate funcționale și estetic acceptabile nu sunt de obicei realizate: din cauza diferențelor în țesutul transplantat, de asemenea, frecvent este înregistrată morbiditatea zonelor donore. Utilizarea expansiunii tisulare în reconstrucția sechelelor postcombustionale, în special la nivelul scalpului și feței, a revoluționat tratamentul acestui grup de pacienți prin permiterea reconstrucției estetice optime de utilizare a unui țesut adiacent similar și prin posibilitatea de a reconstrui un defect fără crearea unui defect în zona donatoare⁹.

Tabelul 1

Incidența complicațiilor în lotul studiat

Complicații		Număr de pacienți	Procent
Majore	Expunerea expanderului	4	7,5%
	Infecție	2	3,8%
Minore	Serom	2	3,8%
	Dehiscenta plăgii	4	7,5%
	Cicatrice hipertrofică	2	3,8%
Total		14	26,4%

Expansiunea tisulară reprezintă procedeul ideal pentru reconstrucția defectelor scalpului și este singura procedură care permite obținere de țesut acoperit cu păr, necesar pentru acoperirea alopeciilor¹⁰. În studiul nostru, cea mai frecventă indicație pentru efectuarea expansiunii tisulare a fost reconstrucția alopeciei postcombustionale, ceea ce coincide perfect cu alte studii^{11,12}. Pentru majoritatea absolută a pacienților incluși în acest studiu, expansiunea tisulară a reprezentat unica tehnică posibilă de reconstrucție, soluționarea problemei fiind imposibilă prin alte tehnici reconstructive convenționale.

Rata generală a complicațiilor a fost 26,4%, rezultat similar celor raportate de Hudson (25%)⁵ și Tavares Filho et al (24%)¹³.

Există diferite motive pentru complicațiile menționate anterior. Lipsa expanderelor de dimensiuni și forme perfecte pentru anumiți pacienți a dus la selecția expanderelor din numărul celor disponibile.

Unii pacienți care locuiesc foarte departe de spitalul nostru nu au avut posibilitatea de a face toate injecțiile sub supravegherea noastră ceea ce a avut un oricare rol la creșterea ratei de complicații. Plasarea externă a portului a fost asociată unei rate crescute de infecție, ceea ce a dus la întreruperea expansiunii în unul din cazuri.

Pentru a reduce rata de infectare în expansiunea tisulară, se recomandă introducerea antibioticelor perioperator, irigare în soluție de antiseptic la momentul plasării, plasarea subcutanată a portului, iar expansiunea trebuie să fie efectuată în condiții de asepse strictă^{14,15}.

Concluzie

Utilizarea expansiunii tisulare în reconstrucția sechelelor postcombustionale în regiunea capului și gâtului reprezintă o tehnică sigură, care poate oferi o sursă perfectă de țesut cu culoare, textura, și cantitate de păr bine adaptate regiunii destinate cu efect estetic excelent.

Bibliografie

1. Bauer S., Margulis A. The expanded transposition flap: shifting paradigms based on experience gained from two decades of pediatric tissue. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114:98-106.
2. Leighton W., Jhonson M., Frie J. Use of temporary tissue expansion in the treatment of post traumatic scalp alopecia. *Plast Recon Surg* 1986; 77:737-43.
3. Argenta L., Marks M. Principles of tissue expansion. Stephen J. Mathes. *Plastic surgery*. 2nd edition. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2006. P. 539-66.
4. Argenta L., Watanabe M., Grabb W. The use of tissue expansion in head and neck reconstruction. *Ann Plast Surg* 1983; 11:31.
5. Hudson A., Grob M. Optimizing results with tissue expansion: 10 simple rules for successful tissue expander insertion. *BURNS* 2005; 31:1-4.
6. Bauer B. Tissue expansion. In: Beasley RW, Aston S., Bartlett S., Gurtner G., Spear S. Grabb and Smith's plastic surgery. 6th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
7. Gaponenco E. Expandarea tisulară în regiunea capului și gâtului. *Arta Medica* 2011; Nr 2 (45) 272-275.
8. Manders E. K., Au V, Wong Rk. Scalp expansion for male pattern baldness. *Clin. Plast. Surg.* 1987; 14:469-475.
9. Foustanos A., Zavrides H. Reconstruction of facial burn sequelae utilizing tissue expanders with embodiment injection site: case report. *Acta* 2006; 48:5-8.
10. Motamed S., Niazi F., Atarian S., Motamed A. Post-burn head and neck reconstruction using tissue expanders. *BURNS* 2008; 34:878-84
11. Hudson D., Lazarus D., Silfen R. The use of tissue expansion in pediatric plastic surgery. *Ann Plast Surg* 2000; 45(6):589-94.
12. Lasheen E., Saad K., Raslan M. External tissue expansion in head and neck reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62(8):251-4.
13. Tavares M., Belerique M., Franco D., Porchat A., Franco T. Tissue expansion in burn sequelae repair. *BURNS* 2007; 33:246-51.
14. Hromadka M., Deschamps J., Sawan K., Elamm C. Delayed development of toxic shock syndrome following abdominal tissue expansion in a pediatric reconstruction patient: case report. *Ann Plast Surg* 2010; 64(2):254-7.
15. Kotb M., Soliman M. Guidelines to Minimize the Complications of Tissue Expansion. *Egypt J Plast Reconstr Surg* 2007; 31(1):79-82.

PARTICULARITĂȚILE INFECȚIEI ÎN CENTRELE DE ARSURI

Olesea Prisăcaru¹ – asistent, dr. șt. med.,
 Jana Bernic¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
 Ion Prisăcaru² – cercet. șt.,

¹Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică,

²Laboratorul de chirurgie hepato-pancreato-biliară,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 069109532, olesea.prisacaru@usmf.md

Rezumat

Infecția plăgilor postcombustionale reprezintă veriga patologică principală care determină gravitatea manifestărilor clinice, evoluția și prognosticul bolii. De aceea centrele moderne de arsuri e necesar să fie proiectate în modul, care minimizează traficul inutil a lucrătorilor medicali și a vizitatorilor prin unitate. Diminuarea contaminării încrucișate se realizează prin plasarea pacienților cu arsuri în unități individuale de asistență medicală, compuse din camere individuale izolate, fiecare cu propriul său flux de aer laminar.

Cuvinte-cheie: infecția, plăgii, prognosticul bolii

Summary. The specific of the infection in burn centers

Burn wound infection represents the main pathologic issue that determines the clinical manifestation, evolution and the prognosis of the disease. That is why, modern burn centers should be planned in a way that minimise the useless traffic of medical personnel and visitors through the facility. The decrease of patient contamination is achieved by placing the burn patient in individual wards with laminar airflow.

Key words: infection, wound, prognosis

Резюме. Особенности инфекции в ожоговых центрах

Инфекция ожоговой раны представляет главный фактор определяющий тяжесть клинических проявлений, а так же эволюцию и прогноза болезни. Поэтому современные ожоговые центры должны быть спроектированы таким образом, чтобы свести к минимуму лишние движения медицинских работников и посетителей. Сокращение перекрестного заражения достигается за счет размещения пациентов с ожогами в отдельных блоках, состоящие из изолированных отдельных палат, каждая со своим потоком собственного ламинарного воздуха.

Ключевые слова: инфекция, раны, прогноз болезни

Actualitatea temei. Infecția în combustiologia pediatrică reprezintă una din problemele de bază [2, 4]. Frecvența complicațiilor septice în plăgile postcombustionale este destul de mare, iar soluționarea problemelor de combatere, în mare parte depinde de progresul tratamentului arșilor în general [8].

Astfel, în arsuri infecția este o verigă patologică, care determină gravitatea manifestărilor clinice, evoluția și prognosticul bolii. Totodată, infecția ocupă un loc important în structura mortalității la pacienții cu arsuri grave [9]. În 1979 Fox Ch. constată: ”Nu toți pacienții arși dezvoltă sepsis, însă plăgile postcombustionale ca regulă se infectează iar rezultatele sunt sumbre. Cei mai mulți pacienți, în cele din urma mor din cauza infecției”. Conform datelor cercetătorilor autohtoni și din străinătate, infecția este cauza decesului a 50-80% de pacienți arși [5].

În Moldova, în ultimii ani, se observă o tendință de creștere a frecvenței complicațiilor infecțioase la pacienții arși cât și creșterea letalității legate de acestea.

Creșterea frecvenței complicațiilor nu este întâmplătoare. Dificultățile socio-economice, scăderea ni-

velului de trai, înrăutățirea alimentației a bazei tehnico-materiale și, ca urmare, scăderea rezistenței organismului, duc la imposibilitatea tratamentului adecvat a pacienților în termeni precoci a bolii combustionale în cadrul instituțiilor medico-sanitare rurale și fac dificilă funcționarea staționarelor specializate în traumatismele termice, factori de risc ce duc la creșterea frecvenței și gravității complicațiilor septice a bolii arșilor.

Material și metode. În IMSP IMC, Clinica „Emilian Coțaga” secția combustii și chirurgie plastică reparatorie în primele 6 luni (ianuarie-iunie) 2014 au fost internați 454 pacienți, dintre care 298 (65,6%) de copii cu trauma termică, cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 18 ani. În stare de șoc termic au fost internați 78 pacienți (26,2%), în toxemie 60 copii (20,1%), și cu suprafața arsurii până la 10% - 160 pacienți (53,7%). Recoltarea secrețiilor din plagă a fost evaluată la 59 pacienți (19,8%); în stare de șoc termic fiind - 13 pacienți (22,0%), în toxemie - 32 pacienți (54,2%) și cu arsuri termice până la 10% - 14 pacienți (23,7%) (Tab. 1).

Tabelul 1

Rezultatele investigațiilor bacteriologice

	Tipul microorganismelor	Nr. pacienți	%
Bacterii gram-pozitive	<u>Staphylococcus aureus</u>	12	20,35%
	<u>Staphylococcus epidermidis</u>	36	61,0%
Bacterii gram-negative	<u>Enterobacter cloacae</u>	1	1,7%
	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	2	3,4%
	<u>Klebsiella pneumoniae</u>	2	3,4%
	<u>Escherichia coli</u>	4	6,8%
	<u>Candida ciuperca</u>	1	1,7%
	<u>Acinetobacter</u>	1	1,7%

Rezultate și discuții. Trauma termică dereglează integritatea dermei și a mucoaselor, ce duce la o invazie microbială masivă, iar eliminările din plaga combustională reprezintă un mediu favorabil pentru dezvoltarea microorganismelor [3, 7]. Dereglările microcirculației duc la dereglarea migrării fagocitelor în plagă, a anticorpilor, oxigenului, scade chemotaxisul și activitatea fagocitară a macrofagilor și neutrofilelor din plagă, scade consumul de oxigen de către leucocite neutrofile, cât și sinteza factorilor umorali de rezistență. Foarte afectat este sistemul imun [1, 2].

Microflora plăgilor combustionale este reprezentată, de obicei, de asocieri de microorganisme gram-pozitive și gram-negative condiționat patogene. Cel mai frecvent este depistată asocierea stafilococilor meticilinorezistenți și a tulpinilor producătoare de betalactamază de *Pseudomonas aeruginosa* cu enterococi, *Proteus mirabilis*, *E. coli*, fungi și acinetobacterii. Cercetările noastre a titrului de anticorpi la organismele cultivate din plaga arsă, cu scopul de a depista agentul patogen de bază, au demonstrat rolul cel mai important a tulpinilor *S. aureus* și *S. Epidermidis*, în infecția arșilor [6].

O problemă serioasă o reprezintă creșterea rezistenței agenților patogeni față de preparate antibacteriene [1, 7]. Cercetările noastre arată că rezistența agenților patogeni principali în cadrul infecției plăgii arse la preparatele antibacteriene utilizate frecvent atinge 70-100%. Rezistența sporită la antibiotice a agenților patogeni, care provoacă infectarea plăgilor postcombustionale, provoacă dificultăți însemnate în alegerea remediilor pentru tratamentul antibacterian local și general, invazia microbială provocând complicații infecțioase grave, care duc frecvent la decesul bolnavului [10].

Există două căi principale de infectare a plăgilor postcombustionale. Prima cale - infectarea endogenă legată de microflora tegumentelor neafectate, a căilor

respiratorii, căilor urinare, microflora gastrointestinală și microflora din focare septice cronice. Cea de a doua – exogenă, care poate fi intraspitalicească și extraspitalicească. Calea extraspitalicească de infectare a plăgilor postcombustionale provine din mediul extern (aer, apă, sol etc.) sau din contactul cu haine, mijloace de prim ajutor infectate etc. Infectarea intraspitalicească poate fi legată atât de mediul spitalului, cât și de procedurile de diagnostic și tratament (infectarea iatrogenă). Sursele de infectare a plăgilor postcombustionale cu tulpini intraspitalicești a agenților patogeni sunt multiple [13]. Acestea pot fi:

- alți pacienți arși,
- personalul medical sau tehnic, părinții copiilor arși,
- aerul,
- chiuvețele,
- podelele și pereții,
- produsele alimentare,
- paturile,
- lenjeria de pat și de corp,
- aparatajul pentru crearea fluxului laminar,
- sursele de căldură,
- cateterle intravenoase,
- catetere urinare,
- sondele gastrointestinale,
- inhalatoarele,
- ventilatoarele și tuburile endotraheale,
- aparatajul pentru hidroterapie,
- soluțiile pentru perfuzii intravenoase,
- antiseptice cutanate și pentru tratament local.

Agenții patogeni intraspitalicești pot infecta pacienții arși atât în secția de spitalizare, cât și în saloane, holuri, săli de pansamente și de operații.

Soluționarea problemei profilaxiei și tratamentului infecției și a complicațiilor septice la pacienții arși poate fi numai complexă. Este necesară dezvoltarea unui sistem de măsuri îndreptate spre asistența medicală primară rapidă și adecvată a pacienților arși, profilaxia infecției intraspitalicești în centrele de arsuri.

Controlul infecției în centrele specializate de tratament a leziunilor termice necesită o abordare sistemică, bazată pe cunoașterea problemei de către tot personalul, începând cu directorul instituției și terminând cu infirmierele. Măsurile de control a infecției pot fi divizate în:

- de organizare,
- sanitar-epidemiologice,
- diagnostice,
- curativ-profilactice.

Este rațională repartizarea bolnavilor în dependență de gradul de infectare a plăgilor. Deosebit de importantă este izolarea pacienților arși, spitalizați în primele ore sau zile după traumatism, la care este

posibilă necrectomia chirurgicală precoce, de pacienți spitalizați tardiv, cu procese septice pronunțate a plăgilor postcombustionale. Ideală este considerată amplasarea pacienților cu arsuri masive în saloane individuale.

Măsurile sanitar-epidemiologice trebuie să includă:

- respectarea strictă a asepticii de către toți angajații centrului de arsuri, în timpul lucrului în saloane, săli de pansamente și de operații,
- curățirea regulată a tuturor camerelor centrului de arsuri, cu antiseptice moderne,
- limitarea accesului în zonele de tratament,
- limitarea accesului vizitatorilor,
- îmbrăcăminte specială a personalului,
- izolarea bolnavilor cu infecții streptococice și anaerobe.

Indiferent de structura sau tipul staționarului specializat în tratamentul arsurilor, cerințele aseptice, valabile pentru staționar chirurgical, sunt obligatorii. Respectarea asepticii la contactul cu pacienții arși de către tot personalul medical are o contribuție majoră la scăderea răspândirii microflorei nosocomiale.

În practica centrului de arsuri un loc important îl ocupă efectuarea complexului de măsuri îndreptate spre scăderea conținutului microbial al aerului. Este necesară curățirea umedă cu soluții de antiseptice a saloanelor și holurilor efectuată de nu mai puțin de două ori pe zi. În aceste încăperi, precum și în sălile de pansament și operații este necesară utilizarea sistematică a lămpilor bactericide. În lipsa sistemelor de condiționare sau a sistemului special de ventilație și dezinfectare, este necesar de aerisit saloanele unde sunt spitalizați pacienții arși. Vesela, obiectele de care se folosesc pacienții, instrumentarul medical trebuie să fie bine prelucrat și dezinfectat. Lengeria de pat și de corp trebuie schimbată frecvent. Lengeria folosită trebuie să fie împachetată în containere speciale și să fie transportată la spălătorie separat de altă lengerie. Este necesară aplicarea mai largă în practica centrelor de arsuri a preparatelor aseptice și antiseptice moderne.

În profilaxia infecțiilor nosocomiale o mare importanță o are organizarea muncii personalului medical. Lucrând cu pacienții, toți angajații medicali trebuie să utilizeze îmbrăcăminte specială, măști și mănuși, înainte și după lucru în blocul operator și de pansamente, să primească duș, să respecte toate regulile igienei, aseptice și antisepsiei. La efectuarea pansamentelor și a altor proceduri, schimbul de halate trebuie să fie efectuat la fiecare pacient sau la contaminarea acestora [15].

Toate manipulațiile cu pacientul ars trebuie efectuate cu respectarea regulilor aseptice și antisepsiei. O

deosebită atenție are respectarea regulilor în sălile de operație și de pansament, precum și în sălile de proceduri. Materialul de pansament, instrumentele de unică folosință, utilizat în tratamentul pacienților arși trebuie să fie colectat în containere, dezinfectat și distrus.

O importanță practică enormă o are organizarea îngrijirii cateterelor intravenoase, uretrale, a sondelor pentru alimentare parenterală etc.

Măsurile organizatorice și epidemiologice pot fi insuficiente pentru asigurarea controlului infecției în centrul de arsuri. Diagnosticul precoce și tratamentul adecvat reprezintă sarcinile importante a medicului combustiolog, care previne răspândirea ulterioară. Numai examinarea zilnică a plăgii postcombustionale permite depistarea precoce a semnelor locale de infecție, iar aprecierea zilnică a stării pacientului permite diagnosticarea complicațiilor infecțioase cu caracter sistemic. La diagnosticarea infecției este necesar de a lua în considerație datele clinice, care includ temperatura corpului, pulsul, scăderea greutatei corpului, modificările hemoleucogramei, inclusiv anemia, leucocitoza sau leucopenia, deplasarea formulei leucocitare spre stânga, apariția formelor tinere de leucocite, datele biopsiei plăgii postcombustionale, prezența bacteriilor în sânge și alte lichide [18].

Diagnosticul de infecție a plăgii arse este suspectat la transformarea plăgii superficiale în plagă profundă, necrotică, la sângerarea excesivă a plăgii sau la decolorarea acesteia, la detașarea precoce a crustei, precum și în cazul, când pielea neafectată pe marginile plăgii devine edemată și eritematoasă sau cianotică sau se dezvoltă eritema gangrenoasă.

Diagnosticul de infecție a plăgii postcombustionale trebuie să fie confirmat prin datele de biopsie, a pieselor prelevate din aria cu cel mai probabil focar de infecție. Atât rezultatele pozitive, cât și cele negative ale biopsiei plăgii trebuie interpretate în raport cu starea generală a copilului ars [14].

În profilaxia complicațiilor septice rolul de bază îi revine tratamentului chirurgical a arsurilor profunde. O. Cope et al., în 1947 au raportat că excizia chirurgicală a crustei cu autodermoplastie scade frecvența infecției de plagă și probabilitatea grefării proaste la pacienții cu arsuri profunde. De mult timp este cunoscut că, în cazurile închiderii chirurgicale precoce a plăgilor scade rata complicațiilor septico-purulente, iar târâgânarea transplantului de piele crește riscul de dezvoltare a septicemiei. Introducerea, în Moldova, a tacticii de tratament chirurgical activ a pacientului ars, inclusiv efectuarea de necrectomii precoce și de autodermoplastii etapizate în practica clinică a permis deja în 2012 de a scădea termenii de tratament în cazul arsurilor profunde și de a scădea letalitatea.

Un rol important în profilaxia și tratamentul in-

fecției îl are tratamentul general adecvat a pacienților arși, în special cu leziuni profunde și extinse [17].

În complexul măsurilor de profilaxie a complicațiilor septice a bolii arșilor un loc important îl are lupta cu șocul combustional, deoarece deja la acea etapă au loc procese alterativ-distrofice în organele de imunogeneză.

Suprimarea sistemului imun se accentuează în perioada de toxemie, ceea ce este legat cu acumularea în organism a peptidelor de greutate medie și de alte produse toxice de proveniență histogenă și bacteriană, de metaboliți nespecifici și substanțe biologice active. Anume de aceea următoarea etapă în profilaxia infecțiilor la pacienții arși este terapia adecvată de detoxicare.

Pentru combaterea infecției în plăgile postcombustionale și a complicațiilor septice a bolii combustionale, în tratamentul complex a bolii arșilor sunt incluse numeroase preparate antibacteriene pentru uz sistemic și local. Cele mai eficiente preparate pentru tratament local sunt soluțiile de 1% de iodopiron sau iodovidon, preparatele sulfadiazinei de argint, nitrat de ceriu, în cazul infecției cu *Pseudomonas* – unguent de 5% de dioxidină, sol Izofural 0,05%. Se poate recomanda combinația de unguente pe bază de polietilenglicol cu pulbere de antibiotice, selectate în dependență de sensibilitatea microflorei.

Indicații pentru antibioterapia sistemică a pacientului ars sunt: infecția invazivă de plagă, infecția neinvazivă de plagă rezistentă la tratament local, alte focare de infecție (traheobronșită purulentă, pneumonie, infecție urinară), sepsis. Antibioterapie sistemică a pacientului ars se efectuează în dependență de sensibilitatea florei bacteriene obținute din focar cu monitorizare microbiologică obligatorie o dată la 7 – 10 zile. O asemenea abordare permite schimbarea antibioticului în timp util și evitarea dezvoltării rezistenței microflorei. Luând în considerație datele despre sensibilitatea microflorei frecvent depistate în arsuri, antibiotice de prima linie pentru antibioterapie sistemică pot fi considerate cefalosporinele și fluorchinolonele. Se menține eficiența amicacinei. În formele grave de infecție cu germeni gramnegativi sunt eficiente combinațiile de aminoglicozide cu ureidopeniciline sau cu ciprofloxacina, administrarea intravenoasă de soluție de 0,5% de dioxidină. În cazul germenilor cauzate de tulpini meticilinrezistente de *S. aureus*, preparatul de alegere este vancomicina. Există experiența administrării reușite de linazolid și sparfloxacina. Este cercetată posibilitatea utilizării de levofloxacina și moxifloxacina. Cazurile mai frecvente de infecție cu fungi din genul *Candida*, impun utilizarea preparatelor antifungice cum ar fi amfotericina B sau fluconazolul [19].

Concluzii. Efectuarea unui complex de măsuri de profilaxie a infecțiilor nosocomiale, permite diminuarea frecvenței acestora, îmbunătățirea rezultatelor tratamentului pacienților arși și scăderea concomitentă a costurilor materiale.

Numai abordarea complexă a controlului infecției în centrele de arsuri, cu utilizarea tuturor progreselor medicale contemporane, fac posibilă scăderea letalității copilului arși prin infecție.

Bibliografie

1. Altoparlak, U., S. Erol, M. N. Akcay, F. Celebi, and A. Kadanali., *The time-related changes of antimicrobial resistance patterns and predominant bacterial profiles of burn wounds and body flora of burned patients*. Burns, 2004, 30:660-664.
2. Appelgren, P., V. Bjornhagen, K. Bragderyd, C. E. Jonsson, and U. Ransjo., *A prospective study of infections in burn patients*. Burns, 2002. 28:39-46.
3. Barret, J. P., and D. N. Herndon., *Effects of burn wound excision on bacterial colonization and invasion*. Plast. Reconstr. Surg., 2003, 111:744-750.
4. Dodd, D., and H. R. Stutman., *Current issues in burn wound infections*. Adv. Pediatr. Infect. Dis. 1991, 6:137-162.
5. Ekenna, O., R. J. Sherertz, and H. Bingham., *Natural history of bloodstream infections in a burn patient population: the importance of candidemia*. Am. J. Infect. Control, 1993, 21:189-195.
6. Embil, J. M., J. A. McLeod, A. M. Al-Barrak, G. M. Thompson, F. Y. Aoki, E. J. Witwicki, M. F. Stranc, A. M. Kabani, D. R. Nicoll, and L. E. Nicolle., *An outbreak of methicillin resistant Staphylococcus aureus on a burn unit: potential role of contaminated hydrotherapy equipment*. Burns, 2001, 27:681-688.
7. Erol, S., U. Altoparlak, M. N. Akcay, F. Celebi, and M. Parlak. *Changes of microbial flora and wound colonization in burned patients*. Burns, 2004, 30:357-361.
8. Hawkins, P. Edgar, C. Villarreal, and D. N. Herndon., *Treatment of infections in burns*, 2002, p. 120-169. In D. N. Herndon (ed.), *Total burn care*. Saunders, London, England.
9. Lionelli, G. T., E. J. Pickus, O. K. Beckum, R. L. Decoursey, and R. A. Korentager., *A three decade analysis of factors affecting burn mortality in the elderly*. Burns, 2005, 31:958-963.
10. Manson, W. L., H. J. Klasen, E. W. Sauer, and A. Olieman., *Selective intestinal decontamination for prevention of wound colonization in severely burned patients: a retrospective analysis*. Burns, 1992. 18:98-102.
11. Manson, W. L., P. C. Pernot, V. Fidler, E. W. Sauer, and H. J. Klasen., *Colonization of burns and the duration of hospital stay of severely burned patients*. J. Hosp. Infect., 1992, 22:55-63.
12. Nasser, S., A. Mabrouk, and A. Maher., *Colonization of burn wounds in Ain Shams University Burn Unit*. Burns, 2003, 29:229-233.
13. Pruitt, B. A., C. W. Goodwin, and D. Mason Jr.,

Epidemiological, demographic, and outcome characteristics of burn injury, 2002, p. 16-30. In D. Herndon (ed.), *Total burn care*. Saunders, London, England.

14. Ramzy, P. I., D. N. Herndon, S. E. Wolf, O. Irtun, J. P. Barret, R. J. Ramirez, and J. P. Heggers., *Comparison of wound culture and bronchial lavage in the severely burned child: implications for antimicrobial therapy*. Arch. Surg., 1998, 133:1275-1280.

15. Tredget, E. E., H. A. Shankowsky, A. M. Joffe, T. I. Inkson, K. Volpel, W. Paranchych, P. C. Kibsey, J. D. Alton, and J. F. Burke., *Epidemiology of infections with Pseudomonas aeruginosa in burn patients: the role of hydrotherapy*. Clin. Infect. Dis. 1992, 15:941-949.

16. Weber, J. M., R. L. Sheridan, M. S. Pasternack, and R. G. Tompkins., *Nosocomial infections in pediatric patients with burns*. Am. J. Infect. Control, 1997, 25:195-201.

17. Weber, J., and A. McManus., *Infection control in burn patients*. Burns, 2004, 30:A16-A24.

18. Wurtz, R., M. Karajovic, E. Dacumos, B. Jovanovic, and M. Hanumadass., *Nosocomial infections in a burn intensive care unit*. Burns, 1995, 21:181-184.

19. Wysocki, A. B., *Evaluating and managing open skin wounds: colonization versus infection*. AACN Clin., 2002, Issues 13:382-397.

MANAGEMENTUL ÎN ȘOCUL TERMIC LA COPII

Jana Bernic¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Viorel Nacu² – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Olesea Prisăcaru¹ – asistent, dr. șt. med.,

¹Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică,

²Laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 069109532, olesea.prisacaru@usmf.md

Rezumat

Problema tratamentului copiilor cu arsuri termice rămâne actuală și în prezent. Acest tip de traumatism este caracterizat prin incidență înaltă la copii, gravitatea evoluției bolii arșilor cu dezvoltarea disfuncției poliorganice, complicațiilor septico-purulente și, în consecință, se caracterizează prin mortalitate înaltă.

Cuvinte-cheie: tratamentul, arsură, complicații

Summary. Burn shock management in children

The issue of children with thermal injury treatment is still a burning one. This type of injury is characterized by high frequency of occurrence, severity of burn patients' evolutions with the development of multiple organ dysfunctions, septic complications, and as a consequence of high mortality.

Key words: treatment, burn, complication

Резюме. Менеджмент термического шока у детей

Проблема лечения детей с термической травмой до настоящего времени актуальна. Этот вид травмы характеризуется высокой частотой встречаемости, тяжестью течения ожоговой болезни с развитием полиорганной дисфункции, гнойно-септических осложнений, и как следствие высокой летальностью.

Ключевые слова: лечение, ожоги, осложнения

Actualitatea temei. Traumatismul termic grav la copii cauzează dereglări semnificative a echilibrului proteic și hidro-electrolitic cu dezvoltarea precoce a sindromului de insuficiență multiorganică. Până în prezent rămân nesoluționate unele probleme de asigurare a stabilizării indicilor hemodinamici la copii cu șoc combustional [1, 2].

Specificul tratamentului arsurilor la copii este determinat de vârsta pacientului, incompetența mecanismelor de adaptare, labilitatea funcțională a sistemelor de bază a organismului în creștere, metabolismul sporit, necesitatea crescută a țesuturilor în oxigen ce

determină o evoluție mai gravă a bolii combustionale.

Material și metode. În secția combustiologie și chirurgie plastică reconstructivă pediatrică a IMȘIC, Clinica „Em.Coțaga”, în perioada 2012-2014, s-au aflat la tratament 2140 copii cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani. Din aceștia, cu șoc termic gr.I-II-III au fost internați în secția terapie intensivă și reanimare pediatrică 444 copii (20,7%). Pacienții cu șoc combustional gradul I au constituit 293 (65,9%), gradul II-III 151 (34,1%) din numărul pacienților spitalizați în secția terapie intensivă și reanimare.

Rezultate și discuții. Terapia antișoc a fost iniți-

ată în cazurile în care suprafața arsurii depășea 10%, iar în arsurile profunde – 5% din suprafața corpului copilului. În șocul termic este necesar de obținut de la orice activități, care nu sunt îndreptate la lupta cu acesta, inclusiv de la manipulațiile locale, în afara celor vital importante. La internare se aplică un pansament cu sol. Furacilină 1:5000 și pacientul este plasat pe un pat cu grilă, cu utilizarea iradierii infraroșii. Cu scopul profilaxiei stărilor energodeficitare în salon este menținută o temperatură de 26 – 28°C.

Terapia intensivă în șoc include un complex de măsuri, care sunt îndreptate spre lichidarea sindromului algic și a încordării psiho-emoționale, restabilirea hemodinamicii eficiente, normalizarea respirației externe și a schimbului de gaze, lichidarea acidozei, profilaxia și tratamentul dereglărilor funcțiilor renale, corectarea bilanțului hidro-electrolitic, restabilirea pierderilor proteice, lichidarea intoxicației în creștere și a dereglărilor metabolice.

Măsurile obligatorii includ: asigurarea abordului venos – este de preferat un cateter central, pentru efectuarea unei terapii infuzionale de volum și de durată adecvată. În cazul copiilor cu arsuri extinse se acceptă instalarea cateterului venos prin suprafața arsă. Cateterul urinar este necesar pentru monitoringul în dinamică a diurezei și, respectiv, a eficienței terapii antișoc.

Pentru ameliorarea insuficienței de oxigen și a respirației externe este necesară oxigenoterapia – administrarea oxigenului umedificat prin catetere nazale. Copiilor care au suportat arsuri prin inhalare li se va efectua examenul fizic și radiologic a plămânilor pe parcursul primelor 24 de ore. La primele semne de sindrom de detresă respiratorie, a edemului epiglotei, laringelui, se va lua decizia de intubare oro-traheală. Toți copiii cu leziuni inhalatorii vor fi transportați în centrul de combustii, pentru acordarea ajutorului medical specializat.

Pentru tratamentul sindromului algic, sistematic (de 3 - 4 ori pe zi) se administrează analgezice (Analgin, Dexalgin, Plenalgin) în combinație cu sol. Dime-drol, Suprastin în doze adaptate vârstei. Preparatelor antihistaminice accentuează acțiunea analgezicelor, posedă efect sedativ și antiemetic. Copiilor cu vârsta peste 2 ani se pot indica analgezicele narcotice ca soluția de 1% de Promedol 0,1 ml / la an de viață (doza unică). Celor mai mari - Tramadol în doza unică de 1,0 ml i/v sau i/m.

Un efect bun este obținut prin administrarea alternantă a analgezicelor cu tranchilizante (Diazepam) și neuroleptice (Droperidol). Diazepamul (Relanium, Seduxen, Sibazon, Valium) posedă o acțiune sedativă accentuată, acționând asupra sistemului limbic, talamus și hipotalamus, excelent reduce senzația de frică

și oferă senzația de indiferență (ataraxie). La utilizarea acestora se va instala amnezia retrogradă, deoarece ele posedă acțiune miorelaxantă, anticonvulsivantă și moderată somniferă. Soluția de 0,5% de Diazepam se utilizează intravenos sau intramuscular 0,1 ml/kg de masă corporală de 3 ori pe zi. Administrarea de Droperidol (0,5 mg la kg de masa corporală) diminuează excitarea psiho-emoțională, induce un somn ușor de întrerupt, reduce grețurile și vomelile.

Componentul cu importanță majoră a terapii șocului este corecția dereglărilor hemodinamice prin lichidarea hipovolemiei, ameliorarea proprietăților reologice a sângelui, restabilirea perfuziei tisulare, normalizarea tonusului vascular, ameliorarea activității cardiace. Volumul și componența lichidelor introduse diferă în dependență de vârsta copilului, profunzimii arsurii și manifestărilor clinice a șocului. Calculul volumului total de lichid necesar la copii se face, luând în considerație următoarele:

1) restabilirea necesităților lichidiene fiziologice a copiilor: primele 10 kg de greutate – 4 ml/kg/oră, de la 11 la 20 kg – se vor adăuga 2 ml/kg/oră, la fiecare kg ce va depăși masa de 20 kg – se va adăuga 1 ml/kg/oră.

2) calculul restabilirii pierderilor lichidiene în primele 24 de ore ale șocului combustional este bazată pe formula acceptată de toți combustiologii pentru determinarea rațională a terapii intensive a bolnavilor arși:

$V = M \times S \times 2$, unde:

V - Cantitatea (volumul) lichidelor administrate intravenos în primele 24 de ore al șocului combustional în „ml”; **S** – suprafața totală a arsurii în „%”, **M** – masa corpului pacientului în „kg”.

Dacă sunt prezente pierderi lichidiene cu vome sau cu scaune lichide, la această cantitate se vor adăuga 20 ml/kg. La febră înaltă se vor adăuga suplimentar alte 10 ml/kg la fiecare grad ce depășește 37,0°C; 1/2 din acest volum va fi infuzat pe parcursul primelor 8 ore de la traumatism, 1/4 din această cantitate – în următoarele 8 ore și 1/4 restantă din volumul calculat se va infuza pe parcursul următoarelor 8 ore.

Din cantitatea totală calculată de lichide, 1/3 se introduce sub forma preparatelor coloidale native și sintetice, iar 2/3 vor reprezenta soluții salin-glucozate. Cu scop de restabilire a volumului de sânge circulant, terapia antișoc va debuta cu înlocuitori coloidali de plasmă (dextrani, amidonuri hidroxietilate, gelatine). Soluțiile coloidale se mențin în lumenul vaselor datorită activității osmotice ridicate a substanțelor macromoleculare pe care le conțin. Perioada de înjumătățire în lumen vascular este de 20-30 minute pentru soluțiile cristaloidale și 3-6 ore pentru majoritatea soluțiilor coloidale. La copii cel mai frecvent

sunt utilizate amidonurile hidroxietilate (Refortan, Refordez, Hemodez) în doza de 10-15 ml/kg. Ulterior se administrează soluțiile salin-glucozate în raport de 1:1. Luând în considerație hidrofilitatea țesuturilor organismului copiilor se recomandă de a indica coloizi nativi (plasma proaspăt congelată, albumin) în doza de 20 ml/kg/zi, chiar după primele 12 ore de la debutul terapiei de infuzie. Hipovolemia și hipoproteinemia marcată, mai ales în șocul grav și foarte grav, determină necesitatea administrării preparatelor proteice. În afara normalizării presiunii oncotice, stabilizarea hemodinamicii, acțiunii de detoxicare, ele mențin procesele metabolice și reacțiile de protecție imunologică. Foarte eficiente sunt transfuziile de albumină, care, în afară de proprietățile menționate, participă la lichidarea hipo- și disproteinemiei. Infuzia de 200-250 ml a soluției de 10% de albumină este echivalentă infuziei a 1000 ml de plasmă. Metoda sa de preparare exclude practic complet posibilitatea infectării pacientului cu infecții virale. Albumina este stabilă la păstrare, reacții la transfuzia acestuia sunt extrem de rare.

Corecția dereglărilor bilanțului hidroelectrolitic în lipsa vomelor poate fi inițiată chiar din primele minute de la traumatism prin administrarea per oral a soluției bicarbonat-saline. Însă, prin această metodă simplă, dereglările hidroelectrolitice, în majoritatea cazurilor nu pot fi rezolvate, nu doar pentru că dereglările în bilanțul electroliților la pacienții arși sunt foarte mari, dar și pe motivul vomei, frecvent întâlnite în șoc combustional. O astfel de cale de administrare a lichidului poate fi analizată la etapa prespitalicească sau la imposibilitatea infuziilor intravenoase. Normalizarea bilanțului hidro-electrolitic este asigurată de infuzia intravenoasă a soluțiilor cristaloidice cu luarea în calcul a pierderilor extrarenale, nivelul ionilor de kaliu și potasiu în ser și urină. De regulă, normalizarea nivelului seric de natriu, care este obținută de regulă prin infuzia de soluție izotonică (0,9%) de clorură de natriu, suficient pentru lichidarea hipercalemiei.

Deoarece cauza de bază a acidozei metabolice sunt dereglările hemodinamice și a microcirculației, precum și a respirației externe, a schimbului de gaze, corecția acestora pot normaliza și echilibrul acido-bazic, de aceea infuziile de soluții bazice (soluția de bicarbonat de natriu 4%) nu sunt necesare.

Dezvoltarea coagulopatiei de consum și formarea de microtrombi este una din manifestările inflamației generalizate. În scopul profilaxiei CID sindromului, tuturor pacienților li se indică heparină în cantitate de 50 – 100 UI/kg/24 ore. Administrarea heparinei previne dezvoltarea schimbărilor ireversibile în microcirculație și crește dezagregarea elementelor sanguine figurate. Administrarea heparinei va fi începută

imediat după internarea pacientului, pentru că acest preparat previne formarea trombilor și este practic inefficient la finalul proceselor de coagulare.

În calitate de dezagreganți de asemenea se utilizează Sol. Eufilină 2,4% în doza de 4 mg/kg. În afară de aceasta, Eufilina posedă proprietatea foarte importantă de a înlătura spasmul vaselor periferice, vaselor coronariene și a celor renale. Pe motivul creșterii debitului sanguin renal și scăderea de reabsorbție a ionilor de natriu și clor, Eufilina posedă și un efect diuretic. Administrarea preparatului pe fond de terapie infuzională, previne efectul hipotensiv al acestuia.

Rămâne discutabilă problema utilizării glucocorticoizilor în terapia șocului combustional. Adepții utilizării hormonilor indică faptul ca aceasta aduce la scăderea răspunsului inflamator, protecția structurilor intracelulare, scăderea permeabilității pereților capilarilor. Însă, creșterea concentrației glucocorticoizilor duce la dereglarea sindromului de adaptare cu dezvoltarea insuficienței suprarenale, iar supresia imună duce la dezvoltarea infecției. Reieșind din aceasta, glucocorticoizii trebuie indicați doar pacienților cu șoc de gradul III-IV și pacienților cu ACR, ce necesită protezarea respirației. Înainte de a administra hormoni, va fi asigurat un volum adecvat de lichide intravascular, ca să nu apară disconcordanță între volumul în creștere a segmentului intravascular și insuficiența volumului de sânge circulant. La copii cel mai frecvent este utilizat prednisolonul în doza de 1-2 mg/kg/zi sau dexametazon în doza de 0,5 mg/kg/zi sau dexametazon în doza de 0,2 – 0,5 mg/kg/zi, administrat în 2-3 prize.

Una din condițiile de bază de restabilire a hemodinamicii este normalizarea activității cardiace, care este atinsă prin administrare de glicozide cardiace, de exemplu prin introducerea intravenoasă de digoxină 0,025% în doza unică de 0,1 ml copiilor până la 1 an și în doza de 0,15 -0,2 ml copiilor mai mari. Acest preparat crește forța și viteza contracțiilor cardiace, crește diastola, scade ritmul, normalizează funcția sistemului de conducere. Însă, administrarea de glicozide cardiace se va face după corecția volumului de sânge circulant, metabolismului hidroelectrolitic și echilibrului acidobazic, pentru că în hipovolemie efectul hemodinamic al acestor preparate este insuficient.

Preparatele ce stimulează procesele metabolice (Riboxina, Vitaminele grupei B, Acidul ascorbic) îmbunătățesc schimbul de substanțe, în primul rând cel al hidrocarburilor și procesele oxidative în țesuturi, sunt deosebit de indicate pentru ameliorarea nutriției mușchiului cardiac. Ele completează și cresc efectul glicozidelor cardiace.

În tratamentul șocului combustional, sunt utili

inhibitorii enzimelor proteolitice (Contrical, Gordox), ce suprimă activitatea sistemului kinină.

Pentru profilaxia ulcerelor de stres, copiilor cu arsuri întinse vor fi administrați H₂-blocatorii de receptori histaminici (Famotidina), antacidele (Maalox, Simalgel, Almagel).

Aprecierea eficienței terapiei în desfășurare va fi apreciată în baza datelor hemodinamice (FCC, TA, PVC) și a diurezei. La copii cu masa de până la 30 kg, diureza trebuie să constituie nu mai puțin de 1 ml/kg/oră. La copii cu masa peste 30 kg, diureza va constitui 30-50 ml/oră. La dezvoltarea unei insuficiențe renale acute se administrează sol de 0,5% de dopamină, care stimulează beta adrenoreceptorii (în doze mici și medii) și alfa adrenoreceptorii (în doze mari). Ameliorarea hemodinamicii sistemice duce la un efect diuretic. Posedă acțiune stimulatorie specifică asupra receptorilor postsinaptici dopaminergici în mușchii netezi a vaselor și rinichi. În doze mici (0,3-0,5 mkg/kg/min) acționează preponderent asupra receptorilor dopaminergici, ceea ce duce la dilatarea vaselor renale, mezenteriale, coronariene și cerebrale. Dilatarea vaselor renale duce la creșterea debitului sanguin re-

nal, creșterea vitezei de filtrare glomerulară, creșterea diurezei și excreție de Na⁺. Ca urmare a acțiunii specifice asupra receptorilor periferici dopaminergici scade rezistența vaselor renale, crește debitul sanguin și filtrarea glomerulară, excreția de Na⁺ și diureză, de asemenea are loc dilatarea vaselor mezenteriale (prin aceasta acțiunea dopaminei asupra vaselor renale și mezenteriale diferă de acțiunea altor catecolamine).

Concluzii. Terapia intensivă adecvată este cheia nivelului de supraviețuire a traumatizaților cu leziuni termice extinse. Metodele de tratament trebuie să fie diferențiate și tratamentul de bază trebuie să fie standardizat.

Astfel, atitudinea față de terapia de infuzie propusă de noi la copii cu leziuni termice permit în decursul primelor 18-24 ore după traumatism să restabilim indicii hemodinamici și homeostaza traumatizaților.

Bibliografie

1. Gueugniaud P.Y., Bertin-Maghit M., Petit P., *Principes de reanimation chirurgicale*. – Paris: Arnette Blackwell, 1995. – P. 1289-1302.
2. Monafó W.W., *Initial management of burns* //N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 1581-1586.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL NEUROFIZIOLOGIC GHIDAT ÎN TUMORILE CEREBRALE SUPRATENTORIALE ÎN ZONELE ELOCVENTE

Viorel Maxian – medic neurochirurg,

Catedra de neurologie și neurochirurgie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

Institutul Neurologie și Neurochirurgie

tel. 069190576, vmaxian@yandex.ru

Rezumat

În Clinica de Neurochirurgie a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din or. Chișinău au fost operați 112 pacienți cu tumori cerebrale supratentoriale în zonele elocvente în scopul minimalizării deficitului neurologic postoperator. Lotul de pacienți a fost divizat în două subgrupe – grupa de bază și control. Grupa de bază a fost supusă intervenției chirurgicale cu utilizarea Monitoringului Neurofiziologic Intraoperator (MNI), iar în cea de control fără utilizarea MNI. În gradul de ablație totală și subtotală a tumorii în lotul de bază agravare nu a fost înregistrată pe când în lotul de control s-a stabilit agravare la 34 (60,7%) de pacienți. În lotul de bază agravarea deficitului neurologic postoperator la externare a fost înregistrat în gradul de ablație parțială a tumorii la 2 (3,6%) pacienți și biopsie la 1 (1,8%) pacient la care tumora a fost localizată nemijlocit în aria motorie. MNI în gradul de ablație totală și subtotală a tumorii cerebrale, a prevenit deficitul motor postoperator la externare la 39,3% de pacienți din lotul de bază. Utilizarea MNI a dus la micșorarea traumatizării țesutului cerebral și scăderea deficitului neurologic postoperator.

Cuvinte-cheie: tumori cerebrale supratentoriale, monitoring neurofiziologic intraoperator, deficit neurologic postoperator

Summary. Guided surgical neurophysiological treatment in the cerebral supratentorial tumours in eloquent regions

In the Clinic of Neurosurgery of Neurology and Neurosurgery Institute from Chisinau there were operated 112 patients with cerebral supratentorial tumours in eloquent regions for postoperative neurological deficit decrease

purpose. Patients were divided into two subgroups: target and control group. The target group was surgically operated with Intraoperative Neurophysiological Monitoring (INM) using, but in the control one without INM. In the target group in total and subtotal ablation level of tumours complications were determined in 34 (60,7%) patients. The postoperative neurological deficit complication on discharge from the hospital in the target group was registered in the partial tumours ablation in 2 (3,6%) patients and biopsy in 1 (1,8%) patients where tumour was localized in the motor region. INM in the total and subtotal ablation level of cerebral tumour prevents postoperative motor deficit on discharging from the hospital of 39,3% patients from target group. INM using leads to cerebral tissue traumatism decrease and neurological postoperative deficit reduction.

Key words: cerebral supratentorial tumours, intraoperative neurophysiological monitoring, neurophysiological postoperative deficit

Резюме. Хирургия супратенториальных опухолей головного мозга в эloquentных зонах с помощью внутриоперационным нейрофизиологическим мониторингом

В Институт Неврологии и Нейрохирургии г. Кишинев были оперированы 112 пациентов с супратенториальными опухолями головного мозга в эloquentных зонах, с тем чтобы свести к минимуму послеоперационный неврологический дефицит. Группа пациентов была разделена на две группы - основная и контрольная. Основная группа были оперированы помощью внутриоперационным нейрофизиологическим мониторингом (MNI) а в контрольной без использования MNI. В общей и субтотальной степени абляции опухоли в основной группе ухудшения не было зарегистрировано в то время как в контрольной группе ухудшение было у 34 (60,7%) больных. С частичным удалением опухоли в основной группе, ухудшение послеоперационного неврологического дефицита при выписке было у 2 (3,6%) пациентов и биопсии в 1 (1,8%) случае, у которых опухоль была расположена непосредственно в двигательной зоне. При общем и частичном степени абляции опухоли головного мозга из основной группы при выписке из стационара у 39,3% пациентов был предупрежден послеоперационный неврологический дефицит. Использование MNI привело к снижению мозговой ткани травмы и снизить послеоперационную неврологический дефицит.

Ключевые слова: Супратенториальные опухоли головного мозга, интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, послеоперационный неврологический дефицит

Introducere. Multiple cercetări științifice sunt dedicate problemei tratamentului neurochirurgical al tumorilor cerebrale supratentoriale în ariile funcționale, actualitatea căreia rămâne în ascensiune în decursul mai multor decenii. Ca argument al acestui fapt este promovarea neurochirurgiei moderne în sec. XXI care este însoțită de dezvoltarea tehnologiei intraoperatorii, neuronavigației și neuromonitoringului funcțional al stării creierului intraoperator [1,2,3].

Acest studiu este impus de tendința creșterii deficitului neurologic postoperatoriu în timpul ablației tumorilor cerebrale în ariile elocvente din cauza cunoașterii insuficiente a mecanismelor apariției și dezvoltării lor. Metodologia care permite evaluarea în timp și spațiu a activității structurilor cerebrale cu analiza informației multimodale este înregistrarea potențialilor evocați (PE) ai creierului [4].

Astăzi majoritatea neurochirurgilor operează în limita cunoștințelor despre anatomia topografică a creierului și a imaginii în spațiu a tumorii cerebrale. Datele contemporane despre anatomia funcțională a scoarței cerebrale au demonstrat că centrele de sensibilitate, motorii și de vorbire au localizare mai variată și ocupă o zonă mult mai vastă comparativ cu studiile clasice efectuate în trecut. Motiv până în prezent care confirmă riscul apariției greșelilor în exactitatea alegerii abordului către tumoare și radicalismului ablației totale a tumorii, în special în cazul când ele sunt

de volum mic, cu hotare neclar delimitate de țesutul cerebral și tumoral și desigur cu localizare în zonele funcționale. În cazul majorării volumului rezecției formațiunii tumorale, diminuarea acestui risc poate fi obținut prin utilizarea metodelor de MNI [5,6].

Una dintre metodele de profilaxie a dereglărilor motorii în perioada postoperatorie este MNI. Tendința de înlăturare radicală a tumorilor în regiunea centrelor motorii în combinație cu tendința de minimalizare a deficitului neurologic postoperatoriu necesită identificarea intraoperatorie a centrelor motorii și optimizarea accesului chirurgical către tumorile acestei localizări [7].

Scopul acestei lucrări constă în studierea MNI pentru stabilirea gradului optimal de rezecție a tumorilor cerebrale supratentoriale în zonele elocvente în scopul minimalizării deficitului neurologic postoperator.

Material și metode. Institutul de Neurologie și Neurochirurgie este dotat cu un aparat performant de monitoring intraoperator ((MNI), (Sistemul ISIS, Stimulator Osiris (Inomed Co., Teningen, Germania) care a fost utilizat la pacienții din lotul de bază posedând următoarele posibilități tehnice de înregistrare:

1. Potențiali evocați somatosenzitivi (PESS);
2. Potențiali evocați motorii (PEM) prin stimulare electrică transcraniană;
3. Potențiali evocați auditivi (PEA);

4. Electromiografie continuă (EMG);
5. Stimulare directă corticală (SDC);
6. Stimulare directă a nervilor (SDN).

În cercetarea noastră au fost înregistrați numai indicii - potențiali evocați somatosenzitivi (PESS), - potențiali evocați motori, (PEM), - stimulare directă corticală (SDC).

Grupul investigat este format din 112 de pacienți care au fost supuși craniotomiei cu exereza tumorii dispusă supratentorial în zona parasilvius, operați în Clinica de Neurochirurgie al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie în perioada anilor 2008-2013. Lotul de pacienți a fost divizat în două subgrupe - grupa de bază și grupa de control. În grupa de bază au fost incluși pacienții care au fost supuși intervenției chirurgicale cu utilizarea MNI, iar în cea de control – fără utilizarea MNI.

Vârsta pacienților în lotul de bază este cuprinsă între 18 și 69 ani. În lotul de control vârsta pacienților s-a situat în segmentul între 18 și 74 ani. Vârsta medie a pacienților în lotul de bază a fost 44,7±1,70, iar în cea de control 47,9±2,02. Dintre 112 de pacienți au fost 58 (51,8±4,72%) bărbați și 54 (48,2±4,72%) femei.

Toate cele 112 cazuri incluse în studiu au fost examinate prin metode neuroimagistice performante, de regulă prin TC cu substanță de contrast în timp ce explorarea cu IRM a fost realizată doar în cazurile cu aspect TC nesigur. Trebuie precizat faptul că explorarea IRM, chiar în cazurile de tumoare cerebrală confirmată la TC este considerată drept „explorare de înaltă performanță”. Preoperator în lotul de control TC cerebral a fost efectuată la 44 (78,1±5,48%) pacienți iar în lotul de bază la 46 (82,1±5,12%) pacienți, IRM cerebral a fost efectuat în lotul de bază la 38 (67,9±6,24%) pacienți iar în lotul de control la 27 (48,2±6,68%) pacienți.

Pareză severă în lotul de bază a prezentat 1 (1,8±1,77%) pacient și 3 (5,4±3,01%) pacienți în lotul de control. Pareză moderată în grupul de bază s-a observat la 20 (35,7±6,40%) pacienți, iar în grupul de control - la 8 (14,3±4,68%) pacienți. Pareză ușoară au avut 18 (32,1±6,24%) pacienți în grupul de bază și 25 (44,6±6,64%) pacienți în grupul de control.

Studiul de screening histo-patologic al caracterului

tumorii a evidențiat două grupe mari de tumori, care a inclus mai des tumorile de origine astrocitară și o reprezintă în mediu o pătrime din totalul de tumori. În statistica noastră, în lotul de bază cel mai frecvent pacienții sunt afectați de glioblastom – 20 (35,7±6,40%) cazuri, urmat de astrocitom – 16 (28,6±6,04%) cazuri și oligodendrogliom – 11 (19,6±5,31%) cazuri.

Toate operațiile au fost efectuate sub anestezie generală cu respirație dirijată. În lotul de bază a fost aplicată metoda clasică cu utilizarea MNI în 39 (69,6±6,14%) cazuri, în 13 (23,2±5,64%) cazuri - metoda clasică cu utilizarea MNI și ultrasonografiei introoperator (USG I-OP) și în 4 cazuri (7,1±3,44%) - metoda microchirurgicală cu biopsia tumorii și MNI cu USG I-OP. În lotul de control în 38 (67,9±6,24%) cazuri s-a efectuat operația clasică, în 17 (30,4±6,14%) cazuri – clasică cu utilizarea USG I-OP și într-un caz (1,8±1,77%) s-a folosit metoda microchirurgicală cu biopsia tumorii. Conform protocolului de operație, gradul de ablație, a fost total în 44 (78,6±5,48%) cazuri în lotul de bază și în 50 (89,3±4,13%) cazuri în lotul de control, subtotal în 5 (8,9±3,81%) cazuri în lotul de bază și 4 (5,4±3,04%) cazuri – în lotul de control, parțial – în 3 (5,4±3,01%) cazuri în lotul de bază și 1 (1,8±1,77%) caz în lotul de control. Au fost utilizate diferite metode de ablație a tumorii din motiv în care nu s-a determinat vre-o diferențiere în radicalitatea actului chirurgical în ambele loturi.

Rezultate obținute și discuții. Ținându-se cont de scopul studiului care constă în prevenirea deficitului motor postoperator prezentăm un tabel cu raportul dintre gradul de ablație al tumorii cu dinamica deficitului neurologic postoperator la externare Tab. 1.

În gradul de ablație totală și subtotală a tumorii în lotul de bază agravarea deficitului motor postoperator la externare nu a fost înregistrat, pe când în lotul de control s-a stabilit agravare la 34 (60,7%) de pacienți. În lotul de bază agravarea deficitului neurologic postoperator la externare a fost înregistrat în gradul de ablație parțială a tumorii la 2 (3,6%) pacienți și biopsie la 1 (1,8%) pacient la care tumora a fost localizată nemijlocit în aria motorie. Datorită utilizării MNI în gradul de ablație totală și subtotală a tumorii cerebrale, care a constituit cea mai mare parte de

Tabelul 1

Raportul repartizării pacienților în funcție de gradul radicalității de ablație al tumorii cu deficitul motor postoperator (agravare/fără agravare) la externare

	Total		Subtotal		Parțial		Biopsie	
	Lotul de bază	Lotul de control	Lotul de bază	Lotul de control	Lotul de bază	Lotul de control	Lotul de bază	Lotul de control
Agravare		33		1	2		1	
Fără agravare	44	17	5	3	1	1	3	1

pacienți, a fost prevenit deficitul motor postoperator la externare la 22 (39,3±6,53%) pacienți din lotul de bază.

MNI a fost utilizat la toți pacienții din grupa de bază operați pe creier cu TCSZE. În timpul MNI s-au înregistrat datele PESS la 44 (78,6±5,48) pacienți, PEM la 46 (82,1±5,12%) pacienți, SDC la 35 (62,5±6,47) pacienți.

Următorul criteriu constă în absența la pacient al simptomelor neurologice evidente de focar. Dacă exista o hemipareză profundă cu dereglări de sensibilitate pe partea controlaterală al focarului era necesar înregistrarea PESS preoperatoriu în scopul evaluării căilor aferente.

PESS erau monitorizate de la n. median și n. tibial de la ambele extremități. PESS intraoperator au fost efectuate la 44 pacienți.

Conform datelor stabilite, fluctuații semnificative al PESS pe parcursul intervenției au fost înregistrate la 12 (21,4±5,48%) pacienți care s-a manifestat prin evoluția diferită al latenței și amplitudinii semnalului electric. Astfel, a fost identificat deficiit neurologic prin creșterea patologică a latenței la 3 (5,4±3,01%) pacienți, creșterea patologică a latenței, iar amplituda a scăzut la 5 (8,9±3,81%) pacienți, scăderea semnificativă a amplitudinii la 4 (7,1±3,44%) pacienți, iar într-un caz (1,8±1,77%) s-a identificat ameliorarea PESS în timpul intervenției. Creșterea patologică a latenței cu scăderea semnificativă al amplitudinii sunt semne sugestive pentru suferința cortexului cerebral și anume a ariei senzitive care posibil era provocat de actul chirurgical de ablație, coagulare ori dereglări de circulație sanguină locală.

PEM au fost monitorizați la începutul și sfârși-

tul operației. Indicii obținuți: intensitatea, latență și amplitudinea au fost monitorizați de la m. orbicularis oris, abductor policis brevis drept și stâng, extensori stâng și tibialis anterior.

Din datele primite intraoperator se poate deduce că PEM a rămas nemodificat intraoperator la 33 (58,9±6,57%) de măsurări, cu ameliorare a fost la 6 (10,7±4,13%) pacienți, iar cu înrăutățire s-a înregistrat tot la 6 (10,7±4,13%) pacienți.

SDC a fost efectuată la 35 (62,5±6,47%) pacienți. Intensitatea stimulării obținută era transferată în tabelul din anexa nr. 2. În timpul SDC au fost depistate zone motorii la 32 (57,1±6,61%) pacienți, iar la 3 (5,4±3,01%) pacienți aceste zone nu au fost depistate.

SDC a fost direct dependentă în raport cu gradul de ablație al TCSZE. Rezecția tumorii subtotală și parțială sub controlul SDC a fost efectuată la 31 (55,4±6,64%) pacienți. SDC nu a identificat cortexul elocvent motor, ci a determinat faptul că tumoarea se află în afara zonei funcționale și a permis ablația radicală a tumorii care a fost efectuată la 3 (5,4±3,01%) pacienți, iar din cauza localizării tumorii în zonă motorie la un (1,8±1,77%) pacient a fost efectuată doar biopsia.

Preoperator, pe IRM cerebral se determină hotarul tumorii și distanța până la cortexul motor. Cartografierea intraoperatorie a fost efectuată la 35 pacienți. În 27 de cazuri zonele motorii depistate intraoperator prin SDC coincideau cu zonele motorii presupuse la imagistica cerebrală efectuată preoperator, doar în 5 (8,9±3,81%) cazuri s-a înregistrat o diferență dintre datele imagisticii preoperator cu datele intraoperatorii. Aceasta este posibil, datorată dislocării zonelor motorii de-a lungul girusului central la pacienții cu

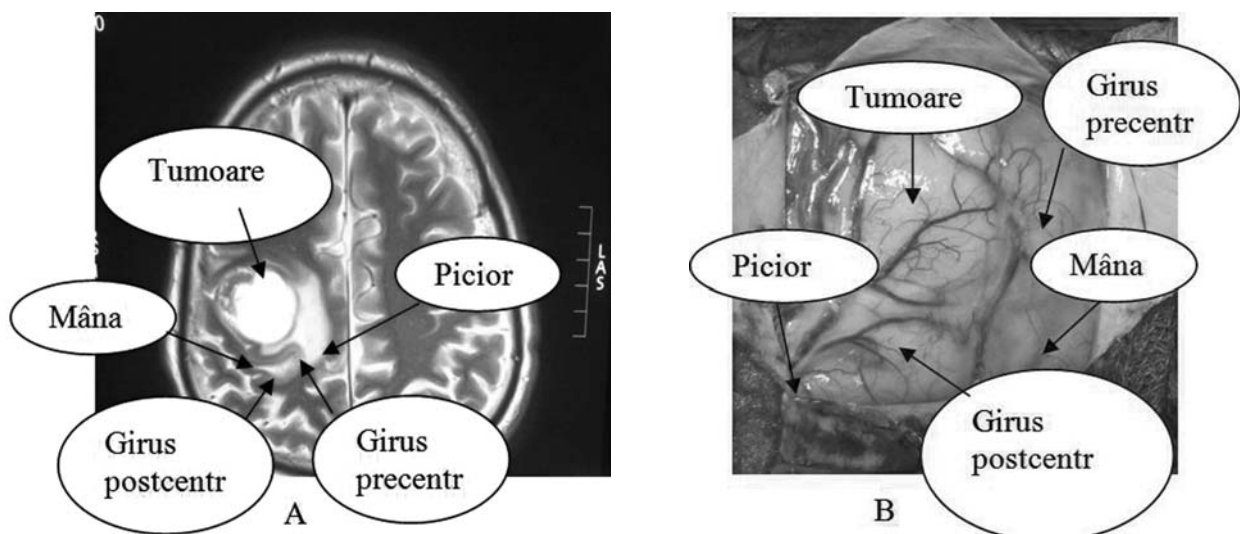


Fig. 1(A): Cartografierea pe imaginea IRM a zonelor motorii ale mâinii și piciorului drept și a girusului pre- și post-central. (B): Imaginea primară intraoperatorie a girusului pre- și postcentral, ce corespunde imaginii IRM preoperator care este inversă. Cu săgeată sunt indicate zonele motorii presupusă preoperator pe imaginea IRM - A, și intraoperator pe imaginea - B

tumori cerebrale supratentoriale în zonele elocvente comparativ cu schemele topografice clasice.

Prezentăm un caz unde pe imaginea IRM cerebral preoperator a fost efectuată cartografierea zonelor motorii și girusurilor pre- și postcentral (Figura 1A). Intraoperator s-a determinat anatomic prezența girusului pre- și postcentral, apoi localizarea posibilă a zonelor motorii (Figura 1B).

Apoi s-a început SDC din apropierea sinusului sagital pe girusul precentral (Figura 2A). În timpul SDC la acest pacient zona motorie a piciorului drept s-a determinat în apropierea tumorii fiind dispusă posterior și lateral de tumoare (Figura 2B, ceea ce coincide cu cartografierea preoperatorie Figura 2A). Zona motorie a mâinii imagistic se presupunea a fi lateral (cca 3-4 cm) de zona motorie al piciorului drept (Figura 2A). Intraoperator în timpul SDC zona motorie a mâinii drepte a fost depistată lateral cu cca 3-4 cm lateral de zona motorie al piciorului drept și posterior de tumoră, ceea ce corespunde datelor preoperator al IRM (Figura 2B).

Ablația tumorii a fost efectuată pas cu pas până la girusul cu zonele motorii. La repetarea SDC din nou au fost depistate zonele motorii ale mâinii și piciorului stâng. Ablația a fost oprită din care motiv tumoră a fost înlăturată parțial, confirmată și imagistic (Figura 3).

Investigația histologică a evidențiat oligodendrogliomă cu gradul I de malignitate. În statusul neurologic postoperator cu o ușoară accentuare a parezei în piciorul drept (care posibil a apărut datorită manipulației chirurgicale în timpul ablației tumorii și/sau stimulării cortexului) care la 3-6 zi postoperator după tratament conservator a regresat la nivelul de internare.

Un alt caz, n2 pe imaginea IRM cerebral cu contrast se determină parietal pe dreapta o formațiune de volum, cu contur pe alocuri clar, structură omogenă. Leziunea are aspect de creștere infiltrativă, fără date de edem și cu afectarea cortexului alb și cenușiu.

Preoperator pe imaginea IRM cerebral a fost efectuată cartografierea vizuală a zonelor motorii posibile paratumoral. Zona motorie a mâinii și picio-

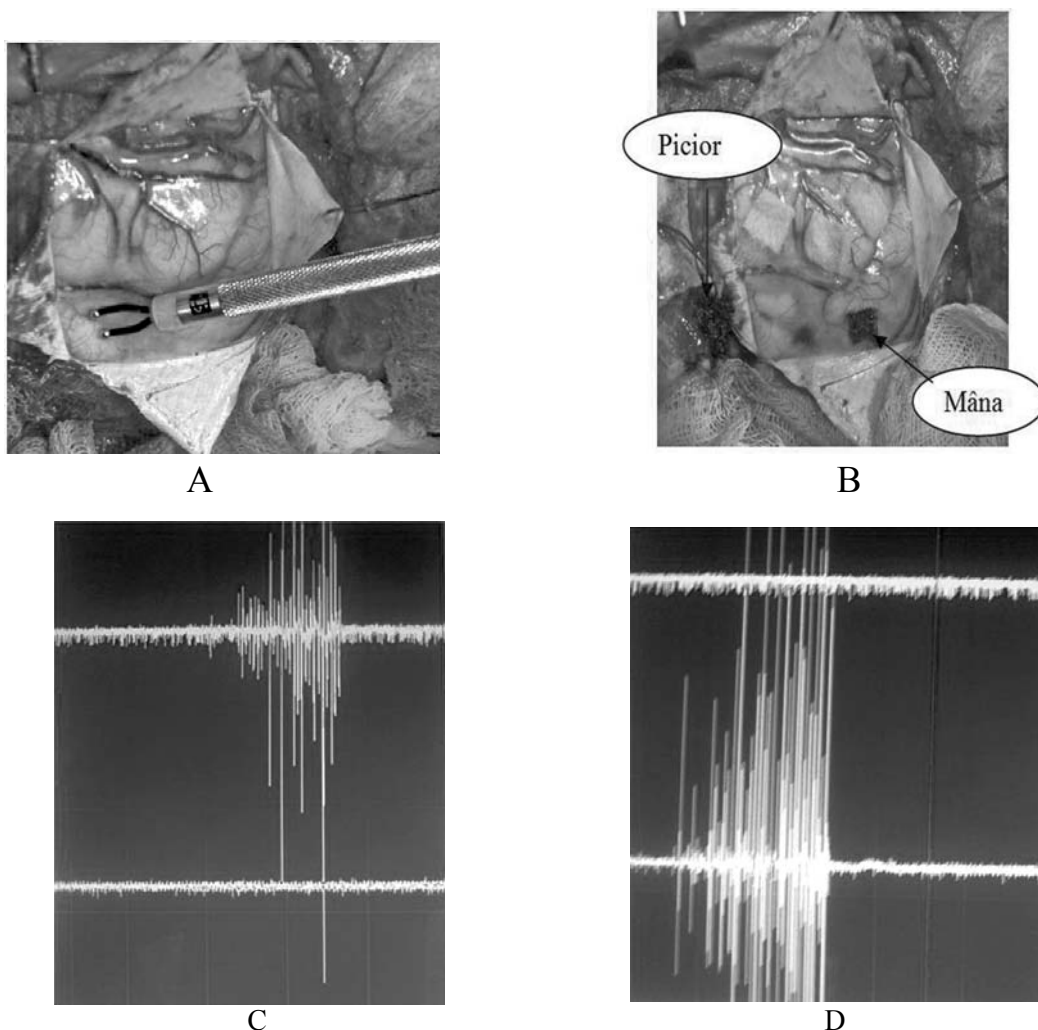


Fig. 2. (A-B): Etapele SDC pe girusul precentral cu determinarea zonelor motorii a piciorului și mâinii drepte (zonele marcate cu verde) și zonă amatorie (marcată cu alb). Pe monitor se confirmă prezența zonei motorii a mâinii (C) - amplituda de sus și piciorului drept (D) amplituda de jos

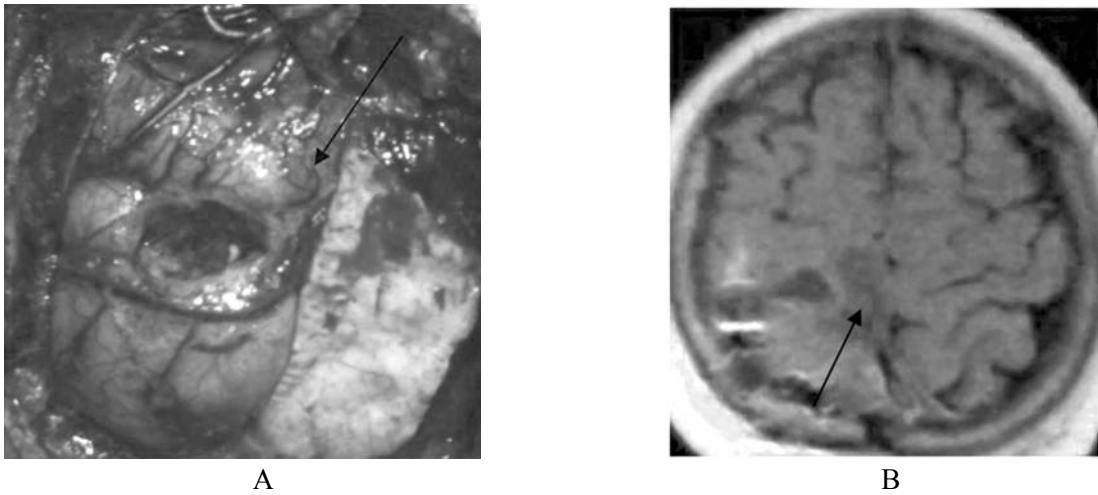


Fig. 3. (A): Imagine intraoperatorie postablație cu păstrarea zonelor motorii (marcate cu verde). (B): Imagine IRM (inversă pentru comparare cu imaginea intraoperatorie) postablație – ablație parțială a tumorii

rului stâng sunt situate anterior și foarte aproape de procesul infiltrativ (Figura 4).

Pe data de 29.01.13 s-a efectuat operația – osteoplastic parietal pe dreapta ablația totală a tumorii in-

tracerebrale sub anestezie generală. Intraoperator în apropierea tumorii infiltrative SDC a determinat girusul precentral cu zonele motorii ale mâinii și piciorului stâng (Figura 5B marcat cu marou). În apropierea

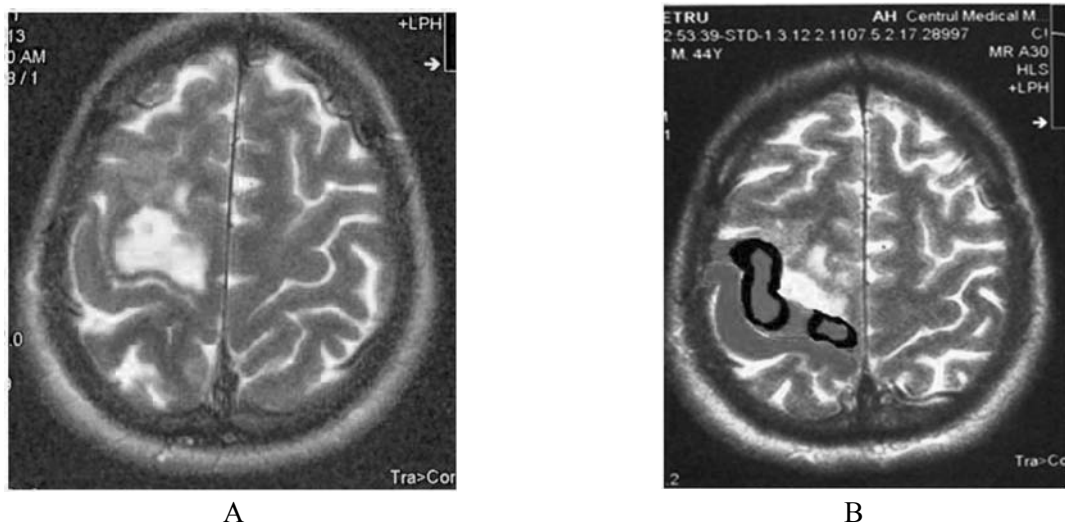


Fig. 4. (A): IRM cerebral preoperator. (B): Cartografierea girurilor pre- și postcentral cu zonele motorii

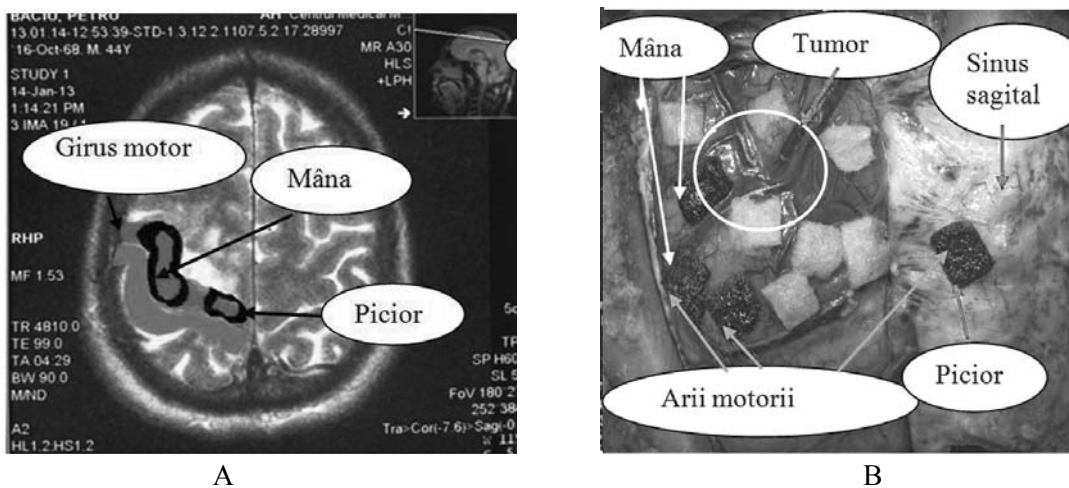


Fig. 5. (A): Cartografierea preoperatorie a zonelor motorii pe imaginea IRM cerebral. (B): Cartografierea intraoperatorie pe girurile pre- și postcentral ale zonelor motorii ale mâinii și piciorului stâng

acestor zone nu au fost depistate zone motorii (Figura 5 B marcat cu alb).

Intraoperator în timpul stimulării cortexului au fost identificate 3 zone motorii. Zona motorie a piciorului sting (Figura 5 B) pe cortex s-a proiectat median (la cca 1 cm) de sinusul sagital, zona motorie al mâinii (Figura 5 B) a fost determinată mai lateral de sinusul sagital (cca 4 cm). Cu ajutorul USG intraoperator la 1 cm de cortexul elocvent s-a efectuat corticotomia și apoi ablația totală a tumorii (Figura 6). Stimularea subcorticală în patul tumorii nu a identificat răspunsuri electromiografice.



Fig. 6. Imagine postoperatorie (postablație)

Investigația histologică a evidențiat astrocitom pilomixoid cu grad de malignizare I. În statusul neurologic postoperator a apărut o ușoară accentuare a monoparezii în mâna stângă, care după părerea noastră a intervenit posibil din cauza manipulației chirurgicale în timpul ablației tumorii și/sau stimulării cortexului) care la a 3-6 zi postoperator după tratament conservator a regresat la nivelul de internare. Pacientul la cca 3 săptămâni de la externare face o cură de radioterapie (în lojă DS-50Gy la accelerator) timp de o săptămână, evoluția tratamentului rămâne fără nici o dinamică. După IRM cerebral repetat peste 1-2 luni postoperator unde se determină pe fon de edem moderat 3 zone cu semnal patologic de forme neregulate, izodense cu captare activă a preparatului paramagnetic – recidiva maladiei de bază. S-a recomandat repetat consultația radioterapeutului.

Concluzii:

1. În gradul de ablație totală și subtotală a tumorii în lotul de bază agravarea deficitului motor postoperator nu a fost nu s-a înregistrat nici o agravare pe când în lotul de control s-a stabilit agravare

la 34 (60,7%) de pacienți. În lotul de bază agravarea deficitului neurologic postoperator la externare a fost înregistrat în gradul de ablație parțială a tumorii la 2 (3,6%) pacienți și biopsie la 1 (1,8%) pacient la care tumora a fost localizată nemijlocit în aria motorie. În urma MNI în ceea ce privește gradul de ablație total și subtotal, a prevenit deficitul motor postoperator la externare la 39,3% de pacienți din lotul de bază. Utilizarea MNI a dus la micșorarea traumatizării țesutului cerebral și scăderea deficitului neurologic postoperator.

2. Înlăturarea țesutului tumoral nu prezintă un risc de accentuare a deficitului neurologic postoperator dacă intraoperator se utilizează SDC. În timpul SDC au fost depistate zone motorii la 32 (57,1±6,61%) pacienți, iar la un sfert dintre pacienți aceste zone nu au fost depistate – 3 (5,4±3,01%).

3. S-a determinat o corelare între datele imagistice preoperator (cartografierea zonelor motorii) și datele intraoperatorii în ceea ce privește localizarea și corelațiile anatomico-topografice. Este de menționat faptul că datele imagisticii preoperatorii au fost similare cu datele intraoperatorii în 27 de cazuri (48,2±6,68%).

Bibliografie

1. Watkins S., Sontheimer H. Unique biology of gliomas: challenges and opportunities. In: Trends Neurosci. 2012, vol. 35, nr9, p. 546-556.
2. Whittle I.R., Borthwick S., Haq N. Brain dysfunction following „awake,, craniotomy, brain mapping and resection of glioma. In: Br J Neurosurg, 2003, vol. 17, p. 130-137.
3. Vlioger E.J. et al. Functional magnetic resonance imaging for neurosurgical planning in neurooncology. In: Eur Radiol. 2004, vol. 14, nr. 7, p. 1143-1153.
4. Szelenyi A., Kothbauer K.F., Deletis V. Transcranial electric stimulation for intraoperative motor evoked potential monitoring: Stimulation parameters and electrode montages. In: Clin Neurophysiol. 2007, vol. 118, nr. 7, p. 1586-1595.
5. Pouratian N., Bookheimer S.Y. The reliability of neuroanatomy as a predictor of eloquence: a review. In: Neurosurg. Focus. 2010. Vol. 28, nr. 2: E3, p. 1-7.
6. Sartorius C.J., Wright G. Intraoperative brain mapping in a community setting-technical considerations, In: Surg. Neurol., 1997, vol. 47, p. 380-388.
7. Sala f., Di Rocco C. Intraoperative Neurophysiological Monitoring in Neurosurgery: Moving the Debate from Evidence and Cost- Effectiveness to Education and Training. In: World Neurosurg. 2014, vol.4, p. 1875-1877.

MALFORMAȚIILE ARTERIOVENOASE ALE UTERULUI: OPȚIUNI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT (Caz clinic)

Ala Țurcan¹ – medic ginecolog,
Eduard Bernaz² – conf. univ., dr. șt. med.,
Vladimir Gura¹ – medic radiolog-intervenționist,
Sorin Barat¹ – medic chirurg vascular,
Olga Taburcova¹ – medic funcționist,
Olga Cernetchi³ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

¹ IMSP Spitalul Clinic Republican,

² Catedra de chirurgie FECMF,

³ Catedra de obstetrică și ginecologie FECMF,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 069283022, ocernetchi@yahoo.com

Rezumat

În articolul dat este prezentat un studiu de caz cu manifestarea clinică a malformației arteriovenoase a uterului, dobândită după mola hidatiformă, completat cu revista literaturii de specialitate. Sunt abordate problemele de diagnostic și tratament ale malformațiilor vasculare ale uterului. Este demonstrat rolul ultrasonografiei, angio-CT (tomografie computerizată) și RMN (rezonanță magnetică nucleară) în diagnosticul acestei patologii. Sunt prezentate rezultatele tratamentului aplicat cu utilizarea metodelor performante de chirurgie endovasculară modernă.

Cuvinte-cheie: malformații arteriovenoase ale uterului (MAV), examen ultrasonografic transvaginal, angiografia, embolizarea arteriilor uterine

Summary. Arteriovenous malformations of the uterus: Diagnosis and treatment (case report)

This article presents a case study about the clinical manifestation of uterine arteriovenous malformation acquired after molar pregnancy. Diagnosis and treatment of vascular malformations of the uterus are covered. The role of ultrasonography, CT angiography and MRI of this pathology are highlighted. The author presented the results of treatment using advanced methods of modern endovascular surgery.

Key words: arteriovenous malformations of the uterus, transvaginal ultrasound examination, angiography, embolization of uterine arteries

Резюме. Артериовенозная малформация матки: диагностика и лечение (клинический случай)

В данной статье рассматривается клинический случай проявления артериовенозной малформации матки после пузырного заноса и представлен обзор литературы по данной теме. Освещены вопросы диагностики и лечения сосудистых пороков развития матки. Показана роль УЗИ, КТ-ангиографии и МРТ в диагностике этой патологии. Представлены результаты лечения с использованием современной эндоваскулярной хирургии.

Ключевые слова: артериовенозные пороки развития матки, трансвагинальное ультразвуковое исследование, ангиография, эмболизация маточных артерий

Introducere. Leziunile vasculare ale uterului prezintă malformații arteriovenoase (MAV) ale sistemului vascular uterin care pot fi congenitale sau dobândite. Termenul „malformație” este utilizat pentru a descrie defectele de structură ale unui organ sau o regiune a corpului ca rezultat al morfogenezei anormale. În ultimii ani apar tot mai multe studii despre MAV uterine dobândite după graviditate, operație cezariană, molă hidatiformă, avort și chiuretaj.

În majoritatea studiilor raportate diagnosticul de malformație vasculară uterină a fost stabilit precoce, practic a doua zi după naștere sau avort. Într-un studiu prezentat de către Timmerman D., et al., [6] din 30 de cazuri raportate ca MAV uterine bazate pe examenul Doppler, numai 3 cazuri au fost veridice. Rufener et

al. [4] au efectuat un studiu ultrasonografic al leziunilor vasculare uterine post-partum și postavort, care au fost raportate ca malformații vasculare uterine; după examinarea morfopatologică nici una din leziunile vasculare uterine nu s-a confirmat ca MAV a uterului. În literatura de specialitate leziunile vasculare ale uterului pot fi interpretate ca MAV, malformație vasculară, fistulă arteriovenoasă și anomalii vasculare non-MAV ale uterului. Cele mai frecvent utilizate clasificări ale malformațiilor vasculare sunt:

Clasificarea ISSVA (1996):

I. Implicarea unui singur tip de vas: capilar, venos, limfatic, arterial;

II. Malformații combinate: arteriovenoase, limfaticovenozose, capilarovenozose, capilarolinfatice;

Clasificarea Mulliken și Glowacki (1982):

I. Slow flow: capilare (CM), venoase (VM), limfatice (LM);

II. Fast flow: arteriale (AM) - aneurisme, coarctării, ectazii; fistule arteriovenoase (AVF), malformații arteriovenoase (MAV);

III. Complexe combinate (deseori asociate cu hipertrofii scheletale).

Scopul lucrării constă în prezentarea unui caz clinic care se referă la opțiunile de diagnostic și tratament ale patologiei vasculare uterine cu trecerea în revistă a datelor reflectate în literatura de specialitate.

Material și metode. Este prezentat un studiu de caz clinic bazat pe datele anamnezei ginecologice, datele examenului clinic și paraclinic (ultrasonografia, angio-CT și RMN), rezultatele tratamentului aplicat, completat cu revista literaturii de specialitate.

Rezultate. Pacienta P.O., în vârstă de 26 de ani s-a adresat la ginecolog pe data de 24.05.2014 cu acuze de eliminări sangvinolente abundente pe parcursul a 2 zile, dureri spastice în regiunea inferioară a abdomenului. Examenul ginecologic: Colul uterin cilindric. Eliminări - sangvinolente abundente. Uterul în anteversio flexio, mărit la 7 săptămâni de sarcină, cu consistența moale, sensibil la palpare. Anexele uterine dolore la palpare pe stânga. *Anamneza ginecologică:* Menarhe la 12 ani. Ciclul menstrual regulat-28 zile, menses cu durata de 4 zile, indolore. În ultimele 6 luni menstruațiile sunt abundente și durează câte 7-10 zile. Sarcini -1 (molă hidatiformă). Nașteri-0. Contracepție prin act sexual neprotejat. Se consideră bolnavă de 2 luni de zile, când eliminările menstruale au devenit foarte abundente și puțin dolore.

Istoricul actualei boli: În martie 2011 a fost însărcinată (sarcina dorită). La examenul USG-transvaginal se stabilește diagnosticul de molă hidatiformă; uterul mărit la 7 săptămâni de sarcină. La nivelul corpului uterin nu se depistează semne de anomalii vasculare.

Pacienta a primit tratament în secția de ginecologie (raclajul cavității uterine cu examenul morfopatologic ulterior, tratament antibacterian), s-a externat în stare satisfăcătoare. Peste trei luni după sarcina patologică pacienta acuză dureri în regiunea inferioară a abdomenului și eliminări sangvinolente persistente din organele genitale în cantități reduse după menstruație. La examenul USG-transvaginal se stabilește diagnosticul: Suspecție la corioepiteliom. Formațiune chistică a ovarului stâng. A fost efectuat raclajul cavității uterine. *Rezultatul morfopatologic:* fragmente de polip fibroglandular endometrial. A fost indicată testarea nivelului de b-HCG (mUI/mL) în di-

namică și administrarea de contraceptive hormonale timp de 6 luni de zile.

Rezultatele investigațiilor: Dinamica nivelului de b-HCG (mUI/mL): 03.06.11- 1128; 26.09.11-37,42; 30.11.11- 51,43; 16.01.12-< 2. La examenul USG – transvaginal cu examen B-Mod și Doppler color au fost stabilite următoarele modificări: în peretele lateral și anterior al uterului în miometru - formațiuni multiple trabeculate cu aspect anecogen și hipoeocogen, localizate haotic formând un conglomerat vascular, în centrul căruia se depistează o formațiune anecogena de 4,3 cm (așa numitul **nidus**), cu flux turbulent mozaic color. S-a înregistrat un indice de rezistență foarte jos- 0,417 și velocimetria înaltă -1,8 m/s (Figura 1).

Pentru stoparea metroragiei și efectuarea examinărilor imagistice necesare a fost indicat tratamentul cu Ulipristal acetat (modulator al receptorilor progesteronici) câte 5 mg în zi timp de trei luni. Pe fondul tratamentului hormonal eliminările uterine au devenit scunde, uneori la efort fizic apareau eliminări sangvinolente spontane moderate.



Figura 1. USG transvaginal cu B-Mod – **nidus** și vase dilatate patologic ale corpului uterin

Pentru a determina mai exact arhitectura vasculară a malformației și nivelul de limitare a acesteia față de țesuturile adiacente au fost efectuate: angio-CT și angio-RMN.

Examinările imagistice au determinat prezența unei malformații arteriovenoase masive la nivelul uterului (Figurile 2, 3).

Următorul pas în diagnostic și, respectiv, tratament a fost angiografia în regim DSA, care a permis vizualizarea numărului și calibrului vaselor aferente, precizarea dimensiunilor nidusului și numărului vaselor eferente. În timpul angiografiei s-a efectuat embolizarea malformației cu polivinil alcool 750 μm prin punctarea arterei iliace externe (dreapta) și cateterizarea selectivă a arteriilor uterine bilateral. Apoi prin angiografia arterei ovariene pe stânga a fost blocat și stopat fluxul patologic dintre ovar și

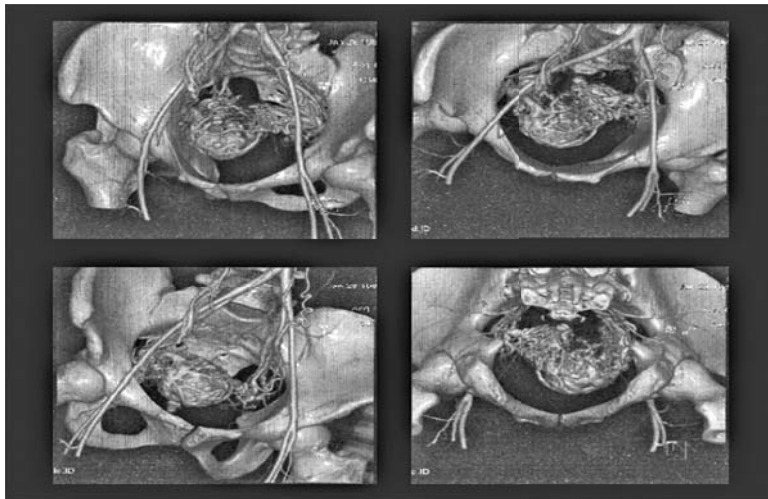


Figura 2. Arhitectura vaselor bazinului mic a pacientei cu MAV

MAV uterin cu alcool etilic 96%. Intervenția a fost efectuată peste trei luni după adresarea pacientei la medic.

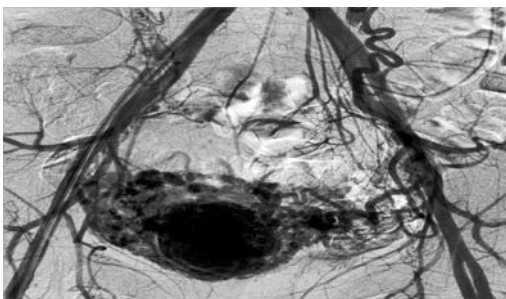


Figura 3. Tabloul angiografic al MAV

După EAU (embolizarea arterei uterine) eliminările sangvinolente intermenstruale au dispărut, menstruațiile s-au reglat cu durata de 4-5 zile, în volum normal, fără dureri. Peste o săptămână pacienta a fost examinată prin USG transvaginal cu aplicarea Doppler color: circuitul sangvin în proiecția nidusului a dispărut. Formațiunea s-a micșorat până la 1,5 cm, cu sectoare de ecogenitate neuniformă. Se planifică angio-RMN la 6 luni după EAU. Pacienta își dorește în viitor o sarcină.

Discuții. Malformațiile vasculare reprezintă iregularități structurale localizate ale patului vascular, care apar datorită defectelor de dezvoltare în timpul angiogenezei și limfogenezei. Aceste proce-

se dau naștere și reglează sistemul vascular matur. Este necesar de a diferenția anomaliile vasculare ale uterului de tumorile vasculare, care se deosebesc în baza criteriilor biologice, histologice și clinice. Spre deosebire de hemangioamele în faza proliferativă, malformațiile vasculare sunt prezente la naștere și progresează proporțional cu dezvoltarea organismului fără a regresa spontan în timp.

Conform datelor Mulliken J.B., Glowacki J., (1982) tumorile vasculare se dezvoltă din hiperplazia celulară a endoteliului și fac parte din tumorile vasculare benigne (hemangioame). Malformațiile vasculare în care nu se observă procese de hiperplazie reprezintă defecte regionale de morfogeneză vasculară, cauzate, probabil, de disfuncția mecanismelor de reglare a embriogenezei și vasculogenezei. Malformațiile se deosebesc între ele prin tipul de țesut implicat (arteriale, venoase, capilare, limfatice, mixte), tipul fluxului prin aceste vase patologic dezvoltate (high-flow sau low-flow), după localizare fiind superficiale (mucoase, cutanate) sau profunde (musculare, viscerele, țesut etc.), și tabloul clinic (uneori acestea fac parte din sindroame) pe care îl determină [3].

Mai frecvente sunt malformațiile arteriovenoase (MAV), care reprezintă anomalii vasculare congenitale în care arterele comunică direct cu venele (fistule arteriovenoase), evitând patul capilar prin intermediul unui nidus, în care se revarsă multiple artere afe-

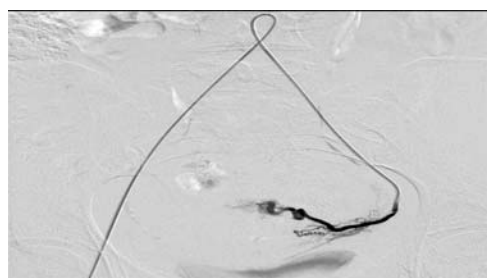
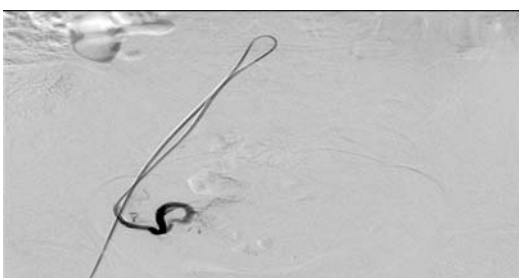


Figura 4. Tabloul angiografic al arteriilor uterine după EAU

rente (Figura 5). Acest proces este însoțit de fibroza și hiperplazie musculară parietală.

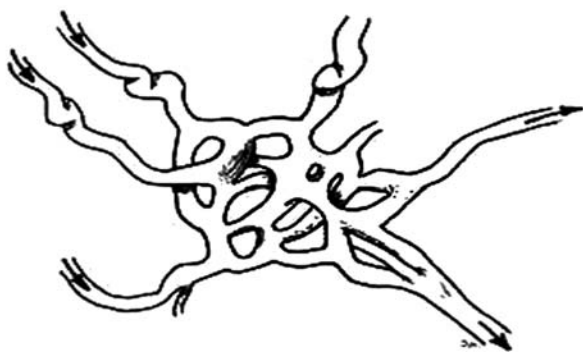


Figura 5. Structura nodului malformației, cu vase aferente arteriale și eferente venoase

MAV pot fi prezente la naștere fiind asimptomatice și progresează sub influența unor traumatisme (avorturi, raclajuri uterine), proceselor inflamatorii, factorilor hemodinamici, dereglărilor hormonale, gestației provocând dismorfism, tulburări neurologice sau cardiovasculare.

MAV a uterului reprezintă o formă foarte rar întâlnită de anomalii vasculare și ocupă un loc deosebit în structura cauzală a hemoragiilor uterine cu substrat organic. În ultimul secol în literatura mondială au fost descrise nu mai mult de 200 de cazuri de MAV uterine veridice. Multitudinea de diagnostice eronate de MAV uterine, care de fapt reprezintă anomalii vasculare dobândite, nu permite de a stabili incidența lor reală. Primul caz clinic raportat datează cu anul 1926 și prezenta o anomalie congenitală a uterului, cauzată de dismorfogeneza structurilor vasculare embrionare primitive, cu dilatarea anormală a comunicărilor dintre artere și vene, care a necesitat rezecția de organ [9].

În studiul efectuat de Laurian C. (1990) anomaliile vasculare uterine au fost diagnosticate ca malformații arteriovenoase, angiomatoză difuză cavernoasă, angiodisplazie uterină, fistulă arteriovenoasă uterină, cât și aneurism varicos al uterului [2]. Astfel, cazul clinic prezentat de către noi se încadrează într-o malformație arteriovenoasă veridică a uterului cu caracterele morfologice descrise.

În literatura mondială frecvent este folosit eronat termenul de malformație arteriovenoasă uterină în cazul leziunilor vasculare dobândite prin traumatism (chiuretaj, dilatări), boală trofoblastică a uterului, adenomioză cu evoluție atipică etc. [1]. În aceste cazuri termenul folosit corect este "anomalie arteriovenoasă" sau "leziune arteriovenoasă", în lipsa unei confirmări morfopatologice exacte. Anomaliile arteriovenoase uterine progresează în timpul perioadei de pubertate sau după gestație. Acestea rar devin simp-

tomatice la femeile care nu au suportat graviditate [8]. În cazul unei sarcini patologice apar schimbări la nivelul patului vascular cauzate de proliferarea activă a cito- și sincițiotrofoblastului. Ca rezultat pe fondul destrucției vililor corionului cu dezvoltarea proceselor exudative patologice, în miometru se formează lacune care se aseamănă ca structură cu "hemangiomul" sau "varicele".

În diagnosticul anomaliilor vasculare (sau leziunilor vasculare) un rol important aparține examenului ultrasonografic transvaginal cu aplicarea Doppler color [10,11]. Următorii pași în diagnosticul malformației sunt: RMN cu contrast, angiografia și examenul morfopatologic (care nu este posibil în toate cazurile).

Ultrasonografia este una din metodele cele mai informative de investigație. Aceasta permite determinarea anomaliei arteriovenoase uterine, localizarea ei anatomică și structura sa. La ultrasonografie anomalia arteriovenoasă se vizualizează în miometru ca formațiune unică sau multiplă cu aspect anecogen sau hipoecogen, de formă circulară sau neregulată. În unele cazuri leziunile au caracter pulsativ [5,7]. Din datele publicate, diametrul maximal al formațiunii nu depășește 3 cm [5], iar în cazul nostru aceasta era mai mare de 4 cm.

În pofida faptului că anomalia poate fi ușor depistată la ultrasonografie, diagnosticul definitiv nu poate fi stabilit folosind doar regimul B-mode, deoarece un tablou similar ecografic îl prezintă și alte patologii uterine. Pentru confirmarea diagnosticului este necesar de a utiliza regimul Doppler color, care poate reda caracterul vascular al leziunii, determina viteza, direcția și tipul fluxului sangvin. În regimul Doppler color, malformația arteriovenoasă se caracterizează printr-un flux cu viteză înaltă, indice de rezistență scăzut, caracter turbulent vascular care se manifestă printr-un tablou de mozaic color la nivelul "nidusului". Prezența fluxului turbulent al anomaliei vasculare în cazul prezentat, ne permite a face o diferențiere de un hemangiom sau varicoza vaselor uterului și a bazinului mic.

Pentru determinarea exactă a arhitectonicii vasculare MAV și nivelului de limitare a acesteia față de țesuturile adiacente, sunt informative angio-CT sau angio-RMN. Standartul de aur în diagnosticul MAV este angiografia în regim DSA, care permite vizualizarea numărului și calibrului vaselor aferente și eferente, aprecierea dimensiunilor și formei nidusului vascular [12].

Angiografia poate continua cu aplicarea tratamentului prin embolizare a malformației. Această metodă este una minim invazivă, sigură, cu rata de complicații comparabil mai joasă decât în cazul me-

todei chirurgicale deschise. Din datele literaturii, rata de succes a acestei metode de tratament este între 64-93%. Scopul metodei de tratament prin embolizarea arteriilor uterine este de a lichida fluxul patologic al nodului vascular și a vaselor aferente. Persistența nodului conduce la recidivarea malformației prin deschiderea noilor vase aferente. Embolizarea malformației uterine permite păstrarea funcției reproductive feminine.

Concluzii:

1. Malformațiile vasculare uterine reprezintă anomalii arteriovenoase, care se manifestă clinic după perioada de gestație.

2. Pentru a stabili diagnosticul de MAV se va utiliza examenul ultrasonografic transvaginal în B-Mod și Doppler color, reprezintă evaluarea de primă intenție în diagnosticul malformațiilor arteriovenoase.

3. Angiografia este obligatorie în determinarea acestui tip de anomalii vasculare, demonstrând mai amplu arhitectura malformației, numărul și calibrul vaselor aferente și eferente. Prioritățile acestei metode constau în posibilitatea de a continua imediat embolizarea endovasculară a arterelor uterine, care reprezintă la moment o metodă efektivă în tratamentul malformațiilor arteriovenoase uterine și oferă o șansă de a realiza funcția reproductivă.

Bibliografie

1. Grivell M., Reid M., Mellor A. *Uterine arteriovenous malformations: a review of current literature* // *Obstet. Gynecol. Surg.* 2005; 60: 761 – 767.

2. Laurian C., Leclerq Y., Gigois E., et al. *Pelvic arteriovenous fistulas: therapeutic strategy in five cases.* *Ann Vasc Surg* 1990; 4:1:1-9.

3. Mulliken J.B., Glowacki J. *Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics.* // *Plast Reconstr Surg.* 1982;69:412–422.

4. Rufener S.L., Adusumilli S., Weadock W.J., Caoili E. *Sonography of uterine abnormalities in postpartum and postabortion patients: a potential pitfall of interpretation.* // *J Ultrasound Med.* 2008;27:343–348.

5. Sugiyama T., Honda S., Kataoka A. et al. *Diagnosis of uterine arteriovenous malformation by color and pulsed Doppler ultrasonography* // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1996. V. 8. №5. P. 359 – 360.

6. Timmerman D., Wauters J., Van Calenbergh S., et al. *Color Doppler imaging is a valuable tool for the diagnosis and management of uterine vascular malformations.* // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:570–577.

7. Torres W.E., Stones P. J., Thames F.M. *Ultrasound appearance of pelvic arteriovenous malformation* // *J.Clin. Ultrasound.* 1979. V. 7.P. 383 – 385.

8. Vogelzang R., Nemcek A., Skrtic Z., et al. *Uterine arteriovenous malformations: primary treatment with therapeutic embolization* // *J.Vascular International Radiol.* 1991. V.2 P. 517 – 522.

9. Wautier M.P., Boval B., Chappey O. et al. *Cultured endothelial cells from human arteriovenous malformations have defective growth regulation* // *Blood*, 1999; 94; 6: 2020 – 2028.

10. Дуплерография в гинекологии / Под ред. Б.И. Зыкина, М.В. Медведева. – М.: Реальное время, 2000. – 149 с.

11. Леваков С.А., Кедрова А.Г., Нечаева О.Е., и др. *Опыт эмболизации маточных артерий при артерио-венозной мальформации матки* // *Клиническая практика.* – 2010. - №3. – С.103 - 111.

12. Сметник В.П., Бугарева Л.Б., Гус А.И., Дан В.Н. *Совершенствование тактики ведения больных с артерио-венозной аномалией матки* // *Проблемы репродукции.* – 2005. – Т. 116. №2. – С. 66 – 69.

FACOEMULSIFICAREA ÎN TRATAMENTUL CATARACTEI: STUDIUL RETROSPECTIV

Gheorghe Ivanov^{1,2} – conf. univ., dr. șt. med.,

Natalia Vintea² – medic,

Irina Lîsîi² – medic,

¹Catedra de oftalmologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Centrul medical „Ovisus”

tel. 069292958, lisii.irina@yahoo.com

Rezumat

Studiul retrospectiv prezintă rezultatele a peste 7500 de intervenții chirurgicale pentru extracția cataractei prin facoemulsificare efectuate pe parcursul a 15 ani în cadrul centrului medical „Ovisus”. Cataractele operate au fost variate în aspectul etiologiei, gradului de maturitate și a patologiilor sistemice și oculare asociate. Pentru extracția cataractei s-au utilizat incizii-tunel autoermetizante, urmate de diverse tehnici de manevrare a cristalinului și implantarea, în 98,5% din cazuri, a diverselor modele de pseudofac. Ca rezultat, în 79,4% din cazuri acuitatea vizuală a constituit în medie 0,7 – 1,0, în 20% – 0,1–0,6, din cauza schimbărilor organice la nivelul corneei sau a segmentului posterior. Utilizarea acestei meto-

de, perfecționarea tehnicii chirurgicale și implantarea pseudofacurilor de ultimă generație au diminuat considerabil complicațiile intra- și postoperatorii, cât și perioada de recuperare socială și profesională la pacienții cu patologia cristalinului.

Cuvinte-cheie: facoemulsificare, studiu retrospectiv, cataractă, recuperare

Summary. Phacoemulsification: a retrospective study

The work is based on a retrospective study of more than 7500 phacoemulsification surgeries performed during the last 15 years at the „Ovisus” medical centre. The cataracts were of varied ethiology and density, with various associated ocular or systemic pathology. The self-sealing tunnel incisions were made, followed by diverse techniques of lens phacoemulsification and implantation of intraocular lenses. The results showed: a best corrected visual acuity of 0,7 to 1,0 in 79,4% of the cases, 0,1 to 0,6 in 20% of the cases, due to organic changes in the cornea or posterior eye segment. The use of this method, as well as the continuous improvement of the surgical technique and the implantation of modern intraocular lenses, have significantly reduced the intra- and postoperative complications, shortening the social and professional recovery period for the cataract patients.

Key words: phacoemulsification, retrospective study, cataract, recover

Резюме. Факоемульсификация катаракты: ретроспективное исследование

Работа основана на ретроспективном исследовании более чем 7500 операций по поводу удаления катаракты путем факоемульсификации, выполняемых в течение последних 15 лет в медицинском центре „Ovisus”. Катаракты отличались разнообразностью этиологии и плотности, с различной сопутствующей глазной или системной патологией. Были сделаны туннельные разрезы и применены различные методы факоемульсификации с последующей имплантацией интраокулярных линз. Результаты показали: остроту зрения 0,7 до 1,0 в 79,4% случаев, от 0,1 до 0,6 в 20% случаев, из-за органических изменений на уровне роговицы или сетчатки. Применение этого метода, наряду с постоянным усовершенствованием хирургической техники и внедрения современных интраокулярных линз, значительно уменьшили количество интра- и послеоперационных осложнений, а также ускорили социальное и профессиональное восстановление пациентов с катарактой.

Ключевые слова: факоемульсификация, ретроспективное исследование, катаракта, восстановление

Introducere. La etapa actuală pentru chirurgia cataractei este specifică aplicarea tehnicilor bazate pe inciziile-tunel autoermetizante. Indiscutabil, facoemulsificarea cu ultrasunet (FEU) este una din cele mai performante și actualmente este metoda de elecție în rezolvarea cataractei. Metoda permite manevrarea prin incizii minime, menținerea tensiunii intraoculare, echilibrarea microcirculației locale, minimizarea traumatismelor structurilor oculare, reducerea perioadei de recuperare și asigură rezultate apreciabile chiar la etapa postoperatorie imediată. Un aspect important al recuperării eficiente a funcțiilor vizuale este reducerea marcată a astigmatismului indus.

Această metodă este actualmente agreată de oftalmologii din SUA și Europa Occidentală. În R. Moldova metoda este utilizată mai frecvent decât cu 10 ani în urmă, deși nu în toate clinicile oftalmologice. Cauzele ar fi necesitatea de investiții considerabile pentru utilaj, precum și dificultățile de însușire a metodei, ceea ce constituie o barieră atât pentru chirurgul începător, cât și pentru chirurgul care efectuează tranziția de la extracția extracapsulară tradițională la FEU. Ținând cont de faptul că metoda tradițională de extracție implică o perioadă mai mare de aflare în spital a pacientului și, implicit, de concediu medical, problema implementării FEU cataractei rămâne a fi de mare actualitate. Pe parcursul a 15 ani, în cadrul centrului medical „Ovisus” prin metoda FEU au fost operați 5280 pacienți cu cataractă de diversă etiologie.

Scopul lucrării. Evaluarea clinico-funcțională a rezultatelor intervențiilor chirurgicale prin metoda FEU, eficiența acesteia în diverse cazuri clinice, precum și a beneficiului economic al acestei metode, care ar putea constitui o bună experiență pentru oftalmo-chirurgi și o motivație pentru implementarea priorității a FEU în rețeaua clinică.

Material și metode. FEU a fost implementată în cadrul centrului medical „Ovisus” din anul 2000. Pe parcursul a 15 ani au fost efectuate 7695 operații la 5280 pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 98 ani. Cea mai mare parte a contingentului au constituit-o pacienții trecuți de 40 de ani.

La ambii ochi au fost operați 2415 pacienți (45,7%) cărora, de regulă, a doua intervenție li se efectua la 2 săptămâni. Pacienții au prezentat:

cataractă complicată – 61,3%,

senilă – 31,2%,

congenitală – 5,8%,

posttraumatică – 1,7%.

Preoperator au fost efectuate investigațiile necesare: vizometria, keratorefractometria, tonometria, perimetria, biomicroscopia, oftalmoscopia, biometria și calculul pseudofakului, ultrasonografia globului ocular.

Perioperator la pacienții cu diabet zaharat s-a verificat glicemia și hemoglobina glicozilată (după indicații). Statutul imun a fost examinat la pacienții cu cataractă uveală.

La evaluarea biomicroscopică a segmentului anterior, s-au apreciat elementele patologice cu influență potențială asupra tacticii operatorii. Astfel, examinarea corneei a avut drept repere:

- intensitatea opacităților din zona centrală, care limitează sau exclude controlul vizual asupra poziției vârfului facoemulsificatorului;

- distrofia fasciculară a corneei, întâlnită în cataractele uveale, este un indiciu al severității proceselor patologice; „corneea guttatae” specifică pentru cataractele uveale, glaucom și sindromul Fuchs;

- intensificarea rețelei capilare în zona limbului, specifică pentru cataracta diabetică, determină predilecția pentru inciziile corneene;

- prezența precipitatelor endoteliale indică un proces uveal activ care este o contraindicație pentru extracția cataractei la momentul dat;

- pigmentația punctiformă, opalescența endoteliului sunt simptome indirecte ale cataractei hipermaturose, ale schimbărilor degenerative la nivelul aparatului ligamentar și a corpului ciliar, necesitând selectarea tacticii de extracție a cataractei.

La examinarea irisului repere patologice au fost:

- distrofia irisului de gradul I–II–III, care e un indiciu patognomonic specific pentru toate cataractele complicate (uveale, diabetice), asociată cu sinechii anterioare și pelicule exudative, cu secluzia și ocluzia pupilei, precum și cu rubeoza irisului;

- afectarea funcției diafragmale a pupilei specifică pentru glaucom, complicațiile intervențiilor cavitare sau posttraumatic;

- rigiditatea de grad divers a irisului, caracteristică pentru bolnavii cu retinită pigmentară; de cele mai dese ori la acest grup de pacienți se determină și insuficiența marcată a aparatului ligamentar;

- patologia irisului în cataractele posttraumatice (coloboame, iridodializă, atrofie de divers grad, sinechii anterioare și posterioare) a constituit o adevărată provocare în cadrul extracției cataractei complicate (CC);

- în sindromul pseudoexfoliativ au fost atestate depuneri specifice detritice pe marginea pupilară a irisului și pe alte structuri din segmentul ocular anterior;

- rubeoza irisului indică antrenarea în procesul patologic a retinei.

Investigarea cristalinului în condițiile unei midriaze medicamentoase a permis să apreciem:

- duritatea cataractei, mărimea și consistența cristalinului (5 grade după Emery și Little), ceea ce a determinat selectarea adecvată a regimului de facoemulsificare;

- schimbările degenerative din capsula anterioară și posterioară, care implică posibile complicații intraoperatorii;

- aprecierea poziției cristalinului, determinarea insuficienței aparatului ligamentar, prezenței unei subluxații mascate sau evidente a cristalinului, permit chirurgului alegerea corectă a tacticii și metodei de extracție a cataractei complicate.

Pacienții prezentau divers grad de opacifiere și de densitate a cataractei (gradul I–V). Astfel la pacienții cu cataractă senilă opacifiere incipientă a fost determinată în 15% din cazuri, neomogenă în 52%, omogenă – 29% și aspect de cataractă hipermaturoasă – 4% din cazuri.

La pacienți cu cataractă complicată și diabet zaharat s-a atestat opacifierea mai accentuată cortical și subcapsular posterior, pot fi prezente multiple vacuole. În uveite au fost atestate sinechii posterioare plane și formarea de membrane pupilare, cu opacifierea dense la nivelul capsulei posterioare. În miopiile forte s-au determinat mai frecvent opacifierea nucleare. Cataracta traumatică (CT) se remarcă prin polimorfism, de la cristalin integru până la absorbția maselor cristalinene sau dislocarea cristalinului. În funcție de severitatea traumelor, CT se asociază de cele mai multe ori cu defecte variate ale irisului, cu schimbări locale sau difuze fibroase în capsula cristalinului. Patologia asociată este menționată în tabelul 1.

Tabelul 1

Incidența patologiei asociate la pacienții cu cataractă complicată

Patologie asociată	Numărul de intervenții (%)
Miopie de gradul I–III	27,1
Sindrom pseudoexfoliativ	19,8
Glaucom (cu unghi închis și unghi deschis, gr. I–III)	14,3
Diabet zaharat	10,2
Decolare de retină	2,9
Uveite	2,4
Subluxația cristalinului gr. I–II	0,9
Dislocarea cristalinului	0,4

În perioada preoperatorie au fost administrați sistemici angioprotectori, antioxidanți și remedii antiinflamatoare. Preoperator, acuitatea vizuală (AV) a constituit: de la proiecția corectă a luminii până la 0,6, iar în cazul pacienților operați în funcție de caracteristicile profesionale – până la 0,8. Intervențiile au fost efectuate cu anestezie tradițională locală (lido-caină 2% – 4 ml retrobulbar și 1 ml pentru blocajul nervului facial); preventiv de 3 ori în 15 minute s-a instilat în sacul conjunctival sol. Oftacaină 0,4% sau sol. Alcaina 0,5%, s-a prelucrat câmpul operator cu soluție de Iod povidonă 10%, s-a efectuat lavajul suprafeței oculare cu soluție Iod povidonă 3%.

Intervențiile au fost inițiate prin incizii autoer-

metizante corneene sau corneosclerale tunelate în 2 etape, orientate perpendicular pe meridianul mai refringent. Lungimea tunelului scleral până la mediile transparente n-a depășit 2,0–3,0 mm și a fost utilizat numai pentru implantarea pseudofacului rigid; inciziile corneene pentru implantarea pseudofacului foldabil au variat de la 2,8–4,2 mm la bază și 2,4–3,8 mm la vârf. Pentru a lărgi pupila maximal s-a introdus în camera anterioară Sol. Mezonon 1%, apoi viscoprotectori – Viscoat sau Provisc, după care s-a efectuat capsulorexisul (CR) cu ajutorul pensei sau microcistostomului. Diametrul CR n-a fost mai mare de 5,0–5,5 mm pentru pseudofakul foldabil și 6,0 mm pentru pseudofakul rigid. În radializarea CR marginea a fost incizată cu foarfecele Vannas, după care continua CR în mod obișnuit. Hidrodisecția și hidrodelineierea s-a efectuat cu ajutorul canulei plate. FEU s-a efectuat cu aparatele „Infiniti”, „Accurus” și „Universal II” „Alcon” SUA.

Sistemul de irigare a fost instalat la 65–90 cm înălțime de asupra nivelului câmpului de operație, intensitatea vacuumului pentru facoemulsificare – 100–160 mm Hg, pentru irigație /aspirație – 400–500 mm/Hg, șlefuirea capsulei s-a efectuat în regimul Cap–Vac în limita a 5–10 mm/Hg. Capacitatea ultrasunetului a variat între 40–90% în funcție de duritatea nucleului.

Dintre tehnicile de fragmentare a nucleului au fost aplicate mai frecvent phaco chop și chop stop pentru divizarea nucleului în 4-6 bucăți. Regimul irigare/aspirare s-a aplicat în cataractele traumatice moi și unele cataractele la copii.

Implantul pseudofacului (PF) s-a efectuat în 98,5% din cazuri, inclusiv și în cazurile de miopie forte, cataracta uveală la copii, asociere cu retinopatie diabetică proliferativă.

În marea majoritate de cazuri s-a u implantat lentile de camera posterioara (Alcon, SUA) cu ajutorul pensei sau a injectorului (Royal, Monarch). Sutura pe incizia corneana principala s-a aplicat în cazul inciziilor mai mari de 4,2 mm, de regulă în implantul PF din polimetilmetacrilat (PMMA), la copii și în cazurile de instabilitate a camerei anterioare.

Lentilele de cameră anterioară (MTA4UO) utilizate în lipsa suportului capsular adecvat au fost implantate în cazuri excepționale la începutul implementării metodei FEU, ulterior s-a trecut la PF cu fixare sclerală (CZ70BD) sau implantarea în sulcus.

Utilizarea pseudofacurilor foldabile a oferit posibilitatea tranziției la chirurgia prin incizii autoermetizante cu traumatism chirurgical minim. Pe parcursul asimilării metodei FEU, aceste modele de pseudofak au devenit de elecție. Pe lângă posibilitatea efectuării intervenției fără aplicarea suturilor corneene, pseudofacurile moderne din acrilic sau alți polimeri inerți bi-

ologic nu cauzează reacții inflamatorii, minimizează riscul dezvoltării cataractei secundare și asigură filtre pentru radiația ultravioletă și în spectrul albastru, care ar avea influență negativă asupra retinei. Tehnica inciziilor minime a permis implantarea pseudofacurilor torice, lărgind posibilitățile de tratament pentru pacienții cu astigmatism cornean semnificativ; pseudofacurile multifocale au fost de asemenea apreciate de pacienți.

Calcularea puterii de refracție a pseudofacului s-a efectuat utilizând formulele SRK–II în emetropii, SRK–T cu predilecție în miopii, Holladay II în hipermetropii, Haygis și Hoffer Q; pentru copii au fost aplicate și formule regresive. O provocare o constituie determinarea puterii de refracție a PF la pacienții cu keratotomii radiare sau chirurgie refractivă corneană în anamneză. Pentru a evita shift-ul hipermetropic postoperator, calcularea PF se efectuează prin câteva formule, menționând parametrii keratometrici, adâncimea camerei anterioare și curbura suprafeței posterioare a corneei. Modelele de PF folosite după FEU sunt enumerate în tabelul 2.

În cataracta asociată cu miopie, sindrom pseudoexfoliativ sau ectopia cristalinului, cu scopul stabilizării sacului capsular au fost utilizate inele capsulare de diverse modele.

Pentru a facilita facoemulsificarea (FE) și pentru stabilizarea sacului capsular în situațiile determinării rupturii parțiale a ligamentelor Zinn, pe lângă introducerea inelelor capsulare s-au aplicat iris-retractoare, cu ajutorul cărora a fost fixat sacul capsular de marginea capsulorexisului. Intervalul dintre operații la ambii ochi a constituit 2 zile–2 săptămâni, ceea ce a permis reducerea la minimum a disconfortului din cauza anizometriei.

Tabelul 2

Modelele de PF implantate

Modele utilizate de pseudofak	Numărul de pseudofakuri implantate
AcrySof IQ (Alcon)	1799
AcrySof Toric (SN6ATX)	69
ReStor	24
AcrySof 3-piece incl. MA60AC	4529
Akreos AO (Bausch & Lomb)	4
Hanita	208
CZ70BD (cu inserție sclerală)	31
PMMA (LX10BD, MC40BD, T-26M)	885
APPALENS	17
MTA4UO	9
ПУМА ФЛЕКК	120

În cazul cataractei asociate cu glaucom la etapa sub- și decompensată s-a recurs la intervenție combinată – FEU cu operație penetrantă (mai frecvent

sinustrabeculectomie). În extracţia cataractei prin acces cornean, intervenţiile antiglaucomatoase se efectuau în zona sclerală adiacentă. În cazurile asociate cu glaucom incipient, după extracţia cataractei a fost recomandată instilarea hipotensivelor. La stabilirea etapelor tratamentului chirurgical în cazurile cu glaucom primar necompensat s-a ținut cont de nivelul tensiunii intraoculare; astfel, la tensiunea intraoculară mai mare de 30 mm/Hg s-a optat pentru intervenţie antiglaucomatoasă la prima etapă; la tensiunea intraoculară sub 30 mm/Hg – pentru operaţie combinată. În cazul cataractelor traumatice cu defecte ale irisului s-a efectuat iridoplastie cu aplicarea suturilor prolen 10–0. În cataracta postcontuzivă, alături de formarea inciziei sclerale autoermetizante de tip tunel, se făceau 4 corneocinteze, iar pentru un control vizual mai bun capsula anterioară era colorată cu sol. 0,01% de trypan blue. Capsulorexisul circular neîntrerupt s-a efectuat în două etape:

- la I etapă cu ajutorul cistotomului s-a perforat capsula anterioară a cristalinului, în acelaşi timp se verifică mobilitatea cristalinului şi se forma lamboul triunghiular;

- la etapa a II-a cu ajutorul pensei se finisa formarea inciziei, ceea ce a permis minimalizarea tracţiunii asupra sacului capsular şi a controla marginea inciziei.

Inelul capsular a fost introdus până la FEU sau fragmentare cu porţiunea de deschidere în segmentul opus zonei de liză a ligamentelor Zinn. FEU s-a efectuat utilizând vacuum cu intensitatea 250–300 mm/Hg, puterea ultrasunetului 40–70%, înălţimea coloanei de lichid – 90–100 cm.

La dislocarea cristalinului în CA, ce conduce la complicaţii cum ar fi edemul cornean, acces glaucomatos acut şi uveite, s-a efectuat vitrectomie transpilară anterioară, lensectomie intracapsulară cu CA închisă.

Postoperator, în raport cu anamneza alergologica, s-a introdus subconjunctival dexametazon cu gentamicină. În perioada postoperatorie s-a administrat tratament standard local cu antibiotic şi antiinflamator timp de 3–4 săptămâni.

Rezultate: La implementarea extracţiei cataractei prin FEU, am aplicat această metodă mai mult pentru cataractele nemature cu densitatea nucleului de gr. I–II, obţinând midriază maximală, atunci când nu există patologia asociată. Această prudenţă a permis evitarea unor complicaţii severe cum ar fi keratopatiile, luxarea nucleului sau a fragmentelor acestuia în corpul vitros. Anumite dificultăţi au existat în perioada incipientă de implementare a metodei din lipsa modelelor de PF foldabil, ceea ce făcea să recurgem la incizii sclerale tunelate de 5,0–6,0 mm

însoţite uneori de hemoragii din vasele sclerale profunde. Altă problemă ţinea de capsulorexis – foma neregulată şi decentrarea orificiului efectuat la nivelul capsulei anterioare sau radializarea acestuia. La etapa iniţială a implementării FEU, în cazurile de radializare a capsulorexisului şi rupere a capsulei posterioare, cristalinul a fost extras prin altă metodă. Au existat şi probleme ce ţineau de rotaţia nucleului în cazul hidrodisecţiei insuficiente. Viscoelasticele insuficient evacuate au determinat câteva cazuri de elevare a tensiunii intraoculare la zilele 2 şi 3 postoperator tabelul 3.

Tabelul 3

Volumul complicaţiilor intra- şi postoperatorii

Complicaţii	Numărul
Intraoperatorii	
Radializarea capsulorexisului	25
Hemoragii ale vaselor sclerale	17
Evacuarea insuficientă a maselor cristaliniene	7
Ruperea semnificativă a capsulei posterioare	15
Traumatizarea irisului	5
Postoperatorii	
Hipertensiune intraoculară	28
Edem cornean semnificativ	20
Hifem	4
Edem macular	10

Complicaţiile mai frecvente din perioada postoperatorie constituiau hipertensiunea oculară şi edemul cornean de diversă intensitate. De regulă s-a reuşit normalizarea medicamentoasă rapidă a tensiunii intraoculare; în 5 cazuri a fost efectuată intervenţie antiglaucomatoasă. Edemul cornean a fost rezolvat medicamentos în câteva zile. Hifemul a apărut mai frecvent la pacienţii cu diabet zaharat şi boala hipertensivă; de regulă, acesta s-a rezolvat prin tratament medicamentos.

Ulterior, perfectarea tehnicii operatorii, achiziţionarea unui facoemulsificator modern (Infiniti) şi implantarea pseudofakurilor foldabile a permis reducerea semnificativă a incidenţei acestor complicaţii şi a extins numărul de pacienţi cu diverse patologii asociate care pot beneficia de extracţia cataractei prin aceasta metodă. Cazurile de cataractă asociată cu defecte semnificative ale camerei anterioare au fost rezolvate, aplicându-se extracţia cataractei prin facoemulsificare şi reconstrucţia camerei anterioare.

Actualmente în cadrul Centrului medical „Ovisus” prin această metodă se rezolvă 98% din cataracte. Studiul rezultatelor funcţionale la peste 7500 de ochi operaţi prin metoda FEU a relevat că acuitatea vizuală postoperatorie medie a constituit 0,7–1,0 (79,4%), astigmatismul indus n-a depăşit 1,0 D. Rezultate funcţionale mai mici de 0,7 au prezentat pacienţii cu schimbări organice la nivelul corneei, retinei

sau a nervului optic și cu patologii asociate (diabet zaharat, hipertonie etc.). Am efectuat un studiu comparativ a peste 150 intervenții chirurgicale, efectuate prin extracție extracapsulară anterior implementării FEU și a tot atâtea intervenții prin FEU. Acesta a relevat că perioada medie de îngrijire în spital după FEU a constituit 1–3 zile, a celor operați tradițional – până la 7 zile. Acuitatea vizuală la pacienții operați tradițional nu a depășit 0,4 – 0,6, iar astigmatismul indus a constituit în mediu 2 D.

Rezultatele obținute la pacienții operați prin metoda chirurgicală tradițională și prezența suturilor au determinat perioada lungă de stabilizare a refracției, extinderea până la 3–4 luni a termenului de reabilitare, cu impact negativ asupra reintegrării profesionale a pacienților.

În aspect economic, cheltuielile per total au fost de 2–3 ori mai mari pentru tratarea și recuperarea pacienților prin metoda tradițională comparativ cu FEU [6, 12, 13].

Rezultatele funcționale apreciabile sunt posibile odată cu însușirea suficientă a tehnicilor de facoemulsificare. Din experiența proprie am evidențiat câteva aspecte determinante pentru o facoemulsificare de succes cu rezultate funcționale satisfăcătoare:

- examinarea minuțioasă a pacienților la etapa preoperatorie, receptivitate la necesitățile pacientului referitoare la refracția postoperatorie;

- capsulorexis adecvat, cu diametru ce nu depășește 6,0 mm, (pentru evitarea instabilității PF), dar nu mai mic de 5,0 mm ceea ar fi cauza fimozei capsulare și a refulării PF din sacul capsular;

- pentru menținerea adâncimii camerei anterioare la formarea orificiului discizional și pentru protecția endoteliului recomandăm Provisc și Viscoat;

- condiția importantă pentru mobilitatea totală a cristalinului este hidrodisecția și hidrodelineația, manevre care asigură efectuarea calitativă a etapei principale de operație;

- recomandăm facofragmentarea în camera posterioară folosind tehnica *divide-and-conquer* cu trecere la tehnici mai productive și mai sofisticate cum ar fi *phaco-chop, crack-and-cram*;

- tehnica bimanuală cu aplicarea chopper-ului permite susținerea, manevrarea și fragmentarea nucleului, precum și dirijarea spre facoemulsificator;

- metoda FEU permite implantarea PF foldabile din acrilic; pe lângă calitățile optice indiscutabile, acestea sunt inerte biologic și reduc incidența cataractei secundare.

Concluzii:

1. Metoda FEU permite rezolvarea întregului spectru de probleme posibile în extracția cataractei de orice etiologie, minimizarea inciziilor chirurgicale cu

implantare de pseudofac foldabil, reducerea considerabilă a perioadei de reabilitare și obținerea rezultatelor plauzibile în aspect funcțional și cosmetic.

2. Metoda FEU a permis implantarea unei generații noi de pseudofacuri, de tip AcrySof Toric pentru rezolvarea astigmatismului cornean semnificativ ca o alternativă eficientă a chirurgiei refractive corneene.

3. Implementarea în clinicile oftalmologice din țară a tehnologiilor moderne de extracție a cataractei va micșora la minimum timpul de îngrijire în spital a pacienților și va reduce considerabil cheltuielile pentru tratarea bolnavilor în condiții de spital.

Bibliografie

1. Allen E.D., *Understanding phacoemulsification, 11 principles applied to surgical practice*, Eur. J. Implant Refract. Surg., 1995; Vol. 7, p. 327-353.

2. Agarwal A., Jacob S., *Phacoemulsification*, 4th ed., 2012, p.43-50.

3. Aykan U., Bilge A. H., Karadayi K., Akin T., The effect of capsulorhexis size on development of posterior capsule opacification: small (4,5 to 5mm) versus large (6,0 to 7,0 mm), Eur. J. Ophthalmol., 2003; 13(6), p.25-26.

4. Fine H.I., *Achitecture and construction of self-sealing incision for cataract surgery*, J. Cataract Refract. Surg., 1993; 19(6), p. 797-802.

5. Guzonski M., Rochtchine E., Wang Jie Jin, *Refractive changes following cataract surgery: the Blue Mountains Eye Study*, Clinical & Experimental Ophthalmology, 2002; 30 (3), p.159-162.

6. Kara Jr. N., Sirtoli M., Santhiago M., Parede T., Espindolo R., *Phacoemulsification versus extracapsular extraction: governmental costs*, Clinics(Sao Paulo), 2010; 65(4), p. 357.

7. Kelman C.D., *The history and development of phacoemulsification*, Int. Ophthalmol. Clin., 1994; Vol. 34, No. 2, p. 1-12.

8. Leaming D.V., *Practice styles and preferences of ASCRS members: 1996 survey*, J. Cataract Refract. Surg., 1997; Vol. 23, p. 527-535.

9. Luis W. Lu, Howard Fine I., *Phacoemulsification in difficult and challenging cases*, Thieme, 1999; p.75-90.

10. Малюгин Б.Э., Тимошкина Н.Т., Лазарева Л.Ю., *Динамика астигматизма после факоэмульсификации с использованием склеро-корнеальных тоннельных разрезов различной величины*, Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии, Материалы- Екатеринбург, 1998; Ч. 2, p. 21-22.

11. Maloney W.F., Sbahiro D.R., *Universal small incision for cataract surgery*, J. Cataract Refract. Surg., 1991; Vol. 17, p. 702-705.

12. Martin K. R., Burton R. L., *The phacoemulsification learning curve: per-operative complications in the first 3000 cases of an experienced surgeon*, Eye (London, England), 2000; 14(Pt2).

13. Orloff C., Zubcov A., *Comparison of phacoemulsification and planned extracapsular extraction*, Ophthalmologica, 1997; 211(1), p. 8-12.

14. Shayak et al., *Corneal edema after phacoemulsification surgery in patients with type II diabetes mellitus*, Nepal J. Ophthalmol., 2013; 5(10), p.230-234.
15. Thevi T., Reddy S. C., Shantkumar C., *Outcome of phacoemulsification and extracapsular cataract extraction: A study in a district hospital in Malaysia*, Malays Fam Physician, 2014; 9(2), p. 41-47.
16. Tong J. T., Miller K. M., *Intraocular pressure change after sutureless phacoemulsification and foldable posterior chamber lens implantation*, Journal of cataract and refractive surgery, 1998; 24 (2), p.45-48.
17. Tsohatzoglou A., Modis L., *Comparison of divide and conquer and phaco-chop techniques during fluid-based phacoemulsification*, Eur. J. Ophthalmol., 2007; 17(3), p. 315-319.
18. Uusitalo R.J., Ruusuvaara P., Jarvinen E. et. al., *Early rehabilitation after small incision cataract surgery*, Refract. Corneal. Surg., 1993; 9(1), p. 67-70.

UNELE PARTICULARITĂȚI ALE TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS ÎN CATARACTA LEGATĂ DE VÂRSTĂ

Ion Jeru¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Valentin Gudumac² – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Efim Aramă³ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

¹ Catedra de oftalmologie,

² Laboratorul de biochimie,

³ Catedra de fiziologie a omului și biofizică,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 069524756, ion.jeru@usmf.md

Rezumat

A fost determinat nivelul activității prooxidante totale și a activității antioxidante totale în lichidul lacrimal la pacienții cu cataractă legată de vârstă incipientă. S-a studiat influența unor preparate (sen-catalina și quinax) asupra activității prooxidante totale și a activității antioxidante totale în dependența de frecvența instilațiilor. O reglare mai eficientă a acestor indici s-a depistat la administrarea quinaxului. A fost determinat și nivelul radiației (UVA și UVB) în zonele de sud și de nord ale republicii.

Cuvinte-cheie: cataracta, activitatea prooxidantă, activitatea antioxidantă

Summary. Some peculiarities of the treatment of senile cataract

The levels of total oxidant and antioxidant activity in the tear of patients with senile cataract in the early stages have been investigated. The influence of some drugs (sen-catalina and quinax) on the total oxidant and antioxidant activity has been investigated in relation to the frequency of instillations. A normalization of these indices was observed after instillation of quinax. The level of ultraviolet radiation (A and B) has been investigated in the South and North regions of Moldova.

Key words: cataract, oxidant activity, antioxidant activity

Резюме. Некоторые аспекты медикаментозного лечения больных с возрастной катарактой

Была исследована прооксидантная и антиоксидантная активность слезной жидкости у больных с начальной возрастной катарактой. Изучено влияние некоторых препаратов (сен-каталина и квинакс) на состояние прооксидантной и антиоксидантной системы в зависимости от частоты инстилляций. Эти параметры улучшились при применении квинакса. Был определен уровень ультрафиолетовой радиации (UVA и UVB) в южной и северной зонах республики.

Ключевые слова: катаракта, прооксидантная активность, антиоксидантная активность

Introducere. Deși se fac multe speculații și s-au încercat numeroase preparate și remedii terapeutice, nu se cunoaște deocamdată un tratament medicamentos eficace pentru profilaxia și terapia cataractei legate de vârstă [2, 3]. Actualmente, cu scop de profilaxie sau de stopare a cataractei legate de vârstă în fazele inițiale ale maladiei, se propun preparate cu efect antioxidant.

Material și metode. În studiul nostru pe un lot de 60 pacienți cu cataracte legate de vârstă incipientă în vârstă 60-75 de ani a fost studiat efectul antioxidant a preparatelor quinax și aevit (separat) și a combinației (quinax + aevit + ochelari cu protecție ultravioletă) (Brevet de invenție nr. 2515). Lotul de control a fost format din 55 persoane sănătoase de aceeași vârstă. 20 pacienți cu cataracte legate de vârstă incipientă

au folosit în permanență azopentacină polisulfat (quinax) (colir, 2 picături x 3 ori pe zi). 20 pacienți au folosit aevit (1 capsulă x 3 ori pe zi per os, 1 lună) și respectiv 20 pacienți au folosit quinax (2 picături x 3 ori pe zi în combinație cu aevit (1 capsulă x 3 ori per os, 1 lună) + ochelari cu protecție ultravioletă. La pacienții cu cataracte legate de vârstă incipientă a fost investigată activitatea prooxidantă totală și activitatea antioxidantă totală în lacrimă până și după inițierea tratamentului menționat după metoda Галактионова Л.П. și coaut. (1998) [3]. Totodată în studiul nostru ne-am mai trasat ca scop de a analiza gradul de influență a unor preparate anticataractogene (sen-cătălina și quinax) asupra activității prooxidante totale și activității antioxidante totale în lichidul lacrimal la pacienții cu cataracte legate de vârstă incipientă în dependență de zona geografică a Republicii Moldova (sud și nord) în corelare cu nivelul radiației ultraviolete în zonele respective. A fost determinat nivelul energiei radiației ultraviolete în localitatea Briceni (zona de nord) și localitatea Vulcănești (zona de sud) zilnic în prima decadă a lunii iulie (perioada 2001-2002) la un interval de 2 ore în următorul diapazon 8^{00} ; 10^{00} ; 12^{00} ; 14^{00} ; 16^{00} ; 18^{00} cu ajutorul unui aparat definit ca „Uvimetru”. Energia fiind exprimată în mW/sm^2 . 60 pacienți (30 pacienți din zona sudică a republicii și respectiv 30 pacienți din zona nordică) cu cataractă legată de vârstă incipientă (tipul cortical) în vârstă 55-65 ani au practicat local (în colir) sen-cătălina și quinaxul. Respectiv 15 pacienți (zona sudică) și 15 pacienți (zona nordică) au practicat local separat sen-cătălina sau quinaxul cu o frecvență de instilare de 3 ori/zi. Lotul martor a fost format din 22 persoane sănătoase de aceeași vârstă.

Rezultate și discuții. Astfel, în studiul nostru unde s-a interpretat acțiunea quinaxului, aevitului și a ochelarilor cu protecție ultravioletă am stabilit următoarele:

În lacrima lotului martor (n=55):

I. Activitatea prooxidantă totală – $56,82 \pm 1,39\%$;

II. Activitatea antioxidantă totală – $40,02 \pm 1,41\%$.

Respectiv la pacienții cu cataracte legate de vârstă incipientă (n=60) (până la administrarea tratamentului) s-a determinat următoarele:

I. Activitatea prooxidantă totală – $86,37 \pm 1,12\%$ (majorare 52%, $P < 0,001$) în raport cu controlul.

II. Activitatea antioxidantă totală – $24,20 \pm 1,18\%$ (diminuare 39,5%, $P < 0,001$) în raport cu controlul.

Ulterior la 6 luni de la folosirea azopentacinei polisulfat (quinax) la 20 pacienți cu cataracte legate de vârstă incipientă s-au determinat următoarele modificări:

I. Activitatea prooxidantă totală – $71,22 \pm 1,14\%$ (majorare cu 25,3%, $P < 0,001$) în raport cu controlul.

II. Activitatea antioxidantă totală – $32,4 \pm 1,03\%$ (diminuare cu 19%, $P < 0,001$) în raport cu controlul.

În lotul pacienților la 6 luni de la preluarea aevitului s-a determinat:

I. Activitatea prooxidantă totală – $73,26 \pm 1,07\%$ (majorare cu 29%, $P < 0,001$) în raport cu controlul.

II. Activitatea antioxidantă totală – $34,8 \pm 1,77\%$ (diminuare cu 13%, $P < 0,001$) în raport cu controlul.

E de menționat faptul că la folosirea azopentacinei polisulfat (quinax) separat și a aevitului (separat), activitatea prooxidantă totală, cât și activitatea antioxidantă totală în lacrimă nu s-au deosebit cu certitudine în loturile date.

Respectiv la pacienții (20) cu cataracte legate de vârstă incipientă cu practicarea quinaxului, aevitului și a ochelarilor cu protecție antivioletă după 6 luni s-au relevat următoarele:

I. Activitatea prooxidantă totală – $58,02 \pm 1,22\%$.

II. Activitatea antioxidantă totală – $42,04 \pm 1,55\%$.

În lotul dat de studiu, atât activitatea prooxidantă totală, cât și activitatea antioxidantă totală nu s-au deosebit cert de cele ale controlului. Aceste rezultate biochimice remarcă eficiența folosirii combinației azopentacina polisulfat (quinax) cu aevit și cu protejarea ochilor de razele ultraviolete cu ajutorul ochelarilor în comparație cu folosirea separată a quinaxului sau aevitului. Rezultatele biochimice sunt în corelare directă cu particularitățile clinice ale cataractei legate de vârstă. Prin metoda biomicroscopică (la lampa cu fantă) la pacienții care au folosit separat quinax și aevit pe parcursul a 6 luni de tratament s-a constatat o progresie în evaluarea cataractei legate de vârstă cu diminuarea acuității vizuale. La pacienții cu cataracte legate de vârstă, unde s-a folosit combinația quinax + aevit + cu protejarea globilor oculari de razele ultraviolete pe parcursul a 6 luni nu s-a constatat progresia cataractei legate de vârstă, acuitatea vizuală fiind conservată (aceeași de până la administrarea tratamentului). Maturizarea cataractei legate de vârstă la pacienții cu absența ochelarilor cu protecție antivioletă la practicarea separată a quinaxului și aevitului a parvenit în mediu după 1 an de la debutul maladiei. Respectiv maturizarea cataractei legate de vârstă în lotul pacienților cu practicarea combinației quinax + aevit + ochelari cu protecție antivioletă s-a produs în mediu după 5 ani de la inițierea cataractei.

Deci, reieșind din investigațiile biochimice și clinice la pacienții cu cataracte legate de vârstă incipientă la practicarea combinației quinax + aevit + ochelari cu protecție antivioletă se denotă un sinergism al efectului antioxidant în comparație cu practicarea separată a quinaxului și aevitului la lipsa utilizării ochelarilor de protecție contra razelor ultraviolete.

Ulterior în studiul menționat de noi nivelul energiei UVA (Briceni) fiind respectiv: $1,71 \pm 0,03$. Energia razelor UVB din zona data a fost $2,45 \pm 0,02$. În localitatea Vulcanesti au fost determinați următorii indici: $2,3 \pm 0,02$ (UVA) și respectiv $3,2 \pm 0,02$ (UVB). Nivelul activității prooxidante totale și nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal la pacienții cu cataracte legate de vârstă incipientă preconizați pentru administrarea sen-cătălinei și quinaxului e elucdat în tabel:

Nivelul activității prooxidante totale și nivelul activității antioxidante totale în lichidul lacrimal la pacienții cu cataracte legate de vârstă incipientă preconizați pentru administrarea sen-cătălinei și quinaxului

Nr.	Lotul preconizat	Activitatea prooxidantă totală (M±m,%)	Activitatea antioxidantă totală (M±m,%)
1.	Pacienții (grupa sudică) preconizați pentru practicarea sen-cătălinei (frecvența instilațiilor – 3 ori) (n=15)	87,37±1,12	24,2±1,18
2.	Pacienții (grupa sudică) preconizați pentru practicarea quinaxului (frecvența instilațiilor – 3 ori) (n=15)	86,22±1,22	23,7±1,34
3.	Pacienții (grupa nordică) preconizați pentru practicarea sen-cătălinei (frecvența instilațiilor – 3 ori) (n=15)	75,21±1,04	31,04±1,03
4.	Pacienții (grupa nordică) preconizați pentru practicarea quinaxului (frecvența instilațiilor – 3 ori) (n=15)	73,36±1,11	33,28±1,17
5.	Lotul de control (n=22)	56,82±1,39	40,02±1,41

Notă: n – numărul pacienților; M – media; m – eroarea mediei

Pacienții cu cataractă legată de vârstă incipientă, care au practicat pe parcursul a 6 luni sen-cătălina (zona sudică) cu o frecvență de instilare (3 ori) au avut un nivel al activității prooxidante totale în lichidul lacrimal de $64,77 \pm 1,62\%$. Activitatea antioxi-

danță totală fiind de $33,39 \pm 1,44\%$. Respectiv pentru pacienții din zona dată, care au practicat quinaxul cu aceeași frecvență de instilare activitatea prooxidantă totală fiind de $58,29 \pm 1,78\%$. Activitatea antioxidantă totală fiind de $35,17 \pm 1,35\%$. Pacienții cu cataractă legată de vârstă incipientă care au practicat pe parcursul a 6 luni sen-cătălina (grupa nordică) cu o frecvență de instilare de 3 ori au determinat un nivel al activității prooxidante totale în lichidul lacrimal de $61,36 \pm 1,23\%$. Activitatea antioxidantă totală fiind de $38,18 \pm 1,39\%$. Respectiv pentru pacienții din zona nordică, care au practicat quinaxul cu frecvența instilațiilor de 3 ori activitatea prooxidantă totală fiind de $57,03 \pm 1,56\%$. Activitatea antioxidantă totală în lichidul lacrimal fiind de $39,44 \pm 1,26\%$.

Un nivel mai majorat al radiației ultraviolete A și B se depistează în localitatea sudică în comparație cu zona nordică a Republicii Moldova. Astfel, nivelul energiei radiației ultraviolete UVA fiind mai majorat cu $34,5\%$ ($P < 0,001$) și respectiv nivelul radiației UVB cu $30,6\%$ ($P < 0,001$). Din tabel se elucidează că activitatea prooxidantă totală în lichidul lacrimal la pacienții cu cataractă legată de vârstă incipientă din zona sudică și nordică a Republicii Moldova este cu certitudine mai majorată în comparație cu lotul de control. Cele mai înalte valori au fost determinate pentru pacienții din zona sudică (majorare cu $53,8\%$ ($P < 0,001$)) pentru pacienții preconizați la administrarea sen-cătălinei și respectiv $51,7\%$ ($P < 0,001$) pentru pacienții preconizați pentru practicarea quinaxului. Respectiv pentru pacienții din zona nordică majorarea fiind cu $32,4\%$ ($P < 0,001$) și respectiv cu $29,1\%$ ($P < 0,001$). Din același tabel se evidențiază o diminuare a activității prooxidante totale în lichidul lacrimal în grupele respective (un nivel mai diminuat e constatat veridic pentru pacienții din zona sudică a republicii).

Astfel, pentru pacienții din zona sudică preconizați pentru sen-cătălină se denotă o diminuare cu $39,5\%$ ($P < 0,001$) și respectiv cu $40,8\%$ ($P < 0,001$) pentru pacienții preconizați pentru quinax. Pentru pacienții din zona nordică diminuarea fiind de $22,4\%$ ($P < 0,001$) și respectiv de $16,8\%$ ($P < 0,001$).

La practicarea sen-cătălinei și quinaxului (6 luni) se denotă o diminuare a activității prooxidante totale cu o majorare a activității antioxidante totale în comparație cu valorile de până la administrarea remediilor respective. La pacienții din zona sudică a republicii, diminuarea activității prooxidante totale fiind cu $25,9\%$ ($P < 0,001$) și respectiv cu $32,4\%$ ($P < 0,001$). Pentru pacienții care au practicat quinaxul activitatea prooxidantă totală nu s-a deosebit cert de cea a controlului. Majorarea activității antioxidante totale la pacienții din zona sudică fiind cu 38% ($P < 0,001$)

și respectiv cu 48% ($P < 0,001$) în comparație cu nivelul preconizat pentru instilare. La pacienții din zona nordică diminuarea activității prooxidante fiind cu 18,4% ($P < 0,001$) și respectiv cu 22,3% ($P < 0,001$) în comparație cu nivelurile stabilite de până la administrarea remediilor practicate în studiu. E de menționat faptul, că la practicarea quinaxului nivelul activității prooxidante totale nu s-a deosebit cu certitudine de cel al controlului. Nivelul activității antioxidante totale în zona nordică a republicii s-a majorat respectiv cu 23% ($P < 0,001$) și respectiv cu 18,5% ($P < 0,001$) în comparație cu nivelurile de până la administrarea sen-cătălinei și quinaxului. În ambele cazuri (la practicarea sen-cătălinei și quinaxului) nivelul activității antioxidante totale nu s-a deosebit veridic de cel al controlului.

La 6 luni după administrarea tratamentului medicamentos evaluarea cataractei legate de vârstă incipiente a fost apreciată prin metoda biomicroscopică la lampa cu fantă.

E de remarcat faptul, că în toate grupele de studiu s-a depistat o progresie a maladiei date. Progresia fiind mai minoră la pacienții, care au practicat quinaxul cu frecvența instilării de 3 ori/zi (acuitatea vizuală cu corecție fiind de 0,7-0,9). Respectiv la practicarea sen-cătălinei acuitatea vizuală fiind de 0,4-0,6 cu corecție.

Concluzii:

1. O reglare mai eficientă a activității prooxidante totale și a activității antioxidante totale în lacrimă la practicarea colirelor de sen-cătălină și quinax a fost determinată la practicarea combinației quinax+avit+ochelari de protecție antivioletă. Astfel, activitatea prooxidantă totală fiind de $58,02 \pm 1,22\%$ (controlul $56,82 \pm 1,39\%$), și respectiv activitatea an-

tioxidantă totală fiind de $42,04 \pm 1,55\%$ (controlul $40,02 \pm 1,41\%$).

2. La practicarea separată a quinaxului (3 ori) și sen-cătălinei 3 ori pe parcursul a 6 luni s-a determinat o eficiență la practicarea quinaxului. Astfel la practicarea quinaxului (zona de sud și nord) activitatea prooxidantă totală fiind de $58,29 \pm 1,78\%$ și respectiv $37,03 \pm 1,56\%$. La practicarea sen-cătălinei (zona de sud și nord) activitatea prooxidantă totală fiind de $64,77 \pm 1,62\%$ și respectiv $61,36\% \pm 1,23\%$. Activitatea antioxidantă totală în lichidul lacrimal (zona de sud și de nord) la practicarea quinaxului fiind de $35,17 \pm 1,35\%$ și respectiv $39,44 \pm 1,26\%$. La practicarea sen-cătălinei (grupa de sud și nord) nivelul activității antioxidante totale fiind de $33,39 \pm 1,4\%$ și respectiv de $38,18 \pm 1,39\%$.

3. Un nivel mai major a radiației ultraviolete (UVA și UVB) s-a depistat în zona sudică a Republicii Moldova. UVA fiind de $2,3 \pm 0,02 \text{ W/sm}^2$ și respectiv $3,2 \pm 0,02 \text{ W/sm}^2$ (UVB). În zona de nord UVA fiind de $1,73 \pm 0,03 \text{ W/sm}^2$ și de $2,45 \pm 0,02 \text{ W/sm}^2$ (UVB).

Bibliografie

1. Jeru I. *Metodă de tratament al cataractei*. Brevet de invenție MD 2510. 2004.08.31, BOPI nr. 8/2004.
2. Vaicaitiene K., Gerniauskiene L., Paunksnis A. *Vitamin E concentration and advanced cataracta in elderly lithuanians*. Cong. Europ. Soc. Ophthalmol. XII-th: Final program a abstract book./ Istanbul. 2001, p. 223.
3. Zoric L., Marcovic M. *Some parameters of oxidative stress in the cataractous lens corticonuclear block and humor aqueous*. Cong. Europ. Soc. Ophthalmol. XII-th: Final program a abstract book./ Istanbul. 2001, p. 224.
4. Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Ельчаникова С.А., Варшавский Б.Я. *Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки*. Клиническая лабораторная диагностика. М. 1998; №6, с. 10-14.

MODIFICĂRILE MORFOLOGICE LARINGIENE DATORATE BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Codruț Sarafoleanu¹ – prof. dr., prorector,
Lilia Scutelnic² – doctorand,

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, România, București,

²Catedra de otorinolaringologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 079708534, scutelnic_lilia@yahoo.com

Rezumat

Refluxul laringofaringian (LPR) devine recunoscută ca o entitate clinică cu o varietate de prezentări distincte de cele ale bolii de reflux gastroesofagian. Deteriorarea mucoasei laringiene are loc în rezultatul refluxului conținutului gastroduodenal, fie cronic sau a unui singur episod. Cele mai frecvente simptome includ disfonia, senzație de „nod în gât” hemaj și tuse cronică. Scopul: a evalua modificările laringiene cauzate de boala de reflux gastroesofagian (BRGE).

Material și metode: Studiul a inclus 120 pacienți cu laringită cronică 69 de bărbați și 51 de femei, cu o vârstă medie de $42,2 \pm 7,5$ ani, ce prezentau simptome laringiene cronice. Pacienții au fost interogați în vederea întocmirii unui chestionar standard și au fost supuși examinării laringoscopice. Rezultate: Schimbările laringiene au fost valorificate de la 0 (lipsa) la 26 (maxim) - edem aritenoid ($15,08 \pm 1,09$), edem interaritenoidian ($16,14 \pm 1,15$), edemul corzilor vocale ($15,67 \pm 1,06$), edemul benzilor ventriculare ($14,96 \pm 1,07$), edem laringian ($14,12 \pm 3,83$). Concluzii: Modificările morfologice laringiene pot sugera prezența concomitentă a BRGE la pacienții cu disfonie.

Cuvinte-cheie: boala de reflux gastroesofagian, laringita de reflux, reflux laringofaringian

Summary. Laryngeal morphological changes due to gastroesophageal reflux disease

Laryngopharyngeal reflux (LPR) is recognized as a clinical entity with a variety of presentations distinct from those of gastroesophageal reflux disease. Damage to laryngeal mucosa may be the result of reflux of gastroduodenal contents, whether chronic or as a single incident. The most common presenting symptoms of LPR include hoarseness, sore throat, throat clearing, and chronic cough. Aim: To evaluate the laryngeal alteration due to GERD. Material and methods: The study included 120 patients with reflux laryngitis, 69 males and 51 females, with a mean age of $42,2 \pm 7.5$ years, presenting for chronic laryngeal symptoms. The patients filled out a standardized questionnaire and were examined laryngoscopically. Results: Laryngeal changes were scaled 0 (absence) to 26 (maximum) – arytenoid edema ($15,08 \pm 1,09$), interarytenoid edema ($16,14 \pm 1,15$), vocal folds edema ($15,67 \pm 1,06$), ventricular bands edema ($14,96 \pm 1,07$), laryngeal edema ($14,12 \pm 0,81$). Conclusions: Laryngoscopic changes may suggest the concomitance of GERD in patients with dysphonia.

Key words: gastroesophageal reflux disease, reflux laryngitis, laryngopharyngeal reflux

Резюме. Морфологические изменения гортани вызванные гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) становится признана в качестве клинического лица с различными презентациями, отличных от тех, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Повреждение гортани слизистой оболочки может быть результатом рефлюкса gastroduodenальных содержание, будь хронических или одного инцидента. Наиболее частыми симптомами из ЛФР включают охриплость, боль в горле, горло очистки, и хронический кашель. Цель: оценить гортани изменения в связи с ГЭРБ. Материал и методы: В исследование были включены 120 пациента с рефлюкс-ларингит, 69 мужчин и 51 женщин, средний возраст $42,2 \pm 7.5$ лет, представлено в отношении хронических симптомов гортани. Пациенты заполняли стандартную анкету и исследовали ларингоскопически. Результаты: изменения гортани были расширены 0 (отсутствие) до 26 (максимум) - черпаловидный отек ($15,08 \pm 1,09$), межчерпаловидная вырезка ($16,14 \pm 1,15$), отек голосовых складок ($15,67 \pm 1,06$), отек преддверных складок ($14,96 \pm 1,07$), отек гортани ($14,12 \pm 0,81$). Выводы: Ларингоскопические изменения могут предложить сопутствование ГЭРБ у пациентов с дисфонией.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс ларингит, фаринголарингеальный рефлюкс

Introducere

Chiar dacă majoritatea otolaringologilor sunt conștienți de patologia indusă de boala de reflux gastroesofagian (BRGE), această relație devine mai intens studiată în ultimele două decenii [13, 14]. Otolaringologii au devenit extrem de precauți la efectuarea examenului clinic ORL în detectarea semnelor de reflux (edem la nivelul mucoasei aritenoidiene și zonei interaritenoidiene), chiar și atunci când se prescrie un tratament pentru laringita cronică. Conform celor mai recente studii, refluxul laringofaringian (RLF) afișează un spectru complex de semne patologice [1, 2, 3, 5].

Laringita de reflux apare ca rezultat al unui flux retrograd al conținutului gastroduodenal acid prin esofag în laringe, rezultând o arsură chimică a mucoasei laringiene.

Diagnosticul laringitei de reflux se bazează pe o combinație de simptome și semne laringiene în timpul examinării laringoscopice [4, 7, 8].

Intrarea în esofag se află în spatele aritenozilor,

în partea posterioară a laringelui, și de aceea aceste zone sunt cele mai afectate de reflux.

Laringele prezintă semne de iritație și inflamație, după cum reiese din prezența roșeții (eritem) și umflarea (edem) aritenozilor, regiunii interaritenoidiene (zona dintre aritenozii, menționat ca glota posterioară, sau, în mod incorect, ca comisura posterioară), și regiunii post-cricoidien (zona din spatele aritenozilor ce desparte laringele de gura esofagului).

În cazurile mai severe, materialul de reflux poate contacta și alte părți ale laringelui cauzând eritem și edem al pliurilor vocale, benzilor ventriculare.

Prezența edemului corzilor vocale adevărate este extrem de sugestiv pentru LPR, chiar și în lipsa eritemului laringian [6, 9, 10, 11].

Orice activitate care crește presiunea intra-abdominală poate exacerba simptomele RLF. Astfel de activități pot include ridicare de greutate, efectuarea abdomenelor, actul sexual, dansul aerobic, vorbitul în public, și cântatul și altele

Simptome legate de reflux și modificări clinice

caracteristice BRGE au fost identificate în 4 până la 10% din toți pacienții ce se prezintă la otolaringolog [11, 12, 13], și cel mai probabil, că aceste estimări nu sunt exacte, procentul acestora ar putea fi chiar mult mai mare. În ceea ce privește pacienții cu patologie laringiană, RLF este înrudit cu aceste condiții sau reprezintă un factor etiologic în aproximativ 50% din cazuri [11, 13].

Cele mai frecvente simptome și modificări locale ale laringitei de reflux sunt:

- Disfonie matinală;
- Încălzirea vocii în mai mult de 20 -30 minute;
- Halenă;
- Hemaj;
- Xerostomie;
- Limba saburală;
- „Globus faringeus”;
- Disfagie;
- Regurgități ale conținutului gastric;
- Tusă recurentă;
- Laringospasm;
- Exacerbarea astmului bronșic;
- Infecție acută a căilor respiratorii superioare la copii.

În afară de încălzirea îndelungată a vocii, profesioniștii vocali și actorii pot suferi, de asemenea, și de alte interferențe în practica lor vocală – hemaj frecvent, expectorație abundentă, în special în primele 10-20 de minute de antrenament vocal [15].

Unii autori au observat că pacienții cu laringită de reflux nu prezintă simptome legate de esofagită, așa ca dispepsie și arsuri la stomac care, de obicei, sunt absente [8, 12, 15].

Prevalența relativ scăzută a esofagitei se datorează mecanismelor proprii de protecție antiacidă ale mucoasei esofagiene din esofagul distal, și care includ următoarele:

- Peristaltismul (împingând repede acidul de pe suprafața mucoasei esofagiene);
- Structura mucoasei (tolerarea contactului intermitent cu acidul gastric);
- Capacitatea salivei de a neutraliza acidul gastric.

Cu toate acestea, laringele și faringele nu au astfel de mecanisme de protecție, astfel expunerea la acid și pepsină poate provoca modificări substanțiale la acest nivel, în timp ce esofagul nefiind afectat deloc.

Conform datelor preliminare raportate de Axford [14], mucoasa laringelui are un mecanism de apărare celulară diferit de cel de la nivelul mucoasei esofagiene și există diferențe specifice în expresia genei MUC și a anhidrazei carbonice în laringe și faringe [1, 3, 8].

În cazul în care mucoasa este afectată, fie direct, fie prin intermediul unor mecanisme secundare, schimbări la nivelul mucoasei laringelui sunt induse.

Astfel, acesta poate fi afectat în mod direct prin contactul cu mucoasa laringiană a acidului și pepsinei, ceea ce duce la leziuni ale mucoaselor. Alternativ, iritarea esofagului distal de acidul gastric poate activa un reflex mediat de nervul vag, ceea ce duce la tuse cronică și dureri de compensare, care afectează mucoasa laringelui [13,14].

Refluxul biliar poate afecta, de asemenea, laringele. În plus, potrivit unor studii recente, există o mulțime de semne de întrebare cu privire la fiziopatologia laringitei de reflux. Unii autori consideră că scăderea factorului de creștere epidermică salivară poate fi asociată cu laringita de reflux [13, 14, 15].

Scopul acestui studiu de cercetare a fost de a evalua modificările laringiene datorate bolii de reflux gastroesofagian.

Material și metode

Cazurile incluse în studiul de cercetare au fost selectate dintre pacienții Clinicii Otorinolaringologie, IMSP SCM „Sfânta Treime”. Ca material de studiu s-a folosit 120 pacienți diagnosticați cu laringită cronică care au fost divizați în 3 grupe: I grupă – pacienții cu laringită cronică de reflux; II grupă – pacienții cu laringită cronică multicausală; III grupă - pacienții cu patologie benignă laringiană. Pacienții au fost interogați în vederea întocmirii unui chestionar standard de evaluare a laringitei cronice provocate de boala de reflux gastro-esofagian. Toți pacienții au semnat acordul informat de participare în studiu, și au corespuns criteriilor de includere în studiu:

Analiza statistică

Analiza statistică a fost realizată folosind platforma SPSS 16,0, pe Windows XP Professional.

Rezultate

Studiul de cercetare efectuat a inclus 69 de bărbați și 51 de femei, cu o vârstă medie de $42,2 \pm 7,5$ ani și o mediană de vârstă 43 ani ce prezentau simptome laringiene cronice, cu vârste cuprinse între 25 și 68 ani.

Analiza modificărilor laringiene a relevat prevalența modificărilor în zona interaritenoidiană ($p < 0,001$), precum și a corzilor vocale urmată îndeaproape de schimbări la nivelul aritenozilor, benzilor ventriculare, precum și a mucoasei laringiene în general (tabelul 1).

Sensibilitate diagnostică în timpul laringoscopiei pentru alterările laringiene a fost de peste 50% pentru 8 din cele 10 semne laringian suspectate a avea loc ca urmare a acțiunii refluxului gastric.

Edemul interaritenoidian și al aritenozilor urmată de edemul și eritemul corzilor vocale au fost modificările cu cea mai mare sensibilitate (81-95%).

Tabelul 1

Modificările laringiene (fibrolaringoscopie)

Alterările laringiene	Lotul de studiu	
	Media aritmetică	Deviația standard
Edem/eritem aritenoidean	15,08	1,09
Edem/eritem interaritenoidean	16,14	1,15
Edem/eritem corzilor vocale	15,67	1,06
Edem/eritem benzilor ventriculare	14,96	1,07
Edem/eritem laringean	14,12	0,81

p<0.001

Discuții

Conform datelor studiului, modificările morfologice laringiene au fost mai frecvente la nivelul spațiului interaritenoidean și corzilor vocale ($p < 0,001$), urmate de suprafața aritenoizilor și benzilor ventriculare atât înainte, cât și după tratament. Edemul interaritenoidean și aritenoidean, urmate de edemul și eritemul corzilor vocale s-au dovedit a fi modificările cu cea mai mare sensibilitate (83-97%) [14, 15].

În ciuda numeroaselor studii privind specificitatea simptomelor de reflux, cele menționate mai sus, precum și altor date din literatură [13, 14, 15], determină inexistența datelor obiective care să susțină semnificația diferitor plângeri și modificări locale laringiene (ca urmare a testelor efectuate) în ceea ce privește diagnosticul. Această problemă a apărut în rezultatul lipsei unui consens în ceea ce privește tabloul „normal” printre grupurile de pacienți incluși în sondaj. Dezbaterile interdisciplinare (în special, otorinolaringologie și gastroenterologie), precum și chestionarele multicentrice sunt necesare pentru a determina cu exactitate sensibilitatea și specificitatea rezultatelor frecvent asociate cu reflux laringofaringean, precum și impactul RLF asupra calității vieții și stării generale de sănătate.

Concluzii:

Pacienții care prezintă simptome de laringită de reflux trebuie să fie tratați în mod multidisciplinar (otolaringolog / gastroenterolog). Diagnosticul pozitiv necesită metode moderne și precise de testare: laringoscopie flexibilă endoscopică, monitorizarea pH-ului, studiu impedanței esofagiane, endoscopie superioară gastrointestinală.

Pentru că nu există un consens cu privire la diagnostic și tratament, această condiție este adesea fie supra-diagnosticată (rezultând în aplicarea diverselor teste invazive, inutile și costisitoare, precum și aplicarea de tratamente ineficiente), sau sub-diagnosticată (rezultând în progresia simptomelor din cauza lipsei de tratament adecvat).

Bibliografie

1. Book D.T., Rhee J.S., Toohill R.J., Smith T.L. Perspectives in laryngopharyngeal reflux: an international survey. *Laryngoscope* 2002; 112: 1399-1406.
2. Lenderking W.R., Hillson E., Crawley J.A., Moore D., Berzon R., Pashos C.L. The clinical characteristics and impact of laryngopharyngeal reflux disease on health-related quality of life. *Value Health* 2003; 6: 560-565.
3. Carrau R.L., Khdir A., Crawley J.A., Hillson E.M., Davis J.K., Pashos C.L. The impact of laryngopharyngeal reflux on patient-reported quality of life. *Laryngoscope*. In press.
4. Halum S.L., Postma G.N., Johnston, Belafsky P.C., Koufman J.A. Patients with isolated laryngo-pharyngeal reflux are not obese. *Laryngoscope* 2005; 115(6): 1042-1045.
5. Koufman J.A., Amin M.R., Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 385-388.
6. Book D.T., Rhee J.S., Toohill R.J., Smith T.L. Perspective in laryngopharyngeal reflux: an international survey. *Laryngoscope* 2002; 112(8 pt 1): 1399-1406.
7. Vaezi M.F. Ear, nose, and throat manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Clin Perspect Gastroenterol* 2002; 5(6): 324-328.
8. Siupsinskiene N, Adamonis K, Toohill RJ. Quality of life in laryngopharyngeal reflux patients. *Laryngoscope* 2007; 117: 480-4.
9. Roy N., Merrill R.M., Thibeault S., Parsa R.A., Gray S.D., Smith E.M. Prevalence of voice disorders in teachers and the general population. *J Speech Lang Hear Res* 2004; 47(2): 281-293.
10. Smit C.F., van Leeuwen J.A., Mathus-Vliegen L.M. et al. Gastropharyngeal and gastroesophageal reflux in globus and hoarseness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 827-830.
11. Johnston N., Bulmer D., Gill G.A., et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 481-491.
12. Adhami T., Goldblum J.R., Richter J.E., Vaezi M.F. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(11): 2098-2106.
13. Shaker R., Bardan E., Gu C. et al. Intraparyngeal distribution of gastric acid refluxate. *Laryngoscope* 2003; 113: 1182-1191.
14. Axford S.E., Sharp N., Ross P.E. et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 1099-1108.
15. Galli J., Calo L., Agostino S. et al. Bile reflux as possible risk factor in laryngopharyngeal inflammatory and neoplastic lesions. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003; 23: 377-382.

EFICACITATEA CLINICO-IMUNOLOGICĂ A AMIGDALECTOMIEI LA COPII CU AMIGDALITĂ CRONICĂ DECOMPENSATĂ

Lucian Danilov¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Ion Ababii¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med., acad. AȘM,
Serghei Ghinda² – prof. cercet., dr. hab. șt. med.,
Mihail Maniuc¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Polina Ababii¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Svetlana Diacova¹ – conf. univ., dr. șt. med.,

¹Catedra de otolaringologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Laboratorul de imunologie și alergologie,
IMSP Institutul de ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

tel. 069276088, luciano@mail.md

Rezumat

Introducere. Metodele contemporane de tratament a diferitor forme de amigdalită cronică la copii, conservator sau chirurgical, trebuie să fie direcționate către normalizarea statutului imun general al organismului cu un efect clinic pozitiv și lipsa complicațiilor locale sau la distanță. **Scopul studiului.** Analiza eficacității tratamentului chirurgical și conservator la copiii cu amigdalită cronică decompensată prin cercetarea comparativă clinico-imunologică. **Material și metode.** S-au cercetat 60 de copii cu amigdalită cronică decompensată, care au fost împărțiți în 2 loturi: 30 pacienți tratați prin metoda chirurgicală și 30 pacienți tratați conservator. S-au efectuat următoarele investigații până și după 3 luni de la tratament: nivelele de subpopulații a limfocitelor T și B, activitatea funcțională a limfocitelor T, activitatea fagocitară a neutrofilelor, conținutul de complexe imune circulante, ASL-O, factorul reumatoid și proteina C-reactivă, activitatea hemolitică a complementului, conținutul IgA, IgG, IgM și IgE, nivelurile IL-8, IL-4, TNF- α și IL-1 β . **Rezultate.** Înlăturarea radicală a focarului infecțios în amigdalita cronică decompensată la copii acordă o acțiune complexă asupra caracterului tulburărilor reactivității rezistenței preimune și imune a organismului bolnavului, declanșând un proces mai eficace de normalizare a indicilor modificați ai acestor stări în comparație cu copiii tratați terapeutic. **Concluzii.** Amigdalectomia efectuată la timp și conform recomandărilor medicale, are un efect clinico-imunologic pozitiv și micșorează probabilitatea apariției complicațiilor din partea altor organe și sisteme.

Cuvinte-cheie: amigdalita cronică, tratament, indici imuni

Summary. The clinical and immunological efficiency of tonsillectomy in chronic decompensated tonsillitis in children

Introduction. Contemporary methods of treatment of various forms of chronic tonsillitis in children, conservative or surgical, should be directed to normalize the body's overall immune status with a positive clinical effect and no local or remote complications. **The purpose of the study.** Analysis of surgical and conservative treatment efficiency in children with decompensated chronic tonsillitis compared the clinical and immunological research. **Materials and methods.** We investigated 60 children with decompensated chronic tonsillitis who were divided into 2 groups: 30 patients treated surgically and 30 patients treated conservatively. The following investigations were carried out before and after 3 months of therapy: the levels of sub-populations of T and B lymphocytes, the functional activity of T lymphocytes, neutrophil phagocytic activity, the content of circulating immune complexes, ASL-O, rheumatoid factor, protein C reactive, complement hemolytic activity, the content of IgA, IgG, IgM, and IgE levels of IL-8, IL-4, TNF- α and IL-1 β . **Results.** Radical removing of infectious outbreak in decompensated chronic tonsillitis in children gives a complex action on preimmune and immune character disorders of reactivity resistance of patient's body, triggering a more effective process of normalization in modified indices of these conditions compared with children who received therapeutic treatment. **Conclusions.** Tonsillectomy performed on time and according to medical recommendations, has a positive immunological and clinical effect and reduces the probability of complications from other organs and systems.

Key words: chronic tonsillitis, treatment, immune indices

Резюме. Клинико-иммунологическая эффективность тонзиллэктомии у детей с хроническим декомпенсированным тонзиллитом

Введение. Современные методы лечения различных форм хронического тонзиллита у детей, консервативные или хирургические, должны быть направлены на нормализацию общего иммунного статуса организма с положительным клиническим эффектом и без локальных или отдаленных осложнений. **Цель исследования.** Анализ эффективности хирургического и консервативного лечения детей с декомпенсированным хроническим тонзиллитом на основании клинического и иммунологического исследования. **Материалы и методы.** Мы исследовали 60 детей с декомпенсированным хроническим тонзиллитом, которые были подразделены на 2

grupy: 30 bolnykh operirovannykh i 30 patsientov, poluchavshykh konservativnoye lecheniye. Issledovaniya provodilisya do i posle 3 mesyatshev lecheniya: urovni subpopulyatsiy T- i V-limfotsitov, funktsionalnuyu aktivnosty T-limfotsitov, fagotsitarnuyu aktivnosty neytrofilov, soderzhanie tsirkuliruyushykh immunnnykh kompleksov, ASL-O, revmatoidnyy faktor, C reaktivnyy belok, soderzhanie IgA, IgG, IgM i IgE, urovni IL-8, IL-4, TNF- α i IL-1 β . **Rezultaty.** Radikalnoye udalenie ochaga infektsii u detey s dekompensirovannym khronicheskom tonsillitom vyzivaet kompleksnoye vozdeystviye na kharakter immunoologicheskoy reaktivnosti organizma patsienta, chto privodit k bolee kachestvennoy normalizatsii kliniko-immunoologicheskikh indeksov v sravnenii s detymy kotorym provodilosya terapevticheskoye lecheniye. **Vyvody.** Tonsillektomiya vypolnennaya v srok i v sootvetstvii s meditsinskimi rekomendatsiyami, okazivaet polozhitelnyy klinicheskoye-immunoologicheskyy efekt i umenyaet veroyatnosty oslozhneniy so storony drugikh organov i sistem.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, лечение, иммунные показатели

Introducere

Amigdalita cronică la copii reprezintă una dintre cele mai dificile și complexe probleme ale otorinolaringologiei pediatrice. Prin consecințele sale asupra sănătății populației, amigdalita cronică nu prezintă doar o problemă medico-biologică, ci și una socială. Această patologie, ca focar de infecție, este studiată intens de către reprezentanții medicinei teoretice și clinice de diferite specialități: pediatri, imunologi, alergologi, reumatologi, nefrologi etc. [2].

Destul de frecvent apar opinii diferite ale specialiștilor în domeniu medical otorinolaringologic privind efectuarea amigdalectomiei la copii. Adepții păstrării acestui organ limfoepitelial se bazează pe datele imunologiei și imunohistochemiei contemporane, care atenționează importanța acestei amigdale – organ imunocompetent, care participă la stabilirea imunității adaptive la copii și la formarea unei relații normale între imunitatea locală și cea generală a organismului. Pe de altă parte, procesele inflamatorii prezente în țesutul limfatic amigdalian favorizează dezvoltarea complicațiilor sistemice în organism și înrăutățesc patogenia lor [3].

Alegerea între tratamentul chirurgical și cel conservator al amigdalitei cronice este prerogativa medicului clinician, care chibzuieste ce e „pentru” și ce e „contra” în tactica tratamentului acestei patologii. În urma analizei anamneșticului maladiei, examenului obiectiv și clinic, examinărilor necesare efectuate și consultațiilor ale altor specialiști medicali, otorinolaringologul stabilește forma amigdalitei cronice și decide tactica de tratament. Metoda terapiei conservatoare a amigdalelor cronice compensate la copii (funcțiile imunologice ale organismului nu sunt derulate semnificativ, procesul inflamator se localizează doar la nivelul amigdalei afectate și nu sunt prezente complicații, copilul suferă frecvent de infecții acute ale căilor respiratorii superioare și există semne obiective a inflamației cronice a amigdalelor palatine) este confirmată în majoritatea cazurilor. În caz de amigdalită cronică decompensată (deregări de reactivitate a organismului, care provoacă angini repetate și apari-

ția altor boli ale organismului - abcese periamigdalice, reumatism etc.) este indicată amigdalectomia [1]. Deseori, după stabilirea diagnosticului de amigdalită cronică decompensată la copil în urma insistenței părinților bolnavului, care din diferite motive refuză tratamentul chirurgical, se indică tratament conservator cu o evidență mai strictă a medicilor specialiști. Consecințele neefectuării la timp a amigdalectomiei pot fi nefavorabile din punct de vedere a etiopatogeniei amigdalitei cronice și posibilele complicații care pot apărea la copil.

Metodele contemporane de tratament a diferitor forme de amigdalită cronică la copii, conservator sau chirurgical, trebuie să fie direcționate către normalizarea statutului imun general al organismului cu un efect clinic pozitiv și lipsa complicațiilor locale sau la distanță.

Având în vedere cele expuse, în prezent, sunt actuale cercetările clinico-imunologice privind eficacitatea tratamentului chirurgical sau conservator al diferitor forme de amigdalită cronică la copii în catamneză. Sarcina cercetătorului constă în elaborarea criteriilor contemporane de diagnosticare și prognosticare a amigdalitei cronice la copii și de a-l ajuta pe clinician în argumentarea metodei de tratament cu scop de a preveni complicațiile bolii și a menține calitatea bună a vieții pacienților.

Scopul studiului

Analiza eficacității tratamentului chirurgical și conservator la copiii cu amigdalită cronică decompensată prin cercetarea comparată clinico-imunologică.

Material și metode

În IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica „E. Coțaga”, Clinica ORL pediatrică, copiilor care suferă de amigdalită cronică decompensată li se aplică tratament chirurgical.

În studiu au fost incluși 60 de copii cu amigdalită cronică decompensată. În funcție de metoda de tratament, pacienții au fost împărțiți în 2 loturi: 30 pacienți cu amigdalită cronică decompensată (lotul 1), care au fost tratați prin metoda chirurgicală și 30 pa-

cienți cu amigdalită cronică decompensată (lotul 2), care au refuzat sau au amânat intervenția chirurgicală pe un termen nedeterminat. Pacienții din grupa 2 s-au aflat la evidență de către medicul de familie și au făcut tratament conservator tradițional de ambulatoriu (dietă antialergică, desensibilizante, vitaminotrapie, spălarea lacunelor amigdaliene cu soluție nitrofurul 1:5000 și badijonarea amigdalelor palatine cu unguent lugol, folosirea aerosoalelor antiseptice orofaringiene). Investigațiile imunologice s-au efectuat până și după 3 luni de la tratament.

Toți copiii cu amigdalită cronică decompensată, subiecți ai studiului, au fost beneficiați de investigații complexe imunologice. Pentru determinarea activității funcționale a limfocitelor T s-a folosit reacția de transformare blastică (Ghinda S., 1982) [5]. Metoda Flow Cytometry (aparatură Partec PAS I) s-a utilizat pentru determinarea nivelurilor de subpopulații ale limfocitelor T și B (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19). Pentru determinarea celulelor fagocitate s-au utilizat indicii fagocitar și numărul fagocitar (Pavlovici S., 1998) [8]. Activitatea fagocitară a neutrofilelor s-a apreciat în testul NBT (Nitro-Blue-Tetrazolium) (B.H.Park et al., 1968) [7]. Conținutul de complexe imune circulante s-a determinat conform procedurii descrise de I.A. Grinevici și L.I. Kamenet (1986) [6] în varianta adaptată de S. Ghinda și coaut. (2008) [4]. Antistreptolizina-O, factorul reumatoid și proteina C-reactivă s-au determinat prin metoda testului de aglutinare (utilizate chituri - HumatexASO, HumatexRF, HumatexCRP), (Human, Germani). Activitatea hemolitică a complementului (CH_{50}) s-a determinat cu ajutorul procedurii propuse de L. S. Reznicova (1967) [9]. Conținutul imunoglobulinelor A, G, M s-a determinat cu ajutorul analizei imunoenzimatică pe suport solid, utilizând reactivii firmei OOO "Vector-BEST" (Rusia), conform instrucțiunilor anexate. IgE total s-a apreciat cu ajutorul analizei imunoenzimatică pe suport solid, utilizând reactivii firmei UBI (Magiwell) (USA), conform instrucțiunilor anexate. Titrul IL-8 s-a determinat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid, utilizând chiturile de reactivi ale firmei IMMUNOTECH SAS, France). Nivelurile IL-4, TNF- α , IL-1 β s-au apreciat cu ajutorul analizei imunoenzimatică pe suport solid, utilizând reactivii firmei OOO "Vector-BEST" (Rusia). Conținutul anticorpilor antinucleari (ANAcambi) s-a determinat cu ajutorul analizei imunoenzimatică pe suport solid, utilizând reactivii firmei DRG International Inc., (USA).

Structura loturilor investigaționale a demonstrat repartiția uniformă după sex și vârstă a copiilor incluși în studiu. Vârsta medie a copiilor din lotul 1 de studiu a fost 9,1 \pm 0,9 ani, în lotul 2 – 8,8 \pm 0,7 ani.

Analiza statistică a materialelor a inclus metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student, varierea alternativă ș.a. și utilitățile programului computerizat Windows 2007.

Rezultate

Conform datelor analizei imunologice, indicii leucocitari până la tratament în ambele loturi erau aproximativ aceleași. După tratament, conținutul de leucocite la copiii ambelor loturi s-a micșorat concludent, dar la copiii lotului 1 această scădere a fost mai mare (10,2 \pm 0,25 până la tratament și 8,9 \pm 0,19 după tratament) ca la copiii lotului 2 (10,1 \pm 0,25 până la tratament și - 9,4 \pm 0,22 după tratament) ($p < 0,05$). Aceleași schimbări au avut loc și în conținutul neutrofilelor segmentate după tratament la copiii lotului 1 față de lotul 2 (57,8 \pm 0,94 până la tratament și 54,4 \pm 0,77 după tratament; 59,1 \pm 0,76 până la tratament și 58,0 \pm 0,52 după tratament respectiv) ($p < 0,01$). Conținutul de neutrofile nesegmentate după tratament a scăzut în ambele loturi de copii, dar acest indice a scăzut veridic mai mult la copiii lotului 1 (0,8 \pm 0,17) comparativ cu copiii tratați terapeutic (1,3 \pm 0,16) ($p < 0,05$). La copiii lotului investigațional 1 până la tratament, sistemul reticulo-endotelial a fost reactiv, după tratament, acesta și-a normalizat nivelurile de activitate, tablou confirmat de scăderea concludentă a conținutului de monocite (până la tratament 5,6 \pm 0,29 și 5,2 \pm 0,72 după tratament, $p < 0,001$). La copiii lotului 2 de studiu în dinamica tratamentului aplicat scăderea conținutului de monocite nu s-a observat.

Analiza expresiei intoxicației tonsilogene a demonstrat că până la tratament indicii acestei stări în ambele loturi de bolnavi au fost la același nivel. Nivelurile CIC (PEG-2,5% - cu masă moleculară mare și care manifestă cea mai scăzută toxicitate și PEG-8,0% - cu greutate moleculară mică și toxicitate mai puternică) la copiii lotului investigațional 1 au descrescut veridic post tratament. La copiii lotului de studiu 2 s-a observat doar o tendință de diminuare a acestor nivele. Titrurile CIC (PEG-8,0%) au descrescut mai concludent la copiii lotului 1 de studiu ($p < 0,001$ și $t = 3,98$) comparativ cu copiii lotului 2 investigațional ($p < 0,05$ și $t = 2,21$) (Tabelul 1).

Capacitatea de fagocitare a bacteriilor înglobate, analizată după datele testului NBT, cu aceleași niveluri în ambele loturi investigate până la tratamentele aplicate, în dinamică a crescut semnificativ la copiii lotului 1 de studiu ($p < 0,001$ și $t = 3,58$), pe când la copiii lotului 2 investigațional a rămas neschimbată.

Numărul neutrofilelor capabile de fagocitoză (NF) și activitatea fagocitară a acestora (IF) aproximativ același până la tratamentele aplicate, după tratamentele aplicate s-a intensificat statistic veridic doar la copiii lotului investigațional 1. La copiii lotu-

Tabelul 1

Indicii expresiei intoxicației tonsilogene în loturile investigate până și după tratament

Indicii	Lotul 1 (tratament chirurgical)n= 30		Lotul 2 (tratament terapeutic)n= 30	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CIC (PEG-2,5%)(u.d.o)	18,5±1,55	13,1±1,59■	16,3±1,23	15,0±1,08
CIC (PEG-4,2%)(u.d.o)	33,3±1,97	27,9±3,21	35,3±2,38	33,3±1,76
CIC (PEG-8,0%)(u.d.o)	400±28,9	259±20,4■	402±27,0	327±20,2●

Notă: Diferențe statistic semnificative dintre loturile: ● – 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament.

Tabelul 2

Unii indici ai fagocitozei în loturile investigate până și după tratament

Indicii	Lotul 1 (tratament chirurgical)n= 30		Lotul 2 (tratament terapeutic)n= 30	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Testul NBT (u.c.)	0,10±0,003	0,12±0,004■	0,11±0,003	0,11±0,002●
NF (%)	72,9±1,23	79,3±0,87■	72,2±1,44	74,2±1,35●
IF (u.c.)	4,0±0,22	4,8±0,14■	3,9±0,19	4,2±0,18●

Notă: Diferențe statistic semnificative dintre loturile: ● – 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament.

lui de studiu 2 s-a observat doar o tendință de majorare a acestor indici (Tabelul 2).

Conținutul limfocitelor CD16 (killeri naturli) în dinamica tratamentului chirurgical aplicat copiilor lotului 1 de studiu au prezentat o tendință de creștere a conținutului sale, iar în lotul 2 de studiu o tendință de descreștere a acestui indice. Activitatea hemolitică totală a complementului (AHTC), care era aproximativ la fel până la tratamentele aplicate, post terapie s-a intensificat la copiii ambelor loturi de studiu, dar mai expresiv la copiii lotului 1 de studiu ($p < 0.001$ și $t = 5.1$) comparativ cu copiii lotului investigațional ($p < 0.01$ și $t = 2.7$). Anticorpilor naturali (AN) în dinamică s-au majorat în ambele loturi de studiu, însă creșterea acestui indice a fost una concludentă doar la copiii lotului 1 de studiu ($p < 0.001$ și $t = 4.2$). S-a observat scăderea mai concludentă a VSH la copiii lotului 1 ($p < 0.001$ și $t = 5.09$) comparativ cu copiii lotului 2 ($p < 0.05$ și $t = 2.61$) (Tabelul 3).

Dinamica post tratament pentru unii indici ai alergiei și reacțiilor autoimune supuși analizei comparate în loturile investigate a arătat, că conținutul eozinofilelor s-a micșorat veridic doar la copiii lotului 1 ($p < 0,01$ și $t = 3.34$). Conținutul bazofilelor nu s-a modificat. Conținutul IgE după tratament, a scăzut veri-

dic la copiii lotului 1 ($p < 0.05$ și $t = 2.05$), la copiii lotului investigațional 2 observându-se doar o tendință de descreștere a acestui indice. Indicele de imunoreglare CD-4/CD-8 în dinamica tratamentelor aplicate a fost fără modificări la copiii ambelor loturi investigate. ANAcombi în evoluția tratamentelor aplicate și-au diminuat nivelurile. Totuși, la copiii lotului de studiu 1 acest nivel a fost unul mai înalt ($p < 0.001$ și $t = 4.22$) comparativ cu acest nivel al lotului de studiu 2 ($p < 0.05$ și $t = 2.31$) (Tabelul 4).

Conținutul ASL-O până la tratamentele aplicate nu s-a deosebit veridic în ambele loturi de studiu, după acestea s-a micșorat concludent atât în lotul de studiu 1, cât și în lotul 2 investigațional. Vom menționa un grad de autenticitate mai înalt pentru valorile ASL-O înregistrate post tratament la copiii lotului de studiu 1 ($p < 0.001$ și $t = 4.44$), decât în lotul 2 de studiu ($p < 0.05$ și $t = 2.52$), în care nivelurile ASL-O au rămas și post tratament mai înalte comparativ cu lotul de studiu 1 ($p < 0.05$ și $t = 2.5$) (Tabelul 5).

Nivelurile înalte ale PCR și FR la copii până la tratament, în dinamică s-au diminuat veridic la copiii lotului de studiu 1 ($p < 0.01$ și $t = 2.95$ și $p < 0.05$ și $t = 2.47$ corespunzător), iar la copiii lotului 2 investigațional modificările înregistrate pentru acești indici nu au atins nivelul de veridicitate statistică.

Tabelul 3

Unii indici ai rezistenței preimune în loturile investigate până și după tratament

Indicii	Lotul 1 (tratament chirurgical)n= 30		Lotul 2 (tratament terapeutic)n= 30	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CD16 (%)	14,7±1,04	16,4±0,37	14,2±0,57	13,4±0,44
AHTC CH_{50}	47,7±1,03	55,5±1,14■	46,9±0,75	50,0±0,89□●
AN (ln.titrului)	1,8±0,08	2,2±0,06■	1,8±0,08	2,0±0,06●
VSH mm/oră	15,2±0,85	9,2±0,82■	15,2±0,81	12,4±0,71□●

Notă: Diferențe statistic semnificative dintre loturile: ● – 1 și 2 după la tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului 2 de studiu până și după tratament.

Tabelul 4

Unii indici ai reacțiilor alergice și autoimune în loturile investigate până și după tratament

Indicii	Lotul 1 (tratament chirurgical)n= 30		Lotul 2 (tratament terapeutic)n= 30	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Eozinofilele (%)	2,0±0,25	1,1±0,13■	1,9±0,25	1,6±0,15●
Bazofilele (%)	0,4±0,09	0,3±0,09	0,4±0,09	0,4±0,09
IgE (UI/ml)	52±13,4	21±6,65■	57±17,3	53±15,9
CD4/CD8 (u.c.)	2,1±0,07	2,1±0,03	2,0±0,04	2,0±0,05
ANAcambi (u.c.)	1,1±0,11	0,5±0,05■	1,3±0,17	0,8±0,12□●

Notă: Diferențe statistic semnificative dintre loturile: ● – 1 și 2 după la tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului 2 de studiu până și după tratament.

Tabelul 5

Titrrurile ASL-O, PCR și FR și sensibilizarea limfocitelor T la antigenele bacteriene și micobacteriene în loturile investigate până și după tratament

Indicii	Lotul 1 (tratament chirurgical)n=30		Lotul 2 (tratament terapeutic)n= 30	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
ASL-O (UI/ml)	369±41,7	141±29,9■	372±36,2	250±32,0□●
PCR (mg/dl)	3,9±0,97	0,9±0,34■	2,9±1,14	1,4±0,67
FR (UI/ml)	3,2±0,89	0,9±0,37■	1,1±0,49	0,6±0,30
TTBL-streptococ (%)	4,9±0,30	3,5±0,22■	4,6±0,28	3,9±0,29
TTBL-stafilococ (%)	3,4±0,23	2,6±0,15■	2,8±0,19	2,4±0,17
TTBL-pneumococ(%)	1,3±0,12	0,9±0,09■	0,9±0,08	0,8±0,06
TTBL-tuberculin (%)	2,9±0,16	2,2±0,13■	2,7±0,19	2,2±0,15

Notă: Diferențe statistic semnificative dintre loturile: ○ – 1 și 2 până la tratament; ● – 1 și 2 după la tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului 2 de studiu până și după tratament.

Sensibilizarea celulară specifică la antigenele bacteriene (streptococ, stafilococ, pneumococ) și micobacteriene până la tratament în ambele loturi de copii a avut niveluri aproape identice. În dinamica tratamentului aplicat sensibilizarea limfocitelor T la antigenele streptococului, stafilococului, pneumococului și micobacteriei de tuberculoză (MBT) și-a diminuat veridic nivelurile înalte doar la copiii lotului de studiu 1.

În dinamica tratamentelor aplicate, conținutul total limfocitar s-a majorat la copiii din ambele loturi investigaționale, mai pronunțată fiind la copiii lotului 1. La fel și activitatea funcțională a limfocitelor

(RTBL+PHA) a crescut mai mult după tratamentul chirurgical. Limfocitele T (CD3), după tratament, au crescut numai la copiii din lotul de studiu 1 (p<0.001 și t = 4.4). Conținutul subpopulațiilor T helperi (CD4) și T supresoare (CD8) au avut aproximativ niveluri egale în ambele loturi investigate până și după tratament.

Conținutul total al limfocitelor B (CD20) post terapie s-a micșorat veridic doar la copiii lotului de studiu 1 (p<0.01 și t = 2.84). În lotul de studiu 2, din contra, limfocitele B (CD20) au fost veridic majorate post tratament (p<0.05 și t = 2.59). Titrrurile IgG post terapie s-au micșorat autentic doar la copiii lotului 1

Tabelul 6

Indicii cantitativi și funcționali ai limfocitelor T și B în loturile investigate până și după tratament

Indicii	Lotul 1 (tratament chirurgical) n= 30		Lotul 2 (tratament terapeutic)n= 30	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Limfocite (%)	32,0±1,08	38,3±0,75■	31,4±0,71	33,6±0,64□●
TTBL+PHA (%)	62,7±0,74	67,5±0,61■	62,4±0,61	64,1±0,51□●
CD3 (%)	63,8±0,83	68,5±0,68■	64,8±1,12	66,8±1,150
CD4 (%)	41,4±1,15	41,8±0,32	41,7±0,88	42,2±0,54
CD8 (%)	20,5±0,71	20,5±0,20	21,2±0,73	22,0±0,65
CD20 (%)	11,8±0,79	9,0±0,56■	10,6±0,56	12,4±0,39□●
IgG (gr/l)	14,3±0,88	10,9±0,59■	13,8±0,75	12,3±0,45
IgA (gr/l)	1,6±0,14	1,5±0,13	1,7±0,16	1,7±0,15
IgM (gr/l)	1,4±0,11	1,1±0,07	1,3±0,08	1,4±0,06●

Notă: Diferențe statistic semnificative dintre loturile: ● – 1 și 2 după la tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului 2 de studiu până și după tratament.

de studiu ($p < 0.01$ și $t = 3.19$). IgM a avut o tendință spre creșterea nivelurilor sale în lotul de studiu 2. Drept rezultat post tratament, în lotul de studiu 2, titrurile IgM au fost mai scăzute, decât în lotul de studiu 1 ($p < 0.05$ și $t = 2.2$) (Tabelul 6).

Citokina proinflamatoare TNF- α în dinamica tratamentului și-a diminuat concludent nivelurile atât în lotul de studiu 1 ($p < 0.001$ și $t = 4.2$), cât și în lotul 2 investigațional ($p < 0.05$ și $t = 2.06$). Menționăm, că descreșterea acestui indice a fost mai accentuată în lotul 1 de studiu (Tabelul 7).

Citokina proinflamatoare IL-8 în dinamica tratamentelor aplicate, la fel și-a descreșcut titrurile în ambele loturi de studiu ($p < 0.001$ și $t = 4.15$ pentru lotul 1; $p < 0.05$ și $t = 2.3$ pentru lotul 2). În lotul 2 descreșterea a fost mai puțin accentuată. O dinamică similară și pentru citokina proinflamatoare IL-1 β , care în lotul 1 de studiu în dinamica tratamentului și-a micșorat mai accentuat titrurile comparativ cu lotul 2 de pacienți ($p < 0.01$ și $t = 2.88$; $p < 0.05$ și $t = 2.2$ respectiv). Conținutul citokinei antiinflamatoare IL-4 avut niveluri apropiate în ambele loturi de studiu. Post tratament, conținutul acestei citokine s-a majorat concludent în ambele loturi de studiu, prezentând un nivel de concludență mai înalt în lotul de studiu 1 ($p < 0.01$ și $t = 2.66$), față de lotul 2 investigațional ($p < 0.05$ și $t = 2.1$).

Discuții

În amigdalita cronică decompensată sunt prezente manifestări ale deplasării elementelor formulei leucocitare către stânga, care însă în dinamica tratamentului conservator se normalizează mai încet și respectiv, conduce la o diminuare mult mai lentă a expresiei intoxicației endogene, comparativ cu tratamentul chirurgical.

Sistemul reticulo-endotelial întrunește totalitatea fagocitelor (la care se referă atât macrofagele cât și monocitele) care asigură mecanismul de protecție a organismului de infecția microbială și eliminarea celulelor bătrâne sau anormale din fluxul sanguin. La copiii lotului 1 de studiu, acest sistem, care până la tratament a fost activat, în dinamica tratamentului chirurgical aplicat și-a normalizat activitatea, tablou

confirmat prin descreșterea concludentă a conținutului de monocite. La copiii lotului 2 de studiu în dinamica tratamentului aplicat scăderea conținutului de monocite nu s-a observat. În urma analizei expresiei intoxicației tonsilogene la copiii ambelor loturi s-a depistat, că complexe imune circulante, care sunt eliminate din organism prin activitatea fagocitară a macrofagelor, monocitelor și neutrofilelor, se modifică la fel mai lent după tratamentul terapeutic. Prin urmare, înlăturarea focarului infecțios prin metoda chirurgicală, în caz de amigdalită cronică decompensată, asigură o scădere mult mai eficientă a intoxicației tonsilogene, comparativ cu metoda tradițională terapeutică de tratament.

Creșterea tuturor celor trei indici ai capacității de fagocitare (testul NBT, numărul fagocitar și indicele fagocitar) în dinamica tratamentului chirurgical explică cauza eliminării mai rapide a complexelor imune circulante din organismul copiilor cu amigdalită cronică decompensată.

Urmare a tratamentului chirurgical, indici ai rezistenței preumune precum conținutul limfocitelor CD16, anticorpii normali, activitate hemolitică totală a complementului și VSH sunt supuși unui proces mai eficace de normalizare ale nivelurilor sale modificate.

Metoda de înlăturare radicală pe cale chirurgicală a focarului infecțios, comparativ cu metoda terapeutică de tratament a amigdalitei cronice decompensate, asigură o descreștere mai accentuată a nivelurilor înalte ale indicilor reacțiilor alergice și autoimune (eozinofilele, IgE, ANAcombi), precum și o acțiune desensibilizantă mai eficientă asupra indicilor sensibilizării celulare specifice la antigenele streptococului, stafilococului, pneumococului și MBT, diminuând nivelurile lor înalte. Dinamica clinico-imunologică pozitivă la pacienții lotului 1 după 3 luni postoperator este confirmată prin scăderea vădită atât a anticorpilor specifici, cât și a manifestărilor autoimune - micșorarea indicilor ASL-O și ANAcombi.

Indicarea metodei de înlăturare radicală pe cale chirurgicală a focarului infecțios copiilor cu amigdalită cronică decompensată, comparativ cu prescrierea medicației terapeutice standard conduce la o evoluție

Tabelul 7

Unele componente ale rețelei citokinice în loturile investigate până și după tratament

Indicii	Lotul 1 (tratament chirurgical) n= 30		Lotul 2 (tratament terapeutic)n= 30	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
TNF- α (pg/ml)	2,7 \pm 0,33	1,2 \pm 0,16■	2,5 \pm 0,29	1,7 \pm 0,27□
IL-8 (pg/ml)	217 \pm 34,7	66 \pm 11,3■	201 \pm 30,8	116 \pm 20,0□●
IL-1 β (ng/ml)	165 \pm 28,1	73 \pm 14,8■	138 \pm 19,0	80 \pm 17,3□
IL-4 (pg/ml)	21,6 \pm 2,86	45,3 \pm 8,51■	27,6 \pm 6,08	46,1 \pm 7,24□

Notă: Diferențe statistic semnificative dintre loturile: ● – 1 și 2 după la tratamentul; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului 2 de studiu până și după tratament.

clinică favorabilă și la normalizarea mult mai accentuată a indicilor modificați ai limfocitelor T (creșterea conținutului total al limfocitelor, conținutului și activității funcționale a limfocitelor T) și limfocitelor B (descreșterea conținutului total al limfocitelor, limfocitelor B și a titrurilor IgM și IgG).

Amigdalectomia, la copiii cu amigdalită cronică decompensată, contribuie la ameliorarea profilului citokinic al acestora, diminuând efectiv nivelurile citokinelor proinflamatoare (TNF- α , IL-8, IL-1 β) și majorând cele ale citokinelor antiinflamatoare (IL-4).

Concluzii:

Înlăturarea radicală a focarului infecțios în amigdalita cronică decompensată la copii acordă o acțiune complexă asupra caracterului tulburărilor reactivității rezistenței preimune și imune a organismului bolnavului, declanșând un proces mai eficace de normalizare a indicilor modificați ai acestor stări. Metoda terapeutică de tratament s-a demonstrat a fi mai puțin eficientă în asigurarea normalizării indicilor modificați ai reactivității imune și rezistenței preimune la acești copii. Amigdalectomia efectuată la timp și conform recomandărilor medicale, are un efect clinico-imunologic pozitiv și micșorează probabilitatea apariției complicațiilor din partea altor organe și sisteme.

Bibliografie

1. Ababii I., Maniuc M., Danilov L., Maximenco E. Tonsilita cronică la copil. Protocol Clinic Național. Chișinău, 2008; 5 – 22.
2. Danilov L. Amigdalita cronică la copii. Monografie. Chișinău, 2014, p. 5-6.
3. Danilov L., Ghinda S., Ababii I., Nacu V., Maniuc M. Importanța imunostimulării locale în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice la copii. Curierul Medical, 2014; 6 (57), p. 7-13.
4. Ghinda S., Sofronie S., Chiroșca V. Metoda concomitentă de determinare a CIC cu masa moleculară joasă, medie și înaltă. Certificat de inovator N. 46, înregistrat la IMSP institutul de Ftiziopneumologie „Ch. Draganiuc” la data de 12.05.2008.
5. Ginda S. Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфо-цитов. Лабораторное дело, 1982; (8), p. 23-25.
6. Grinevich J.U., Kamenec L. Основы клинической иммунологии опухолей. Киев: Здоровья, 1986, p.158.
7. Park B.H. et al. Infection and Nitroblue-tetrazolium Reduction by Neutrophils // The Lancet, vol 11, 1968, N 7567, p. 532-534.
8. Pavlovich S. Основы иммунологии. Минск:Высшая школа, 1998; p. 114.
9. Reznikova L. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях. Москва: Медицина, 1967; p. 272.

OPTIMIZAREA MANAGEMENTULUI OTITEI MEDII RECIDIVANTE LA COPII

Svetlana Diacova – conf. univ., dr. șt. med.,
 Ion Ababii – prof. univ., dr. hab. șt. med., acad. AȘM,
 Mihail Maniuc – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
 Lucian Danilov – conf. univ., dr. șt. med.,
 Polina Ababii – conf. univ., dr. șt. med.,

Catedra de otolaringologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
 tel. 022 725200, svetdiac@yahoo.com

Rezumat

Introducere. Otita medie recidivantă (OMR) provoacă scădere de auz și cronicizare inflamației urechii medii cu riscul dezvoltării colesteatomului și complicații intracraniene grave. **Scopul.** Optimizarea tratamentului otitei medii recidivante pe baza analizei eficacității diferitor scheme de tratament. **Material și Metodă.** Copiii de vârstă între 1 și 7 ani din diferite grupuri de sănătate au fost supuși monitoringului pentru depistarea procesului inflamator în urechea medie și analizarea evoluției otitei medii. Cazuri de OMR au fost tratate prin diferite aborduri metodologice, incluzând metode tradiționale, metode contemporane și modificarea proprie de metode contemporane. Eficacitatea modalităților de tratament a fost apreciată prin analiza dinamicii auzului, scorului deteriorării stării generale și scorului deteriorării a calității vieții. **Rezultate.** Cea mai eficientă modalitate de tratament al OMR la copii a fost miringotomia cu inserția tubului timpanostomic în combinație cu adenotomie. Aplicarea metodei modificate a timpanostomiei a îmbunătățit semnificativ rezultatele tratamentului. **Concluzii.** Tratamentul complex adecvat care include miringotomia modificată cu inserția tubului timpanostomic în combinație cu adenotomie este recomandat pentru îmbunătățirea auzului, calității vieții și a stării generale la copiii cu OM. Timpanostomia în modificare propusă este eficientă și inofensivă.

Cuvinte-cheie: otita medie recidivantă, management, screening, timpanostomie

Summary. Optimization of recurrent otitis media management in children

Introduction. Recurrent otitis media (ROM) provokes hearing loss and chronicity, leads to cholesteatoma and intracranial complications. **Aim:** to elaborate a system of management of ROM in children and to analyze its effectiveness. **Subjects and Methods.** Children at the age between 1 and 7 years from different groups of health were monitored for early detection of OM. Cases of ROM were treated by different methodological approaches. The effectiveness of different treatment modalities was assessed by hearing dynamics, general health deterioration scores and quality of life deterioration scores. **Results.** The most effective treatment modality for ROM in children was myringotomy with tympanostomy tube insertion in combination with adenoidectomy. Application of modified method of tympanostomy significantly improved the results of treatment. **Conclusions.** Comprehensive treatment which includes modified myringotomy with tympanostomy tube insertion in combination with adenoidectomy is recommended for improvement of hearing, quality of life and general health of children with recurrent otitis media. Tympanostomy in proposed modification is effective and safe.

Key words: otitis media, management, screening, tympanostomy

Резюме. Оптимизация менеджмента рецидивирующего среднего отита у детей

Введение. Рецидивирующий средний отит (PCO) вызывает снижение слуха, способствует развитию холестеатомы и внутричерепных осложнений. **Цель.** Разработать систему менеджмента PCO у детей и проанализировать ее эффективность. **Материал и Методы.** Дети в возрасте от 1 до 7 лет из различных групп здоровья были включены в мониторинг для раннего выявления среднего отита (CO). Дети с PCO получили различное лечение в соответствии с различными существующими подходами, включая традиционные методы, современные методы и собственную модификацию современных методов. Эффективность различных методов изучалась методом оценки динамики слуха, нарушений общего состояния и нарушений качества жизни. **Результаты.** Наиболее эффективный подход в лечении PCO у детей включает миринготомию с введением тимпаностомической трубки в комбинации с аденотомией. Применение тимпаностомии в собственной модификации существенно улучшает результаты лечения. **Заключение.** Современное лечение, включающее модифицированную миринготомию с введением тимпаностомы в комбинации с аденотомией рекомендуется для улучшения слуха, качества жизни и общего здоровья детей с рецидивирующим средним отитом. Тимпаностомия в предложенной модификации является более эффективной и безопасной.

Ключевые слова: рецидивирующий средний отит, менеджмент, скрининг, тимпаностомия

Introducere

Otita medie (OM) constituie una din cele mai răspândite afecțiuni în copilăria mică cu excepția infecției virale a căilor respiratorii. Majoritatea copiilor (până la 90%) suferă de otită medie (OM) cel puțin odată în viață. Otorinolaringologia Pediatria contemporană definește 2 entități nozologice principale ale OM la copii: otita medie exudativă (OME) și otita medie acută (OMA) [1, 2, 3].

Semnele caracteristice ale acestei patologii - scăderea de auz, înfundarea urechii, otalgia la copilul mic se manifestă prin dereglări de atenție, neliniște în timpul nopții, uneori prin semne neurologice; numai în 30% boala se manifestă prin dureri clasice auriculare. OM care recidivează 3 ori sau mai mult pe parcursul 6 luni sau 4 ori pe parcursul 12 luni se diagnostică ca formă recidivantă (OMR). OM acută (OMA) este un proces evident infecțios a urechii medii cu debut acut. Semnele OMA, care se dezvoltă pe fundal de boli somatice sunt mascate de semne ale patologiei organelor interne [4, 6, 7]. Recidivarea OMA predispune către cronicizarea procesului purulent și formarea exsudatului persistent în cavitatea timpanică.

Scăderea de auz la copilul mic pe o perioadă de câteva luni provoacă retard psihoemoțional și retardul vorbirii. Persistența sau recidivarea exudației în

cavitatea timpanică provoacă schimbări în mucoasă, care stau la baza cronicizării procesului și invalidității copilului. Această formă de OM se diagnostică în majoritatea cazurilor, în stadii avansate, când schimbările în cavitatea timpanică sunt ireversibile [2].

Diagnosticul corect și precoce al OM este important pentru tratamentul adecvat și prevenirea evoluției OM în forme recidivante și cronice.

Sistemul de management al OM în Europa de Vest și SUA include screening-ul auzului în instituții școlare și preșcolare și managementul diferențiat al OMA, OMR și OME. [2, 3, 4, 5, 6] Până în prezent în republică nu este pus la punct sistemul de screening al auzului în instituțiile preșcolare, astfel încât mai mult de 60 la sută din pacienți se diagnostică întâmplător în timpul examenului profilactic. Diagnosticul tardiv al acestei patologii face ca în majoritatea cazurilor afecțiunea să fie depistată în stadii avansate, atunci când otita medie evoluează în forme cronice.

Tratamentul OM se află încontinuu în centrul atenției medicilor otorinolaringologi și pediatri. Diferite scheme și algoritme de tratament, care sunt reflectate în Protocoalele naționale, publicate în ultimii ani în SUA, Japonia, Italia și alte țări, demonstrează că problema este actuală și necesită o abordare complexă [3, 4, 5, 6, 7].

Eficacitatea tratamentului se evaluează în con-

textul dinamicii funcției organului, stării sănătății generale și calității vieții pacientului înainte și după tratamentul efectuat [7, 8, 9, 10]. Timpanostomia, sau miringotomia cu inserția tubului timpanostomic este cea mai frecventă operație din lume. Aceasta intervenție se utilizează pentru tratamentul chirurgical al otitelor medii recidivante, exsudative și adezive la copii [8, 9, 10, 11].

Timpanostomia are riscul dezvoltării complicațiilor în 11–56% din cazuri. Printre complicațiile timpanostomiei se descriu: otoreea (precoce și tardivă), formarea granulațiilor, colesteatomei, perforația permanentă și pungile de retracție [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Scopul lucrării

Scopul lucrării este optimizarea tratamentului otitei medii recidivante pe baza analizei eficacității diferitor scheme de tratament.

Material și metodă

Pe parcursul a 5 ani copiii în vârstă de 1–7 ani fără patologie auriculară cunoscută au fost acceptați pentru screening-ul și divizați în 3 Loturi: Lotul R care conține copii cu patologie respiratorie, Lotul G - copii cu patologie gastrointestinală și Lotul S - de control, a inclus copii sănătoși.

Metodele de examinare, realizate în studiu: I. Metodele de screening: Screening-impedansmetria și Screening-otoscopia. II. Metodele examenului clinic: Examenul clinic ORL general, Otomicroscopia, Impedansmetria, Examenul audiologic.

Toți copiii diagnosticați cu OME cronică au primit tratamentul medicamentos necesar. Lipsa efectului după tratamentul medicamentos a fost o condiție pentru includerea în grupul de bază.

Metodele de tratament, realizate în studiu: fizioterapie, adenotomia, miringotomia, timpanostomia și timpanostomia modificată. Copiii cu OMR și OMEC și lipsa efectului pozitiv după tratament medicamentos au fost repartizate în 3 loturi de tratament. Lotul 1 au primit tratament după schema tradițională (fizioterapie, adenotomia). Lotul 2 au primit tratament corespunzător protocoalelor contemporane, care prevăd efectuarea timpanostomiei și adenotomie. Lotul 3 de studiu au suportat tratamentul după schema proprie, care include timpanostomia modificată (invenția 674, BOPI 2013, Nr 9) și adenotomia.

Rezultatele tratamentului au fost analizate după 3 criterii: dinamica auzului copilului înainte și după tratament, dinamica indexului de sănătate generală a copilului înainte și după tratament, dinamica indexului de deteriorarea calității vieții copilului înainte și după tratament. Dinamica auzului a fost analizată de 4 ori: înainte de tratament, după o lună, după 3, 6 luni și după 12 luni de la începutul tratamentului. Indexul de deteriorare a sănătății generale (ISG) a fost apreciat înainte de tratament și la 12 luni după tratament pe baza a 3 indici: cazuri de îmbolnăvire pe parcursul a 12 luni, media zilelor de îmbolnăvire pe parcursul a 12 luni, cazuri de antibioterapie. Indicii au fost prelucrați corespunzător codării [8, 9, 10]. Indexul de deteriorare a calității vieții (ICV) a fost apreciat pe baza a 6 indicatori: Suferința fizică, Scăderea de auz percepută de părinți, Dereglări de vorbire, Stres emoțional, Limitări în activitate, Alte acuze ale părinților [8, 9]. Pentru primirea acestor indici a fost elaborat un Chestionar pentru aprecierea calității vieții, care are o serie de răspunsuri în limitele 1-7. Acest chestionar a fost propus să fie completat de părinții copilului înainte de tratament și la 12 luni după începutul tratamentului. Toți copiii au fost supuși supravegherii postoperatorii cu efectuarea otomicroscopiei, audiometriei tonale sau comportamentale, în funcție de vârsta copilului. Examinările aveau o periodicitate de o dată la 3 luni.

Tubele timpanostomice au fost înlăturate la 12-18 luni cu anestezie generală. În urma inspecției mucoasei cavității timpanice, s-au înregistrat schimbări ale țesutului, care prezintă un factor prognostic.

Rezultate

1. Rezultatele monitoringului.

Majoritatea copiilor din Lotul R și Lotul G au avut semne de patologie auriculară pe parcursul anului, 89% și 69% corespunzător (Tabelul 1), fapt ce diferă statistic semnificativ ($P < 0.01$) de aceiași indicator la copiii din Lotul S, unde numai la 31% a fost depistată patologia. OME a fost depistată la 66% de copii din Lotul R, la 46% de copii din Lotul G, ceea ce diferă semnificativ de indicii copiilor din Lotul S – 22% ($P < 0.02$). OMR a fost diagnosticată la 12% de copii din lotul R, 18% de copii din lotul G și 1% de copii din lotul S. Tendința spre cronicizare OME a fost constatată la 46% de copii din Lotul R și 30% de

Tabelul 1

Rezultatele monitoringului urechii medii la copii pe parcursul a 12 luni

Loturile de copii	Formele de otită medie			
	OMA	OMR	OME	OMEC
Lotul R – 100	23	12	66	46
Lotul G – 100	23	18	46	30
Lotul S – 100	9	1	22	12

copii din Lotul G, valori ce diferă statistic semnificativ și la 12% de copiii din Lotul S.

2. Eficacitatea tratamentului.

Copiii cu recidivarea semnelor de OM de 3 ori pe parcursul 6 luni sau cu persistența semnelor pe parcursul 6 luni și lipsa efectului după tratamentul medicamentos intensiv au fost incluși în grupul de studiu al eficacității tratamentului pentru otită medie recidivantă și cronică.

Noi am analizat rezultatele aplicării diferitor metode de tratament OME și OMEC ce au inclus metode tradiționale și contemporane – tratamentul medicamentos, adenotomia, tratamentul fizioterapeutic, miringotomia și timpanostomia sau combinațiile lor (Figura 1).

Tratamentul tradițional (Lotul 1) a influențat pozitiv auzul copiilor. Dar acest efect a fost instabil și temporar, cu dinamica undulată a rezultatelor audiometriei pe parcursul 12 luni. Schema contemporană de tratament (Lotul 2) a îmbunătățit considerabil auzul copiilor. Dar eficacitatea maximală și stabilă a fost înregistrată în Lotul 3 de pacienți, la care a fost efectuat tratamentul complex – timpanostomia modificată cu adenotomia.

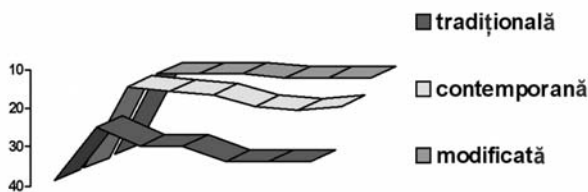


Figura 1. Dinamica auzului după diferite metode de tratament pe parcursul 12 luni

Îmbunătățirea Indexului sănătății generale (ISG) și Indexului calității vieții (ICV) (Figura 2) a fost maximală și stabilă în Lotul 3.

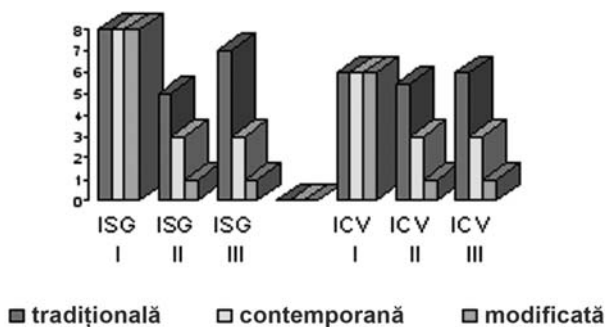


Figura 2. Dinamica Indexului sănătății generale (ISG) și Indexului calității vieții (ICV) la copii înainte, peste 6 luni (II) și peste 12 luni (III) după tratamentul

Datele obținute corespund cu rezultatele altor cercetători [1, 6].

Eficacitatea metodelor tradiționale în contextul durabilității rezultatelor în caz de OMR și OMEC este relativ joasă. Tratamentul medicamentos a fost efectiv în aproximativ două treimi din cazuri. Menționăm, că prin aceasta metodă am exclus din grupul de studiu cazurile cu OME simplă sau OME, forma seroasă, care au fost ameliorate cu ajutorul tratamentului complex medicamentos, cu efect pozitiv și stabil.

Aplicarea metodei de timpanostomie modificată a ameliorat semnificativ tratamentul în caz de proces exsudativ cronic și prezența exsudatului vâscos "gelatinos" în regiunea mastoidică a cavității timpanice.

3. Principiile managementului OM la copii. În baza analizei rezultatelor căpătate au fost elaborate principiile managementului OM cronice:

1. screeningul OM

a. Grupele de risc de dezvoltare a OM recidivante și cronice

i. Copiii de vârstă 1–7 ani cu patologie somatică recidivantă și cronică, cu dereglări de vorbire și comunicare

b. Metodele de screening

i. Otoscopie pneumatică și impedansmetrie

2. tratamentul

a. "așteptare și supraveghere" – 3 luni după diagnosticare a OM

b. tratamentul medicamentos al bolilor concomitente (sinusită, adenoidită, bronșită etc.)

i. ajută în diferențierea dintre formele relativ acute și cronice

c. tratamentul fizioterapeutic nu are efect pozitiv semnificativ stabil în caz de OM recidivantă și cronică

d. adenotomia separată nu are efect pozitiv semnificativ stabil în caz de OM recidivantă și cronică

e. miringotomia fără inserție tubului timpanostomic are limitări în caz de OM recidivantă și cronică

f. timpanostomia concomitent cu adenotomia are eficacitatea cea mai înaltă, se efectuează după 6 luni de persistența exsudatului în urechea medie, sau recidivarea OM 3 ori pe parcursul 6 luni sau 4 ori pe parcursul anului.

g. în caz de OM recidivantă și cronică cu exsudat vâscos se recomandă timpanostomia modificată.

3. supravegherea pacienților include otoscopia optică și audiometria pe parcursul a minimum un an după tratamentul efectuat și impedansmetria după închidere perforației timpanului.

Concluzii:

Prevalența otitei medii la copiii cu patologie somatică recidivantă și cronică este înaltă. Complexă datelor anamnestice, otoscopice și ale timpanometriei este necesară pentru diagnosticul și diagnosticul diferențial al diferitor forme de otită medie. Copiii sub 7

ani cu patologii somatică recidivantă și cronică necesită evaluare otorinolaringologică și control audiologic minimum o dată la 6 luni.

Tratamentul complex, care include miringotomia cu introducerea tubului timpanostomic, este recomandat pentru prevenirea scăderii de auz, îmbunătățirea stării generale și calității vieții copilului cu otită medie exsudativă cronică.

Majoritatea complicațiilor timpanostomiei sunt condiționate de schimbările patologice produse în urechea medie afectată, legate de natura otitelor medii exsudative și recidivante. Timpanostomia modificată este o metodă efektivă și sigură în tratamentul otitelor medii cu exsudat vâcos.

Bibliografie

- Arguedas A., Kvaerner K., Liese J. Otitis media across nine countries: Disease burden and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, V. 74, p. 1419-1424.
- Bluestone Ch., Klein J. Otitis media in infants and children. *PMPH-USA*, 2007 - 462 p.
- Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media (AOM) in children in Japan - Subcommittee of Clinical Practice Guideline for Diagnosis and Management of Acute Otitis Media in Children. *Auris Nasus Larynx*, 2012, V. 39, p. 1-8.
- Meyer A., Webb K., Davey C., Daly K. Tympanometry of a diverse group of preschool aged children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2006, V. 70, p. 1523 - 1527.
- Shaikh N., Hoberman A., Rockette H., Kurs-Lasky M. Development of an Algorithm for the Diagnosis of Otitis Media. *Academic Pediatrics*, 2012; p. 1-5.
- Robb P., Williamson I. Otitis media with effusion in children: current management. *Review Article. Paediatrics and Child Health*, 2012, V. 22, Iss 1, P. 9-12.
- Grevers G. Challenges in reducing the burden of otitis media disease: An ENT perspective on improving management and prospects for prevention. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, P. 572-577.
- Lee J., Witsell D., Dolor R., Stinnett S, Hannley M. Quality of life of patients with otitis media and caregivers: a multicenter study. *Laryngoscope*, 2006, V. 116, P. 1798-1804.
- Dubé E., De Wals Ph., Ouakki M. Quality of life of children and their caregivers during an AOM episode: development and use of a telephone questionnaire. *Health and Quality of Life Outcomes* 2010, B:75.
- Lous J., Ryborg C., Thomsen J.A. A systematic review of the effect of tympanostomy tubes in children with recurrent acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, V. 75, Iss9, 2011, P. 1058-1061.
- Cheng J., Javia L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pediatric tympanostomy tube otorrhea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, V. 76, Iss 12, 2012, P. 1795-1798.
- Diacova S., Ababii I. Our experience in diagnosis, treatment and follow up of otitis media with effusions in infancy. 6th International Conference on Physiology and Pathology of Hearing, September 14-16, 1999, Mikolajki, Poland. Abstracts. P. 125 - 126.
- Diacova S., McDonald T., Beatty Ch., Wei J. Ear drops in preventing otorrhea associated with tympanostomy tubes insertion in children. 4th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery. May 13 - 18, 2000. ICC Berlin, Germany. Abstracts. P. 56.
- Diacova S., McDonald Th. A comparison of outcomes following tympanostomy tube placement or conservative measures for management of otitis media with effusion. *Ear Nose Throat J*. 2007;86 (9):552-4.
- Moon I., Kwon M., Park C., Lee J., Kim J., Hwang C., Chung M. When should retained Paparella type I tympanostomy tubes be removed in asymptomatic children? *Auris Nasus Larynx*, V. 40, Iss 2, 2013, P. 150-153.
- Rosenfeld R., Jang D., Tarashansky K. Tympanostomy tube outcomes in children at-risk and not at-risk for developmental delays. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, V. 75, Iss 2, 2011, P. 190-195.
- Patel N., Sherman E., Antonelli P. Effect of tympanostomy tube surface on occlusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, V. 76, Iss 7, 2012, P. 960-962.

TRATAMENTUL ENDOSCOPIC AL STRICTURILOR DE URETRĂ LA BĂRBAȚI

Vitalii Ghicavii – conf. univ., dr. șt. med.,

Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel., 079469515, vghicavii@yahoo.com

Rezumat

Eficiența înaltă a intervențiilor endoscopice la uretră a permis să fie extinse indicațiile pentru aplicarea lor. Ca rezultat pot apărea diferite complicații cu caracter tehnic sau clinic tipurile cărora, cauzele apariției lor, metodele de diagnostic și procedeele de tratament trebuie studiate. În studiu au fost investigate 428 intervenții endoscopice efectuate la 373 de pacienți cu strictură de uretră. În 25,5% cazuri stricturile au apărut secundar după intervenții deschise (34 pacienți) și endoscopice (61 pacienți) iar în 74,5% stricturile erau „primare”. Din cele 428 intervenții efectuate, în 386 de cazuri

(90,1%) a fost executată uretrotomia „cu cuțitul rece”, în 25 (5,8%) cazuri – uretrotomia OTIS și în 12 (2,8%) – dilatarea mecanică. În 5 (1,27%) cazuri intervenția a fost suplimentată cu rezecția transuretrală a țesuturilor cicatriceale. Un rezultat satisfăcător al tratamentului endoscopic al stricturii uretrei a fost înregistrat la 361 (96,7%) pacienți și unul nesatisfăcător – la 12 (3,2%) pacienți. Complicațiile intraoperatorii ca formarea de „cale falsă” și perforarea uretrei s-au înregistrat respectiv la 32 (8,6%) și 29 (7,8%) pacienți. Dintre 32 (8,6%) cazuri de formare de „cale falsă” și 29 (7,8%) cazuri de perforare a uretrei, în 23 (37,7%) cazuri s-a înregistrat o recidivă a stricturii. Rezultatele bune ale uretrotomiei primare confirmă o eficacitate de 89,9%, iar eficacitatea sumară a intervenției date constituie 96,7%. Complicația intraoperatorie cea mai frecventă este formarea de „cale falsă” și perforare uretrei - întâlnită la 61 pacienți (16,3%). Incidența totală a altor complicații intraoperatorii nu depășește 3,7%.

Cuvinte-cheie: endoscopie, calitatea vieții, uretrotomie, strictura uretrei, perforația uretrei

Summary. Endoscopic treatment of stricture of male urethra

High efficiency of endoscopic interventions for urethra allowed to extend the indications for their application. As a result, various technical or clinical types of complications can occur, therefore, causes of their occurrence, diagnostic methods and treatment processes must be studied. The study investigated 428 endoscopic interventions performed for 373 patients with stricture of the urethra. In 25.5% of cases have developed strictures after open intervention (34 patients), endoscopic interventions (61 patients) and 74.5% were “primary” strictures. From the 428 endoscopic interventions performed in 386 cases (90.1%) was made “cold knife” urethrotomy in 25 (5.8%) cases - OTIS urethrotomy and in 12 (2.8%) mechanical dilatations. In 5 (1.27%) cases intervention was supplemented with transurethral resection of scar tissue. A satisfactory outcome of endoscopic treatment of urethral strictures was recorded in 361 (96.7%) cases and unsatisfactory - 12 (3.2%) patients. Intraoperative complications as the formation of “false path” and urethral perforation occurred respectively in 32 (8.6%) and 29 (7.8%) patients. From the 32 (8.6%) cases training “false path” and 29 (7.8%) cases of perforation of the urethra in 23 (37.7%) cases there were a recurrence of the strictures. Positive results confirm the effectiveness of primary urethrotomy in 89.9% but total intervention efficacy data is 96.7%. Most frequent intraoperative complications is formation of “false path” and urethral perforation - seen in 61 patients (16.3%). The overall incidence of other intraoperative complications is not exceed 3.7%.

Key words: endoscopy, quality of life, urethrotomy, urethral stricture, urethral perforation

Резюме. Эндоскопическое лечение стриктуры уретры у мужчин

Высокая эффективность эндоскопических вмешательств на уретре, позволило расширить показания для эндо урологических операций, хотя они, могут сопровождаться и различными типами осложнений, причины которых, методы диагностики и лечения должны быть хорошо изучены. Были исследованы 428 эндоскопических вмешательств, выполненные 373 пациентам со стриктурой уретры. В 25,5% случаев стриктуры появились после открытой интервенции (34 пациент) и эндоскопических операций (61 пациент) а в 74,5% стриктура были «первичными». Из 428 операций в 386 случаях (90,1%) была сделана уретротомия «холодным ножом» в 25 (5,8%) случаях – уретротомия OTIS и в 12 (2,8%) механическое расширение. В 5 (1,27%) случаях вмешательство дополнялось трансуретральной резекцией рубцовой ткани. Удовлетворительный результат эндоскопического лечения уретры был отмечен в 361 (96,7%) случае и неудовлетворительный – 12 (3,2%) случаях. Интраоперационные осложнения, как формирование «ложного пути» и перфорации уретры появились, соответственно в 32 (8,6%) и 29 (7,8%) случаях, а в 23 (37,7%) случаях были выявлены рецидивы стриктуры. Положительные результаты подтверждают эффективность первичной уретротомии в 89,9%, тотальная эффективность вмешательства составляет 96,7%. Наиболее частым осложнением является формирование «ложного пути» и перфорация уретры которые встречаются в 61 (16,4%) случаях. Общая частота других осложнений не превышает 3,7%.

Ключевые слова: эндоскопия, качество жизни, уретротомия, уретра, перфорация уретры

Introducere. Evoluția rapidă a endourologiei a permis utilizarea modalităților endoscopice transuretrale în diagnosticul și tratamentul majorității maladiilor urologice ale căilor urinare inferioare. În primul rând, aceasta se referă la stricturile de uretră [1,10-16]. Eficiență înaltă și traumatismul redus ale uretrotomiei optice interne, posibilitatea de repetare a intervenției chirurgicale fără o creștere semnificativă a riscului pentru bolnav și organ au permis să fie extinse indicațiile pentru aplicarea acestora și, într-o serie de cazuri, ca aceasta să devină o metodă de elecție în tratamentul bolnavilor cu stricturi de uretră [2-6].

Procedând la intervențiile endourologice transuretrale, urologul trebuie să cunoască bine că și la astfel de intervenții chirurgicale pot să apară diferite complicații cu caracter tehnic sau clinic [1, 3]. Urmare a acestui fapt, trebuie cunoscute tipurile de complicații, cauzele apariției lor, metodele de diagnostic și procedeele adecvate de lichidare a complicațiilor nedorite [1, 7-9, 18].

Tehnica intervențiilor chirurgicale transuretrale condiționează utilizarea uretrei în calitate de abord, fapt care impune anumite restricții și determină pericolul potențial de apariție a diferitelor complicații la

executarea acestor intervenții, în special, dacă există maladii asociate [4, 17]. Accesul limitat îngreunează diagnosticul și lichidarea complicațiilor care apar și plasează în prim plan profilaxia acestora [4, 5, 10, 19].

În prezent, există un număr mic de publicații în probleme legate de complicațiile intervențiilor chirurgicale endoscopice la uretră și modul de lichidare a lor, astfel că în această lucrare am analizat cazurile apariției complicațiilor și eșecurilor în procesul de executare a intervențiilor chirurgicale la uretră [7, 19-25].

Material și metode. Au fost executate 428 intervenții chirurgicale endoscopice în secția endourologie a IMSP Spitalul Clinic Republican la 373 de pacienți cu strictură de uretră în perioadă 2010-2012. Toți pacienții monitorizați au fost de sex masculin cu vârste cuprinse între 21 și 86 de ani, vârsta medie fiind de 53,5 de ani. Termenii de monitorizare au fost de la 2 luni până la 2 ani, termenul mediu – 12 luni. Diagnosticul stricturii de uretră s-a stabilit în cadrul examenului clinic urologic și de laborator complex. La toți pacienții s-a efectuat evaluarea Scorului Internațional al Simptomelor Prostatai IPSS și evaluarea Scorului Internațional al Calității Vieții (QoL), s-a colectat anamneza (cauza de apariție și durata de existență a stricturii, intervențiile chirurgicale suportate, maladiile asociate). În afară de metodele de examinare clinice generale, pacienților cu strictură de uretră le-au fost efectuate investigații speciale (uretrocistografia retrogradă, și în cazuri speciale, ultrasonografia corpului spongios, urofluometria cu determinarea urinei reziduale), care au urmărit drept scop precizarea

localizării și lungimii stricturii, precum și a stării țesuturilor parauretrale în zona respectivă. La evaluarea datelor de laborator, o atenție specială a fost acordată determinării prezentei infecției căilor urinare (analiza generală a urinei și însămânțarea ei) ca unul dintre factorii care complică evoluția perioadei postoperatorii.

În baza examenului efectuat, toți pacienții au fost repartizați în dependență de localizarea, lungimea și etiologia stricturii de uretră în tabelul 1.

Dintre 373 de pacienți, la 95 (25,5%) stricturile de uretră aveau un caracter „recidivant” care s-au dezvoltat după diferite intervenții chirurgicale la uretră: deschise (34 de pacienți), endoscopice (61 de pacienți) și 278 (74,5%) pacienți prezentau așa numitele stricturi de uretră „primare”.

La 103 (27,6%) pacienți cauza stricturii de uretră a fost lezarea traumatică a acesteia. Acești bolnavi aveau în anamneză mențiuni privind antecedente de traumatism de bazin și perineu, cateterizare îndelungată sau multiplă, dilatarea cu bujii, cistoscopia, intervenția chirurgicală endoscopică la prostată sau vezica urinară etc. În 121 (32,5%) de cazuri strictura de uretră a rezultat dintr-un proces inflamator specific sau nespecific al sistemului urogenital. La 54 (14,4%) pacienți a fost imposibil de stabilit cu certitudine cauza apariției stricturii de uretră. Anamneza acestei categorii de bolnavi nu conține date privind intervenții suportate la uretră, boli venerice sau traumatism. În majoritatea cazurilor strictura era localizată în segmentul bulbar al uretrei, iar lungimea acesteia nu depășea 1,5 cm.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților după proveniență, localizare și lungimea stricturii (n – 428 intervenții)

Localizare/lungime	Nr. intervențiilor	Lungimea stricturii						Cauzele			
		< 0,5 cm	< 1,0 cm	< 2,0 cm	< 3,0 cm	< 4,0 cm	> 4,0 cm	Posttraumatice	Postinflamatorii	Postoperatorii	Ideopatic
Proximală	76 17,8%	19	17	14	11	9	6	16	13	42	5
Bulbară	247 57,7%	86	67	44	27	13	10	78	43	110	16
Membranoasă	66 15,4%	19	13	9	10	11	4	15	7	39	5
Prostatică	39 9,1%	21	8	3	2	3	2	7	6	21	5
	428 100%	145	105	70	50	36	22	116	69	212	31

Din cele 428 intervenţii efectuate, în 386 de cazuri (90,1%) a fost executată uretrotomia optică internă „cu cuţitul rece”, în 25 (5,8%) cazuri – uretrotomia OTIS şi în 12 (2,8%) – dilatarea mecanică cu bujii. În 5 (1,27%) cazuri intervenţia a fost suplimentată cu rezecţia transuretrală a ţesuturilor cicatriceale. Intervenţiile chirurgicale au fost executate, în general, sub anestezie intravenoasă – 376 (87,8%) intervenţii, în 11 (2,5%) cazuri cu anestezie locală şi în 41 (9,5%) cazuri – anestezie rahidiană. Selectarea anesteziei s-a efectuat în baza analizei duratei şi volumului preconizat al intervenţiei, gradului de risc anestezicologic.

La 85 (22,7%) de pacienţi corecţia endoscopică a stricturii a fost executată fiind ca o etapă a altor intervenţii chirurgicale endoscopice la căile urinare cum ar fi: rezecţia transuretrală a prostatei sau a colului vezical, rezecţia transuretrală a vezicii urinare, cistolitotripsia mecanică etc.

Timpu de executare a corecţiei de strictură propriu-zise, ca manipulare independentă, de obicei, nu a depăşit 5-20 de minute. Timpul total al intervenţiei a crescut până la 45 de minute, în funcţie de complexitatea intervenţiei ulterioare la căile urinare.

După încheierea intervenţiei, uretra a fost stenată cu catetere uretrale de diametru diferit. Timpul stentării şi mărimea cateterului au fost determinate de tipul intervenţiei chirurgicale, prezenţa complicaţiilor intraoperatorii, termenele de drenare postoperatorie a vezicii urinare. La executarea uretrotomiei interne cel mai frecvent au fost instalate catetere de 18 şi 20 Fr, care au fost folosite în peste 90% de intervenţii chirurgicale. Astfel cateterul uretral nr. 18 Fr a fost instalat după 154 intervenţii (35,9%), sonda de 20 Fr – după 220 (51,4%) intervenţii, iar cateterul uretral nr. 22 Fr a fost instalat în 54 (12,6%) de cazuri.

Termenele de drenare a vezicii urinare au variat de la 1 la 12 de zile. În ziua a 6-a cateterul uretral a fost înlăturat după 158 (36,9%) de intervenţii chirurgicale, în ziua a 8-a – 121 (28,2%), în ziua a 10-a – 68 (15,8%), în ziua a 11-a – 43 (10,0%), în ziua a 12-a – după 30 (7,0%) de intervenţii. În peste 1,8% din

cazuri (8 intervenţii) durata drenării postoperatorii a uretrei a depăşit 2 săptămâni.

Rezultate şi discuţii. Rezultatele satisfăcătoare ale tratamentului după executarea uretrotomiei „primare” (scăderea scorului IPSS sub 8 puncte, reducerea scorului QoL sub 3, creşterea vitezei maxime a micţiei peste 15 ml/s, cantitatea de urină reziduală sub 50 ml) s-au înregistrat la 250 pacienţi (89,9%).

Recidiva stricturii pe parcursul a doi ani după intervenţia chirurgicală s-a înregistrat la 66 de bolnavi (17,6%) (tabelul 2).

Ulterior la 9 pacienţi (2,4%) au fost executate intervenţii reconstructiv-plastice „deschise” (toţi bolnavii aveau stricturi recidivante). La 57 (15,2%) bolnavi a fost efectuată prima intervenţie endoscopică repetată la uretră. La 23 de pacienţi (6,1%) a fost executate a doua uretrotomie repetată. Printre aceşti 23 pacienţi – la 10 din ei nu s-au înregistrat acuze caracteristice apariţiei unei recidive, iar 13 pacienţi s-au adresat din nou cu subţierea jetului urinar. Dintre aceşti 13 pacienţi, la 3 pacienţi a fost efectuată uretrotomia, celorlalţi 10 bolnavi le-au fost efectuate încă 2 uretrotomii repetate, după executarea cărora nu s-a înregistrat recidivă.

Astfel, un rezultat sumar satisfăcător al tratamentului endoscopic al stricturii de uretră a fost înregistrat la 361 (96,7%) bolnavi, un rezultat nesatisfăcător (a fost necesară efectuarea uretrotomiei deschise) – la 12 (3,2%) de bolnavi.

La analiza rezultatelor imediate şi îndepărtate ale tratamentului endoscopic al stricturilor de uretră s-a constatat că eficienţa uretrotomiei interne „primare”, constituie 89,9%. La 17,6% dintre pacienţi s-au înregistrat nereuşite de tratament, manifestate prin recidive ale stricturii uretrale, totodată doar la 12 pacienţi (3,2%) ulterior au fost necesare uretrotomii deschise, iar în 15,2% cazuri pacienţii au fost trataţi prin efectuarea unor intervenţii endoscopice repetate.

La efectuarea celor 428 de intervenţii la 373 de pacienţi, am constatat o serie de complicaţii. Datele privind incidenţa complicaţiilor şi metodele de lichidare a acestora sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 2

Repartizarea intervenţiilor chirurgicale repetate (endoscopice şi deschise) (n – 66 pacienţi).

Nr. pacienţi	%	Intervenţii repetate		Numărul uretrotomiilor repetate		
		deschis	UIO	1 dată	2 ori	3-5 ori
57	5,2		57	+		
9	1,4	9		+		
23	6,1		23		+	
3	0,8	3				+
10	2,6		10			+

Complicațiile intraoperatorii cele mai frecvente a intervențiilor endoscopice au fost formarea de „cale falsă” și perforarea uretrei cu îmbibarea țesuturilor parauretrale cu lichid de irigare (sânge). Aceste complicațiile s-au înregistrat respectiv la 32 (8,6%) și 29 (7,8%) bolnavi. Am constatat cauzele apariției acestor complicații:

- introducerea forțată a instrumentului fără controlul vizual corespunzător, iar factorii favorizanți au fost experiența mică de executare a acestor intervenții;

- nerespectarea tehnicii de executare a intervenției, incizia trebuie efectuată numai după introducerea ghidajului (a strunei-ghidaj sau a cateterului uretral) până în vezica urinară;

- prezența unei stricturi de uretră foarte complicate (înguste și lungi), care nu permite introducerea prin aceasta a strunei-ghidaj sau a cateterului uretral.

Atunci când apare această complicație este necesară o tentativă de restabilire a lumenului uretrei, adică intervenția trebuie încheiată cu instalarea drenajului cistostomic prin puncție.

Extravazarea lichidului de irigare a avut loc, de obicei, destul de frecvent la executarea uretrotomiei interne optice la uretra. În zona de îngustare recidivantă circulația sângelui și inervația țesuturilor sunt dereglate într-o măsură considerabilă, fapt care conduce la formarea aglomerării lichidului de irigare în țesutul înconjurător. Această complicație se depistează cu ușurință în timpul examenului vizual, atunci când penisul și scrotul se măresc brusc în dimensiuni. În cazul în care lipsește o perforație semnificativă a uretrei, această complicație este jugulată prin activități conservative. Perforația uretrei cu aglomerarea ulterioară a lichidului de irigare este o complicație destul de gravă, în legătură cu dezvoltarea ulterioară a unui proces fibromatos în țesuturile parauretrale și formarea unei stricturi de uretră mai complicate,

ceea ce este extrem de nefavorabil pentru tratamentul ulterior al pacientului [11, 26-29]. Dintre 32 (8,6%) cazuri de formare de „cale falsă” și 29 (7,8%) cazuri de perforație a uretrei, în 23 (37,7%) cazuri s-a înregistrat o recidivă a stricturii. Când comparăm cu incidența totală a recidivelor (17,6%), devine cert că atunci când apare această complicație, riscul de apariție a recidivei crește de 2 ori.

De menționat că formare de „cale falsă” și perforațiile s-au înregistrat cel mai des (28 cazuri) la bolnavii cu stricturi de etiologie postraumatică. În condițiile acestui mecanism de formare a stricturii se înregistrează în ansamblu modificări mai aspre ale țesuturilor, procesele cicatriciale în țesuturile parauretrale sunt mai accentuate, iar reperatele endoscopice sunt mai puțin pronunțate ceea ce determină o mare probabilitate de dezvoltare a perforației uretrale [18, 22, 30]. Hemoragia din corpurile cavernoase sub formă de complicație intraoperatorie a fost depistată la 5 (1,3%) pacienți și la 2 (0,5%) pacienți postoperator. Această complicație s-a înregistrat atunci când au existat stricturi lungi (de peste 2 cm) ale segmentului penian și celui bulbar ale uretrei. Atunci când s-a dezvoltat această complicație, la toți cei 7 pacienți li s-a prescris terapia conservativă cu un efect pozitiv.

Uretroragia s-a înregistrat în 18 cazuri (4,8%) dintre care 9 (2,4%) – intraoperator, 5 (1,3%) postoperator și 4 (1,1%) postoperator tardiv. Această complicație este o consecință a inciziei cicatricilor până la țesuturile sănătoase ale corpului spongios, adică uretroragia se înregistrează în cazul oricărei intervenții chirurgicale, executate corect sub aspect tehnic. Gradul de manifestare a acestei complicații poate fi diferit, în timp ce urina eliminată prin cateterul uretral este de obicei de culoare deschisă, pentru că sursa hemoragiei se situează mai distal de sfincterul exterior. Uretroragia după executarea uretrotomiei este de obicei nesemnificativă și pentru lichidarea acesteia este

Tabelul 3

Complicațiile întra- și postoperatorii a intervențiilor endoscopice transuretrale (UIO) în stricturile de uretră (n – 428 intervenții)

Complicații	Intraoperatorii		Postoperatorii precoce		Postoperatorii tardive		Tratament
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	
„Căi false”	32	8,6%	-	-	-	-	Menținerea sondei uretrale
Perforații	29	7,8%	-	-	-	-	Menținerea sondei uretrale
Hemoragii cavernoase	5	1,3%	2	0,5%	-	-	Menținerea sondei uretrale
Uretroragii	9	2,4%	5	1,3%	4	1,1%	Menținerea sondei uretrale
Uretrite	-	-	32	8,6%	12	3,2%	Conservativ
Orhoepidimite	-	-	1	0,3%	6	1,6%	Conservativ
Cistostomii	4	1,1%	8	2,1%	-	-	Cistofix
TUR-sindrom	-	-	3	0,8%	-	-	Conservativ
Deces	-	-	1	0,3%	-	-	-

suficientă compresia uretrei cu cateterul uretral [7, 14, 31]. Hemoragia este mai bine controlată atunci când strictura se localizează în regiunea segmentului suspendat al uretrei, compresia se obține prin aplicarea unui pansament compresiv în proiecția locului diseccării. Atunci când există strictura segmentului bulbar, pansamentul compresiv se aplică pe perineu, uneori se constată un efect mai bun atunci când este creată o compresie suplimentară în această zonă cu ajutorul unui suport special. Nu a fost necesară executarea reviziei deschise a uretrei pentru stoparea definitivă a hemoragiei [19, 28, 32].

Complicațiile inflamatorii ale uretrotomiei includ uretrită și orhoepididimită. Uretrita acută s-a înregistrat la 32 (8,6%) bolnavi postoperator precoce și în 12 (3,2%) cazuri postoperator tardiv, epididimoorhita acută – la 7 bolnavi (1,9%) adică la 1 pacient (0,3%) postoperator precoce și la 6 (1,6%) postoperator tardiv. Principalele cauze ale dezvoltării acestor complicații sunt prezența unei infecții în căile urinare până la intervenție și prezența drenajului cistostomic. Pe de altă parte, incidența dezvoltării complicațiilor inflamatorii reprezintă un indicator al prezentei infecții intraspitalicești și al eficienței măsurilor de aseptică și antiseptică. Dintre măsurile adecvate de profilaxie a dezvoltării acestui grup de complicații se pot evidenția efectuarea terapiei cu antibiotice în conformitate cu datele însămânțării urinei până la intervenția chirurgicală, prescrierea de tratament antibacterian intraoperator cu un spectru larg de acțiune și terapia antibacteriană în perioada postoperatorie.

Durata mică și simplitatea tehnică a intervenției chirurgicale sunt factorii care permit să se evite un număr considerabil de complicații. Însă, atunci când se dezvoltă complicații intraoperatorii, precum hemoragia și perforația uretrei cu extravazarea lichidului de irigare, probabilitatea dezvoltării complicațiilor inflamatorii crește semnificativ [30-33].

Pentru a reduce incidența complicațiilor inflamatorii după intervențiile endoscopice la uretră, utilizăm catetere de silicon.

Complicația sub formă de inflamație a uretrei se tratează eficient cu ajutorul terapiei conservative. Totuși, menținerea uretritei conduce la dezvoltarea unei inflamații pronunțate în zona operată, fapt care provoacă formarea unei fibroze considerabile și la recidiva stricturii. Pe de altă parte, uretrita postoperatorie, care cauzează stare febrilă și intoxicație, impune înlăturarea precoce a cateterului uretral, fapt care de asemenea poate fi cauza ineficienței intervenției chirurgicale [4-6, 13-16].

Am constatat că incidența dezvoltării uretritei depinde direct proporțional de calibrul cateterului uretral. Se consideră că folosirea cateterului uretral

cu calibrul de cel mult 18 Fr la bărbatul adult nu provoacă dereglări semnificative ale troficii uretrei și nu induce la dezvoltarea uretritei. [4,8,16-21,30]. Utilizarea cateterului uretral cu dimensiuni de 20-24 Fr provoacă dilatarea pereților uretrei, dereglarea circulației sanguine în peretele uretral și dezvoltarea uretritei, care are ca finalitate formarea unei fibroze parauretrale semnificative.

La apariția orhoepididimitei acute, se efectuează terapia conservativă. Incidența apariției orhoepididimitei acute nu depinde de localizarea și lungimea stricturii sau de durata intervenției chirurgicale, ci depinde, în opinia majorității autorilor [6-11], de patogenitatea infecției, gradul de scădere a imunității umorale și celulare, prezența factorilor care susțin evoluția procesului inflamator (aglomerare de lichid, uretroragia etc.).

Am analizat legitățile principale ale dezvoltării complicațiilor inflamatorii după intervențiile endoscopice transuretrale la uretră. Au fost depistați factorii cei mai importanți, care contribuie la dezvoltarea complicațiilor inflamatorii după intervențiile la uretră. Astfel, dintre 51 de cazuri de dezvoltare a complicațiilor inflamatorii, în 9 (17,6%) cazuri pacienții au avut un drenaj cistostomic, instalat înaintea intervenției.

Din 51 de cazuri, la 11 pacienți apariția complicațiilor inflamatorii a fost favorizată de prezența diabetului zaharat, în 3 cazuri – de dezvoltarea complicațiilor intraoperatorii (perforația uretrei) și postoperatorii (uretroragia), care impun efectuarea unor manipulări suplimentare cu cateterul uretral, în 37 de cazuri nu am reușit să depistăm cauza certă a dezvoltării complicațiilor infecțios-inflamatorii. La depistarea factorilor nefavorabili menționați, s-a constatat că la etapa examinării pacientului – luând în calcul riscul înalt de dezvoltare a complicațiilor inflamatorii postoperatorii, bolnavii să fie pregătiți respectiv pentru intervenția chirurgicală și avertizați la solicitarea acordului informat pentru intervenția preconizată [16, 27].

Un aspect foarte important al problemei complicațiilor infecțios-inflamatorii este necesitatea de înlăturare rapidă a cateterului uretral, fapt care, precum s-a menționat anterior, conduce la un risc sporit de apariție a recidivei maladiei. Astfel, dintre 77 de cazuri de dezvoltare a complicațiilor infecțios-inflamatorii, în 18 cazuri cateterul uretral a fost înlăturat mai devreme de ziua a 9-a, ceea ce a condus la survenirea recidivei în 15 cazuri. Precum s-a menționat deja, această circumstanță a determinat creșterea riscului de recidivă de 4 ori.

Concluzii. În încheiere, ar fi de menționat motivele principale ale dezvoltării complicațiilor intervențiilor endoscopice la uretră, pe care le-am constatat:

1) rezultatele pozitive precoce și tardive ale uretrotomiei interne primare pe parcursul a unei perioade de 2 ani de supraveghere confirmă o eficacitate de 89,9%, iar eficacitatea sumară a intervenției date constituie 96,7%;

2) selectarea adecvată a metodei de tratare a stricturii de uretră în mare măsură depinde de caracteristicile afecțiunii: etiologia, localizarea, lungimea stricturii, gradul de îngustare a lumenului uretrei;

3) complicația intraoperatorie cea mai frecventă a intervențiilor endoscopice la uretră este formarea de „cale falsă” și perforația uretrei cu colecția lichidului de irigare în țesuturile parauretrale 61 pacienți (16,3%); incidența totală a altor complicații intraoperatorii nu depășește 3,7%; uretroragia după executarea uretrotomiei interne s-a înregistrat în 18 (4,8%) cazuri și în majoritatea cazurilor a fost jugulată conservativ;

4) în perioada postoperatorie precoce în 33 (8,9%) cazuri și tardive în 18 (4,8%) cazuri s-a raportat dezvoltarea complicațiilor inflamatorii, factorii de risc în dezvoltarea cărora sunt prezența drenajului cistostomic și infecției la căile urinare înaintea intervenției chirurgicale, dezvoltarea complicațiilor intraoperatorii sub formă de perforație a uretrei și altele;

5) extinderea stricturii (mai mare de 3 cm), localizarea în segmentul penian – bulbar al uretrei, numărul mare (peste 3) de recidive cu efectuarea uretrotomiei, etiologia posttraumatică al stricturii – prezintă contraindicații relative pentru executarea tratamentului endoscopic; pentru stricturile recidivante sau mai lungi de 3 cm alternativa chirurgiei deschise trebuie luată în considerație.

Bibliografie

- Albers P., Fichtner J., Bruhl P. & Muller S.C. *Long-term results of internal urethrotomy*. În: J. Urol., 1996, 156, p. 1611-1614.
- Alwaal A., Blaschko S., McAninch J., Breyer B. et al. *Epidemiology of urethral strictures*. Department of Urology, University of California, San Francisco, CA 94143. USA. Mar. 19, 2014.
- Anger J., Santucci R., Grossberg A. et al. *The morbidity of urethral stricture disease among male medicare beneficiaries*. În: BMC Urol., 2010, 10:3.
- Barbagli G., Palminteri E., Lazzeri M., Guazzoni G. & Turini D. *Long-term outcome of urethroplasty after failed urethrotomy versus primary repair*. În: J. Urol., 2001, 165, p. 1918-1919.
- Barbagli G., Sansalone S., Djinovic R., Romano G. & Lazzeri M. *Current controversies in reconstructive surgery of the anterior urethra: a clinical overview*. În: Int. Braz. J. Urol., 2012, 38, p. 307-316.
- Blaschko S., McAninch J., Myers J., Schlomer B. & Breyer B. *Repeat urethroplasty after failed urethral*

reconstruction: outcome analysis of 130 patients. În: J. Urol., 2012, 188, p. 2260-2264.

7. Cooperberg M., McAninch J., Alsikafi N. & Elliott S. *Urethral reconstruction for traumatic posterior urethral disruption: outcomes of a 25-year experience*. În: J. Urol., 2007, 178, p. 2006-2010.

8. Dubey D. *The current role of direct vision internal urethrotomy and self-catheterization for anterior urethral strictures*. În: Indian J. Urol., 2011, 27, p. 392.

9. Fenton A., Morey A., Aviles R. et al. *Anterior urethral strictures: etiology and characteristics*. În: Urology. 2005, 65, p.1055-1058.

10. Giannakopoulos X., Grammeniatis E., Gartzios A., Tsoumanis P. & Kammenos A. *Sachseurethrotomy versus endoscopic urethrotomy plus transurethral resection of the fibrous callus (Guillemin's technique) in the treatment of urethral stricture*. În: Urology. 1997, 49, p. 243-247.

11. Heyns C., Steenkamp J., DeKock M. et al. *Treatment of male urethral strictures: is repeated dilation or internal urethrotomy useful?* În: J. Urol., 1998, 160, p. 356-358.

12. Hjortrup A., Sorensen C., Sanders S., Moesgaard F. & Kirkegaard P. *Strictures of the male urethra treated by the Otis method*. În: J. Urol., 1983, 130, p. 903-904.

13. Jordan G. & McCammon K. *Surgery of the Penis and Urethra*. În: Elsevier Saunders, Oxford, 2012, Vol. 1, p. 956-1000.

14. Kashefi C., Messer K., Barden R. et al. *Incidence and prevention of iatrogenic urethral injuries*. În: J. Urol., 2008, 179, p. 2254-2257; discussion p. 2257-2258.

15. Lauritzen M. et al. *Intermittent self-dilatation after internal urethrotomy for primary urethral strictures: a case-control study*. În: Scand. J. Urol. Nephrol., 2009, 43, p. 220-225.

16. Leddy L., Voelzke B., Wessells H. *Primary realignment of pelvic fracture urethral injuries*. În: Urol. Clin. North Am., 2013, 40, p. 393-401.

17. Lumen N., Hoebeke P., Willemsen P. et al. *Etiology of urethral stricture disease in the 21st century*. În: J. Urol., 2009, 182, p. 983-987.

18. Mathur R., Aggarwal G., Satsangi B. et al. *Comprehensive analysis of etiology on the prognosis of urethral strictures*. În: Int. Braz. J. Urol., 2011, 37, p. 362-369; discussion p. 369-370.

19. Mundy A. & Andrich D. *Urethral strictures*. În: BJU Int., 2011, 107, p. 6-26.

20. Mundy A., Andrich D. *Urethral Stricture Review Article Institute of Urology*. London, UK. În: Br. J. Urol., 2012.

21. Nuss G., Granieri M., Zhao L. et al. *Presenting symptoms of anterior urethral stricture disease: a disease specific, patient reported questionnaire to measure outcomes*. În: J. Urol., 2012, 187, p. 559-562.

22. Palminteri E. et al. *Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world*. În: Urology. 2013, 81, p. 191-197.

23. Pansadoro V. & Emiliozzi P. *Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long-term follow up*. În: J. Urol., 1996, 156, p. 73-75.

24. Rassweiler J., Teber D., Kuntz R. et al. *Complications of transurethral resection of the prostate (TURP) – incidence, management, and prevention*. În: Eur. Urol., 2006, 50, p. 969-979; discussion p. 980.
25. Santucci R., Joyce G., Wise M. *Male urethral stricture disease*. În: J.Urol., 2007, 177, p. 1667-1674.
26. Santucci R. & Eisenberg L. *Urethrotomy has a much lower success rate than previously reported*. În: J. Urol., 2010, 183, p. 1859-1862.
27. Singh B. P. et al. *Impact of prior urethral manipulation on outcome of anastomotic urethroplasty for post-traumatic urethral stricture*. În: Urology. 2010, 75, p. 179-182.
28. Steenkamp J., Heyns C., de Kock M. *Internal urethrotomy versus dilation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomized comparison*. În: J. Urol., 1997, 157, p. 98-101.
29. Stein D., Thum D., Barbagli G. et al. *A geographic analysis of male urethral stricture a etiology and location*. În: BJU Int., 2013, 112, p. 830-834.
30. Stone A.R. et al. *Optical urethrotomy – a 3-year experience*. În: Br. J. Urol., 1983, 55, p. 701-704.
31. Tunc M. et al. *A prospective, randomized protocol to examine the efficacy of postinternal urethrotomy dilations for recurrent bulbomembranous urethral strictures*. În: Urology. 2002, 60, p.239-244.
32. Wong S., Narahari R., O’Riordan A. & Pickard R. *Simple urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and urethroplasty for urethral stricture disease in adult men*. În: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1. Art. No.: CD 006934, 2010.
33. Wright J., Wessells H., Nathens A. & Hollingworth W. *What is the most cost-effective treatment for 1 to 2-cm bulbar urethral strictures: Societal approach using decision analysis?* În: Urology. 2006, 67, p. 889-893.

TRATAMENTUL IMPLANTO-PROTETIC CU ÎNCĂRCARE IMEDIATĂ A IMPLANTELOR DENTARE

Svetlana Melnic – asist. univ.,
Nicolae Chele – conf. univ., dr. şt. med., şef. catedră,
Nicolae Bajurea – conf. univ., dr. şt. med.,
Olga Cheptanaru – asist. univ.,
Ion Dabija – asist. univ.,
Vadim Oineagră – asist. univ.,
Gabriela Cocieru – asist. univ.,

Catedra de propedeutica stomatologică și implantologie dentară „Pavel Godoroja”,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel. 079851070, mvetta@mail.ru

Rezumat

Lipsa dinților și a țesuturilor cavității bucale au fost în mod tradițional înlocuite cu proteze sau punți pentru a restabili funcțiile sistemului stomatognat și integritatea arcadelor dentare. Cu toate acestea, începând cu anii 1970, implanturile dentare osteointegrate au oferit o alternativă, ceea ce a permis descoperirea protocoalelor de încărcare a implantelor dentare. Implantele dentare au fost, și sunt, fără îndoială, una dintre cele mai științifice semnificații în stomatologie în ultimii 30 de ani. Stabilitatea primară și lipsa micromișcării a implantelor dentare sunt considerați principalii factori pentru realizarea previzibilă a osteointegrării cu succesul îndelungat a restaurării implanto-protetice.

Cuvinte-cheie: implant dentar, punte dentară, restaurare provizorie implanto-protetică, ocluzie dentară, încărcare imediată

Summary. Implant-prosthetic treatment with immediate loading of dental implants

Missing of teeth and oral tissues have traditionally been replaced with dentures or bridges to restore the stomatognathic system functions and the integrity of the dental arches. However, since the 1970s, osseointegrated dental implants have offered an alternative, which allowed the discovery protocols immediate loading dental implants. Dental implants have been, and are, without doubt, one of the most scientific meanings in dentistry in the past 30 years. Primary stability and lack micromovements of dental implants are considered key factors for achieving predictable osseointegration of implant success long-prosthetic restoration.

Key words: dental implant, dental bridge, temporary dental restoration, dental occlusion, immediate loading

Резюме. Лечение имплантант-протезами с немедленной нагрузкой на дентальных имплантантов

Отсутствие зубов и тканей полости рта традиционно были заменены протезами или мостами для восстановления функций зубо-челюстной системы и целостности зубных дуг. Тем не менее, с 1970 года,

osteointegriroranzubne implantate predlozili alternativu, kotoraja pozvolila protokolov obnaruzeni nemedlennoj nagruzki dentalnyh implantatov. Zubnye implantate byli, i, bez somneniya, odin iz samyh nauchnyh znacheniy v stomatologii za poslednie 30 let. Perвичная stabilitate i otсутствие podvizhnosti zubnyh implantatov sčitayutsya klyuchevymi faktoramia dlya dostizheniya osteointegratsii i uspeha implantant - proteza.

Ключевые слова: зубной имплантант, зубной мост, временный имплантант-протез, зубная окклюзия, немедленная нагрузка

Introducere

În ultimele trei decenii, implantologia orală a apărut ca o disciplină pe deplin acceptată în stomatologie. În această perioadă de dezvoltare, conceptele sale și modalitățile de tratament au suferit schimbări enorme. La început, doar protocolul creat de echipa Branemark, care implică o intervenție chirurgicală în două etape era recunoscut ca oferind rezultate de încredere. Acesta presupunea:

1. Crearea lăcașului pentru implantele din titan prin frezare;
2. Folosirea unui procedeu chirurgical în doi timpi;
3. Așteptarea unei perioade de vindecare de 3-6 luni fără stres ocluzal;
4. Practicarea unei chirurgii miniminvasive;
5. Radiografierea la finalul perioadei de vindecare;
6. Refacerea prin suprafețe ocluzale acrilice.

Urmând acest protocol strict, se presupune obținerea unor rate mari de succes. Rata de supraviețuire a implantelor este de 99,7% [1].

Mai târziu, a devenit acceptabil și protocolul într-o etapă chirurgicală [2-6], apoi și perioadele de așteptare pentru vindecarea osoasă au fost scurtate; în loc de 3 - 8 luni, au fost considerate necesare 6 - 8 săptămâni [7-9]. Cu toate acestea, redescoperirea protocoalelor cu încărcare imediată, care timp de decenii au fost luate în considerare de neconceput, trebuie să fie privită ca o revoluție adevărată. Mai mult decât atât, încărcarea imediată s-a dovedit a avea rate de succes similare cu încărcarea tardivă. Studiile clinice arată că implantarea urmată de acoperire și încărcarea tardivă nu sunt necesare în orice situație. Se pune astfel sub semnul întrebării și practica de așteptare pentru vindecare de 3-4 luni la maxilarul inferior și 4-6 luni la maxilarul superior, înainte de debutul fazei de tratament protetic (așa cum a sugerat Branemark) [10].

La începutul anilor '70, Linkow și Chercheve susțineau că interpunerea țesutului fibros între suprafața implantului și os este cea mai bună reacție deoarece mimează ligamentul parodontal. Mai mult decât atât, încărcarea imediată era considerată vitală pentru evitarea pierderii de creastă alveolară postextractional. Ulterior, Brunski a descoperit că microdeplasările

excesive provoacă vindecare fibroasă cicatriceală. Nu putem demite complet posibilitatea că acest interes reînnoit este doar o fantezie care trece, dar numărul mare de publicații și studii dedicate tehnicii sunt dovezi convingătoare a acceptării pe scară largă a acestei proceduri. Este această proximitate secvențială, care practicanții trebuie să învețe să coordoneze cu toți membrii echipei multidisciplinare.

Factorii determinanți în protocoalele de încărcare sunt următorii:

- Intervalul acceptabil între plasarea implantului și încărcarea protetică.
- Tipul de forțe exercitate pe implant și proteza dentară [11].

La Conferința de Consensus din 2002 a fost propusă clasificarea protocoalelor de încărcare a implantelor dentare:

1. Restaurare imediată – construcția protetică este aplicată non-ocluzal în timp de 48 ore.
2. Încărcare imediată - construcția protetică este funcțională și aplicată în timp de 48 ore.
3. Încărcare precoce – construcția protetică este aplicată de la 48 ore – 3 luni.
4. Încărcare convențională – construcția protetică este aplicată după vindecare până la 3-6 luni.
5. Încărcare întârziată – construcția protetică este aplicată după 3-6 luni [12].

Material și metode

În perioada 15 ianuarie 2014 și 20 decembrie 2014 s-au adresat după tratament stomatologic 45 pacienți (25 femei, 20 bărbați) cu vârsta cuprinsă între 30 și 54 ani, cărora le-au fost efectuate 45 extracții dentare conform indicațiilor (mobilitate dentară de gradul III, traumatisme dentare fără afectarea osului alveolar, eșecuri endodontice, resturi radiculare, dinți cu afecțiuni parodontale marginale și periapicale, la care pereții alveolari au o înălțime de minim 2/3 din înălțimea inițială). Pentru restabilirea breșelor dentare și a integrității morfofuncționale a arcadelor dentare, s-au inserat imediat 45 de implante dentare endoosoase care au fost încărcate imediat.

Etapele tratamentului implanto-protetic cu încărcare imediată:

- Examenul radiologic (ortopantomografia) inițial (fig.1).
- Extracția dinților 1.2-2.2 (fig.2).

- Implantarea și aplicarea transferurilor (fig.3).
- Amprentarea câmpului protetic (fig.4).
- Aplicarea conformatoarelor de gingie (fig.5).
- Fixarea coroanelor provizorii acrilice (fig.6).
- Aspectul final la 6 luni (fig.7).
- Aplicarea bonturilor protetice (fig.8).
- OPG posttratament (fig.9).
- Fixarea coroanelor metaloceramice (fig.10).
- Aspectul pacientului final (fig.11).

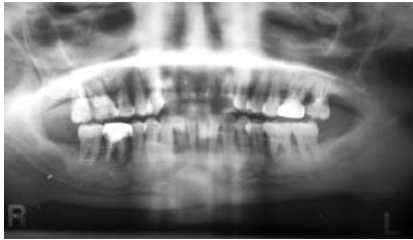


Fig. 1. OPG inițială



Fig. 2. Extracția dinților 1.2-2.2



Fig. 3. Aplicarea transferurilor

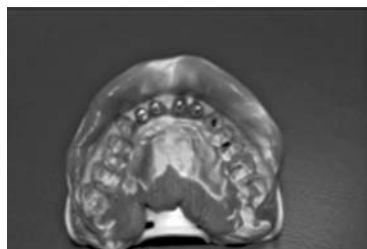


Fig. 4. Amprentarea câmpului protetic



Fig. 5. Aplicarea conformatoarelor de gingie



Fig. 6. Fixarea coroanelor provizorii acrilice



Fig. 7. Aspectul pacientului la 6 luni



Fig. 8. Aplicarea bonturilor protetice



Fig. 9. OPG posttratament



Fig. 10. Fixarea coroanelor metaloceramice



Fig. 11. Aspectul final al pacientului

Opiniile variază despre intervalul maxim acceptat între plasarea implantului și încărcarea acestora. Unii cercetători folosesc încărcarea imediată ca termen numai în cazul în care proteza provizorie este plasată în aceeași ședință chirurgicală [13]. Alții acceptă o întârziere în protocoalele de încărcare de la 48 - 72 de ore, metodă cu rezultate satisfăcătoare documentate. Pentru moment, practicanții ar trebui să respecte intervalul de la 48 - 72 de ore până la stabilirea unei paradigme mai precis documentate. Definiția de încărcare imediată este, de asemenea, dezbătută: pen-

tru unii cercetători, conceptul de încărcare imediată este atunci când se aplică construcția protetică, chiar dacă este în inocluzie iar alți cercetători consideră că, termenul de încărcare imediată este atunci, când construcția protetică aplicată este supusă unor forțe ocluzale. Strategiile necesare sunt reducerea la minimum a tensiunilor exercitate la interfața os-implant și evitarea micromișcărilor implantare. Ori de câte ori este posibil, cel mai bine este de a menține restaurarea protetică în infraocluzie, dar atunci când acest lucru este imposibil, că în cazul edentației totale, for-

țele ocluzale ar trebui să fie reduse la minimum prin distribuirea lor pe un număr mai mare de implanturi. Acest protocol trasează linii directe concrete pentru o tehnică ce simplifică procedurile de implantare și oferă beneficii clare pentru pacienți [14].

Rezultate

Caracteristicile suprafeței implantului dentar au dovedit că influențează osteointegrarea lor. Studiile au raportat că încărcarea imediată a implantelor dentare conice cu designul fir progresiv realizează o osteointegrare satisfăcătoare. Implanturile conice s-au dovedit a fi mai indicate în cazul tipului de os trabecular. Studiile în vitro au arătat că suprafețele implantelor dentare sablate promovează osteogeneza la interfața os-implant prin proliferarea și activarea osteoblastelor. Implantul dentar cu suprafață rugoasă are un contact cu osul mult mai mare. Cu cât implantul este mai lung, cu atât stabilitatea primară este mai mare [15].

A fost dovedit că atunci, când folosim un burghiu pentru forare cu 5% mai mic ca nealveola, atunci torque-ul de inserție crește cu 17%, iar când folosim un burghiu pentru forare cu 5% mai mare decât al nealveolei, atunci torque-ul de inserție descrește aproximativ cu 21%. Cu cât suprafața de contact os-implant este mai mare, cu atât scade concentrația forțelor orizontale și verticale transmise osului, iar prognosticul în timp al implantului ca stâlp este mai bun. La implantele cilindrice, la fiecare creștere cu 0,25 mm a diametrului implantului se obține o creștere cu 10% a contactului cu osul. Un diametru mai mare scade stresul la care este supus osul din jurul implantului [16].

Discuții și concluzii

O analiză a literaturii din ultimii ani arată că interesul pentru încărcarea imediată este în continuă creștere și că o mai mare atenție este la implicațiile clinice ale protocoalelor de încărcare imediată decât la încărcarea precoce. Protocoalele cu încărcare imediată au două premise distincte. Prima este biologică – unde are loc procesul de osteointegrare. A doua este faza protetică: unde sunt utilizate protocoalele de încărcare. Într-adevăr, în afară de aspectul biologic, diferența cea mai distinctivă între protocoalele de încărcare imediată, precoce sau convențională este cea cronologică, care este, intervalul scurtat între fazele chirurgicale și cele protetice. Putem concluziona că osul cortical susține inițial implantul, timp în care osul trabecular se reface, după care preia rolul de susținere până la vindecarea corticalei [17,18].

Pentru că în cele mai multe cazuri încărcarea imediată se realizează la edentații parțiale reduse (în special zona frontală), încărcarea imediată provizorie este utilizată primordial cu scop estetic. În aceste ca-

zuri, marginea coroanelor provizorii din acrilat este plasată supragingival, pentru o refacere a integrității papilei interdentală și marginii gingivale cât mai estetică [19, 20].

Avantajele încărcării imediate a implantelor dentare:

- Îmbunătățirea confortului pacientului;
- Absența protezei de tranziție;
- Reducerea expunerilor nedorite și menținerea contururilor gingivale;
- Reducerea numărului de intervenții chirurgicale;
- Mai puține traumatisme la nivelul țesuturilor moi și dure;
- Economii de cost pentru pacient și medic;
- Îmbunătățește ratele de acceptare pentru tratament;
- Reducerea timpului de tratament;
- Beneficiu estetic și psihologic pentru pacient.

Dezavantajele încărcării imediate a implantelor dentare:

- Nu poate fi efectuată atunci când este necesară regenerarea osoasă ghidată;
- Coroana provizorie – fie un singur dinte, fie punte dentară, mișcările de lateralitate în plan transversal trebuie să fie libere;
- Necesită un suport osos bun și stabilitatea primară satisfăcătoare a implantului dentar;
- Respectarea strictă a tuturor recomandărilor de către pacient [21].

Bibliografie

1. Brånemark P.I., Zarb G.A., Albrektsson T. *Tissue-Integrated Prosthesis: Osseointegration in Clinical Dentistry*. Chicago: Quintessence, 1985;4: 304-307.
2. Buser D., Weber H.P., Brägger U., Balsiger C. *Tissue integration of one stage ITI implants: 3-Year results of a longitudinal study with hollow-cylinder and hollow screw implants*. Int J Oral Maxillofac Implants 1991;6:405-412.
3. Weber H.P., Buser D., Fiorellini J.P., Williams R.C. *Radiographic evaluation of crestal bone levels adjacent to nonsubmerged titanium implants*. Clin Oral Implants Res 1992; 3:181-188.
4. Buser D., Mericske-Stern R., Bernard J.P., et al. *Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. 1. 8-Year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants*. Clin Oral Implants Res 1997;8:161-172.
5. Bernard J.P., Belser U.C., Martinet J.P., Borgis S.A. *Osseointegration of Brånemark fixtures using a single-step operating technique: A preliminary prospective one-year study in the edentulous mandible*. Clin Oral Implants Res 1995;6:122-129.
6. Becker W., Becker B.E., Israelson H., et al. *One-step surgical placement of Brånemark implants: A prospective clinical study*. Int J Oral Maxillofac Implants 1997;12:454-462.

7. Lazzarra R.J., Porter S.S., Testori T., Galante J., Zetterquist L.A. *A prospective multicenter study evaluating loading of Osseotite implants two months after placement.* J Esthet Dent 1998;10:280–289.
8. Chele Nicolae. *Evaluarea clinică a instalării implantelor dentare endoosoase imediat postextrațional.* MEDICINA STOMATOLOGICĂ. Nr. 3 (12) / 2009, p. 61- 65.
9. Chele Nicolae. *Studiul comparativ al instalării implantelor dentare endoosoase imediat postextrațional cu augumentare osoasă și fără.* BULETINUL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI. Nr. 2 (21) / 2009, p. 199-203.
10. Chele N., Valentin Topalo, Oleg Dobrovolschi, Ion Dabija. *Studiul instalării implantelor dentare endoosoase imediat postextrațional.* ANALE ȘTIINȚIFICE, ED. X-a, volumul 4, Zilele universității 21-23 octombrie 2009.
11. Chele Nicolae, Valentin Topalo, Emilian Onea. *Argumentarea morfologică a instalării timpurii a implantelor dentare endoosoase.* MEDICINA STOMATOLOGICĂ. Nr. 2 (23) / 2012, p. 43-58.
12. Chele N., *Implantarea imediată: riscuri și beneficii. Studiu preliminar.* MEDICINA STOMATOLOGICĂ. NR.3 (32) / 2014. P. 56 – 63.
13. Testori T., Del Fabbro M., Feldman S., et al. *A multi-center prospective evaluation of 2-months loaded Osseotite implants in the posterior jaws: 3-Year follow-up results.* Clin Oral Implants Res 2002;13:154–161.
14. Rocuzzo M., Bunino M., Prioglio F., Bianchi S.D. *Early loading of sandblasted and acid etched (SLA) implants: A prospective split-mouth comparative study.* Clin Oral Implants Res 2001;12:572–578.
15. Cochran D.L., Buser D., Ten Bruggenkate C., et al. *The use of reduced healing times on ITI implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface. Early results from clinical trials on SLA implants.* Clin Oral Implants Res 2002;13:144–153.
16. Brunski J.B. *The influence of force, motion and related quantific sonth response bone to implants.* In: FitzgeralD(ed). *Non-cemented Total Hip Arthroplasty.* New York:Raven,1998:7-21.
17. Aparicio C., Rangert B., Sennerby L. *Immediate/early loading of dental implants: A report from the Sociedad Española de Implantes World Congress Consensus Meeting in Barcelona, Spain, 2002.* Clin Implant Dent Relat Res 2003;5:57–60.
18. Cooper L.F., Rahman A., Moriarty J., Chaffee N., Sacco D. *Immediate mandibular rehabilitation with endosseous implants: Simultaneous extraction, implant placement and loading.* Int J Oral Maxillofac Implants 2002;17:517–525.
19. Szmukler-Moncler S., Salama H., Reingewirtz Y., Dubruille J.H. *The timing of loading and the effect of micro-motion on the dental implant-bone interface: A review of the experimental literature.* J Biomed Mater Res 1998;43: 192–203.
20. Beer A., Gahleitner A., Holm A., Birkfellner W., Homolka P. *Adapted preparation technique for screw-type implants:explorative in vitro pilot study in a porcine bone model.* Clin Oral Implants Res 2007;18:103-107.
21. Degidi M., Piattelli A. *Immediate functional and nonfunctional loading of dental implants: A 2- to 60-month follow-up study of 646 titanium implants.* J Periodontol 2003;74:225–241.

SCHIMBĂRILE OSOASE PERIIMPLANTARE ÎN PERIOADA OSTEOINTEGRĂRII ȘI ROLUL POZIȚIONĂRII PLATFORMEI IMPLANTELOR FAȚĂ DE CREASTA ALVEOLARĂ ÎN IMPLANTAREA IMEDIAT POSTEXTRAȚIONALĂ

**Gabriela Cocieru – lector universitar,
Nicolae Chele – conf. univ., dr. șt. med., șef. catedră,
Svetlana Melnic – asistent,
Ion Dabija – asistent,
Adrian Zgîrcea – doctorand,**

**Catedra de propedeutica stomatologică și implantologie dentară „Pavel Godoroja”,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”**

tel. 060055528, gabriela.cocieru@gmail.com

Rezumat

Un rol esențial îi revine aspectului calitativ și cantitativ al țesutului osos la nivelul implantării, cât și menținerii acestuia în timp, lucru datorat și modalității de inserare a implantelor. Scopul studiului a fost de a determina influența profunzimii plasării platformei implantului asupra modelării osului periimplantar. În studiu au fost incluse implante dentare de stadiul doi instalate în două ședințe chirurgicale în sectoarele atât frontale, cât și posterioare maxilare. Analiza rezultatelor a demonstrat că profunzimea instalării implantului are impact asupra rezorbției osului periimplantar în perioada de vindecare.

Cuvinte-cheie: implante dentare, poziția implantelor, rezorbții osoase

Abstract. The periimplant bone changings and the role of the implant platform position according to alveolar crest in immediate postextractional implantation

The qualitative and quantitative aspect of bone in the time of implantation and its maintenance over time have an essential role. The aim of the study was to determine the influence of the depth of implant placement platform on peri-implant bone modeling. The study included two stage dental implants installed in two surgical stages in both sectors (frontal and posterior) at the superior jaw. Analysis of the results showed that the implant installation depth impacts peri-implant bone resorbition during the period of healing.

Key words: dental implants, implant position, bone resorbition

Резюме. Костные изменения вокруг имплантантов в период остеоинтеграции и роль позиционирования платформы по сравнению с альвеолярной костью в имплантации сразу после удаления

Существенная роль заключается в качественный и количественный вид кости на имплантант и его содержание во времени из-за работы, и методика вставлении имплантантов. Цель исследования было определить влияние глубины платформы размещения имплантанта на моделирование костных тканей вокруг имплантантов. Исследование включало два этапа зубных имплантантов, установленных в два хирургических посещения в обеих сторонах передней и задней челюсти. Анализ результатов показал, как воздействует глубина установки имплантанта на резорбцию костной ткани в процессе заживления.

Ключевые слова: дентальные имплантанты, позиция имплантантов, резорбция кости

Introducere. Stabilitatea osului creștal periimplantar joacă un rol important în prezența sau absența de papilei interdente, cât și a mucoasei. Pierderea acestora poate duce la probleme estetice și fonetice și posibilitatea reținerii resturilor alimentare laterale ducând la resorbția osoasă la nivelul creștei alveolare și recesiune gingivală [1].

Această resorbție osoasă observată în jurul implantelor de stadiul doi poate fi influențată de mai mulți factori, cum ar fi trauma chirurgicală, supra-solicitarea implantului, periimplantita, anatomia din regiunea cervicală, caracteristicile suprafeței implanturilor, tipul de conexiune între implant și bontul protetic, poziționarea implantului în raport cu creșta alveolară, distanța interimplantară [2-5,7-9].

Însă un rol esențial îi revine aspectului calitativ și cantitativ al țesutului osos la nivelul implantării, cât și menținerii acestuia în timp, lucru datorat și modalității de inserare a implantelor. Astfel, s-au dezvoltat câteva metode chirurgicale [27,28]. Una dintre acestea folosește tehnica „scufundată”, unde implantul este inserat în os, iar partea superioară este situată mai jos de creșta alveolară, țesuturile moi acoperind atât osul adiacent, cât și implantul în întregime. Cea de a 2 metodă chirurgicală include amplasarea implantului la suprafață, adică partea coronară a acestuia este la nivelul creștei alveolare și ultimul tip de inserție este supracrestal, deci colul implantului este poziționat în întregime deasupra creștei alveolare [2].

Poziția subcreștală a implanturilor dentare a fost propusă pentru a reduce riscul de expunere a marginii cervicale a implantului și pentru crearea unui spațiu suficient pe verticală pentru a crea un profil estetic armonios. Însă în cazul implanturilor din două piese, nivelul osului creștal este legat de prezența unei „microfisuri”, în cazul în care aceasta este localizată

la nivelul sau sub creșta alveolară, ar putea apărea resorbție osoasă [5,14]. O altă relație semnificativă de cauzalitate este între inflamația periimplantară și gradul de resorbție osoasă la nivel creștal, astfel poziția microfisurii joacă un rol cheie în acumularea de celule inflamatorii apicale la nivelul creștei osoase, iar cu cât mai adânc este prezentă fisura, cu atât mai mare este gradul de inflamație, în consecință de rezorbție osoasă periimplantară. Toți acești factori duc la recesiune osoasă, apoi gingivală, cu un rezultat estetic afectat și o integrare implantară dificilă [17-20].

Longevitatea implanturilor dentare este dependentă de integrarea componentelor: implant și țesuturile orale, inclusiv a țesuturilor dure și moi, iar pentru a aprecia succesul implantelor dentare endoosoase au fost propuși diferiți indici (la I întrunire Europeană „Workshop on Periodontology”) [30]:

1. Absența mobilității implantului.
2. Pierderea osului marginal mai puțin de 1,5 mm pe parcursul primului an de funcționare a implantului.
3. La funcționarea implantului în continuarea pierderea osului marginal să nu fie mai mult de 0,2 mm anual.
4. Absența durerilor.

Nereușita inițială a integrării dintre interfețele implant-țesut începe în general regiunea creștală, în cazul implanturilor endoosoase osteointegrate cu succes [3]. În special, după primul an de funcționare, au fost observate radiologic în jurul anumitor tipuri de implant pierderi osoase creștale la nivelul sau depășind prima spirală a implanturilor șurub din titan; pierdere caracterizată prin fenomenul de pâlnie [4-5].

Există mai multe etiologii posibile ale pierderii osoase precoce în jurul implanturilor (de la plasarea implantului, la 1 an după ce a fost încărcat), inclu-

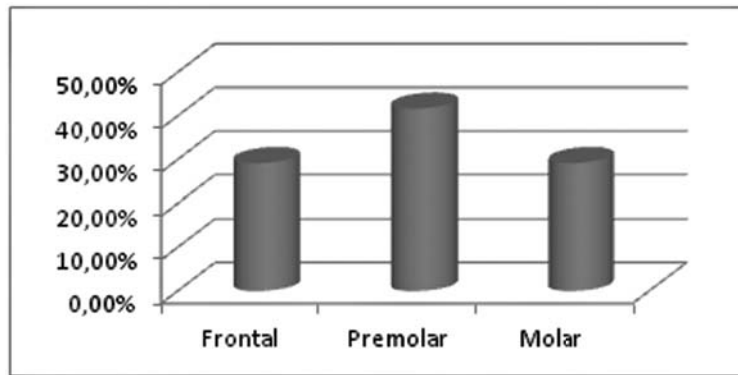


Fig. 1. Plasarea implantelor la diferite zone ale maxilarului superior

siv traumatismul chirurgical, suprasarcina ocluzală, periimplantita, prezența microfisurii, reformarea lățimii biologice, relația os creștal-implant ș.a. Cu toate acestea, amplasarea implanturilor dentare subcreștal sau supracreștal, are încă importanță majoră pentru cercetători.

Pentru a atinge așteptările estetice ale pacienților în ceea ce privește restaurările pe implant, a fost recomandat ca granița dintre porțiunea netedă a implantului și cea spiralată să fie plasată ușor sub creșta osului alveolar, rezultând o microfisură / microspațiu, situat la 1 la 2 mm sub marginea gingivală. Acest lucru presupune ca partea apicală a suprafeței relativ netede a implantului este plasat subcreștal. Cu toate acestea, există dovezi atât de experimentale, precum și de studii clinice, care descriu că aceste tipuri de inserare a implantelor sunt asociate cu pierderi suplimentare de os creștal [22-24]. Prin urmare, s-a recomandat ca plasarea implantului într-un lăcaș subcreștal nu este favorabilă din punct de vedere biologic în special în regiunile estetice sau în zonele de înălțime os vertical limitat [14-16].

Motivul de bază al unei resorbții reduse a osului creștal în abordarea supracreștală, a fost citat în literatura de specialitate:

- Stoparea migrării spre apical a epiteliului în timpul intervenției chirurgicale, care ar putea schimba mărimea spațiului biologic.

Datele obținute de David și colab. [20] a sugerat că exista un spațiu biologic în jurul implantului supracreștal (atât încărcate cât și neprotezate) și aceasta este fiziologic format și stabil în dimensiune ca și spațiul periodontal din jurul dinților.

Scopul lucrării. Evaluarea nivelului osos periimplantar în perioada de osteointegrare a implantelor în dependență de poziționarea lor osoasă: subcreștal, juxtacreștal și supracreștal.

Material și metode. În acest studiu clinic randomizat au fost incluse 17 persoane – 11 femei și 6 bărbați cu vârsta cuprinsă între 30 și 56 ani. Au fost utilizate 24 implante de stadiul II – sistemul Alpha-BIO,

autofiletabile de diferite dimensiuni și lungimi, inserate imediat postextracțional la maxilarul superior. Dintre aceste 7 implante (29,16%) au fost inoculate în zona frontală, restul de 17 implante (70,83%) au fost inserate în zona posterioară – în situsurile premolarilor 10 implante (41,66%) și, respectiv, 7 implante la nivelul molarilor (29,17%) [fig. 1]. În dependență de raportul colului implantar cu creșta alveolară determinat atât vizual în timpul intervenției chirurgicale, cât și radiologic, imediat post-implantar, acești pacienți au fost divizați în 3 grupuri, fiecare a câte 8 implante: I lot – implantele au fost inoculate supracreștal, al II-lea lot – implante inserate juxtacreștal și al III-lea lot – implante inserate subcreștal.

La a 2 etapă chirurgicală (efectuată peste 5-6 luni) pacienții s-au prezentat cu clișeu radiologic de control care a fost analizat pentru a depista schimbările (rezorbție sau apoziție) a osului periimplantar creștal.

Analiza radiografiilor a fost efectuată prin intermediul programului Adobe Photoshop CS3 Extended. În baza ortopantomogramelor postoperatorii și celor de la a doua ședință chirurgicală a fost posibilă aprecierea resorbției sau apoziției corticalei periimplantare. Analiza statistică a fost efectuată prin calculul valorilor medii, erorii standard, indicelui Student's paired *t* Test (cu stabilirea nivelului de semnificație $p < 0,05$).

Rezultate. La sfârșitul perioadei de vindecare (5-6 luni) toate implantele s-au integrat cu succes. Astfel, la nivelul implantelor plasate supracreștal s-au atestat 2 rezorbții (25%) și 6 apoziții (75%), la nivelul juxtacreștal – 4 rezorbții (50%) și 4 apoziții (50%) și respectiv la implantele inserate subcreștal – 6 rezorbții (75%) și 2 apoziții (25%) [fig. 2].

La a doua etapă chirurgicală s-a constatat că schimbările osului periimplantar creștal depind în mare parte de amplasarea implantului în os. Cu cât este mai adâncit în țesutul osos față de creșta apofozei alveolare, cu atât numărul de rezorbții este mai mare, constituind 75%, iar la inserția implantelor în mediu

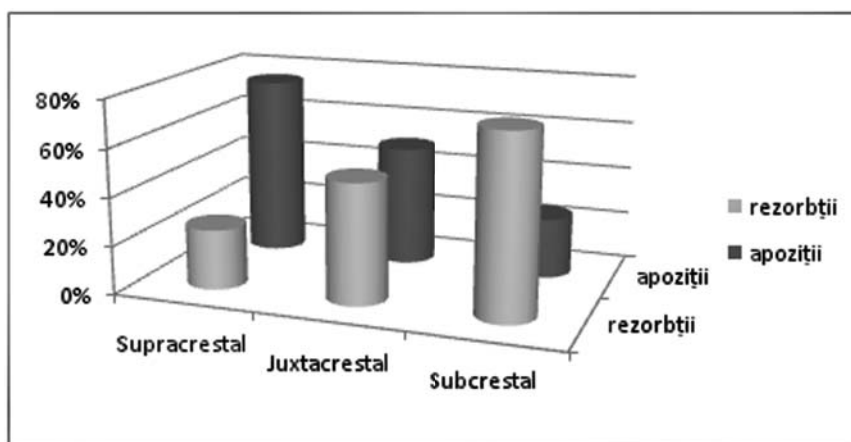


Fig. 2. Numărul cazurilor de apozitie și rezorbții la finele perioadei de vindecare, în dependență de raportul cu corticala osoasă

Tabelul 1

Resorbția și apozitia osului cortical periimplantar în dependență de profunzimea instalării implanturilor

Tipul de inserție	Nr. de implante	Rezorbție (mm)		Apoziție (mm)	
		nr	(Media ±ES)	nr	(Media ±ES)
Supracrestal	8	2	0,12±0,19	6	1,54±0,55
Juxtacrestal	8	4	0,40±0,22	4	0,84±0,14
Subcrestal	8	6	1,16±0,17	2	0,21±0,007

cu 1,13 mm supracrestal există o apozitie osoasă vădită, iarăși de 75% [tab.1].

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute a demonstrat că în grupul implantelor inserate subcortical, resorbția osului cortical periimplantar este mai pronunțată semnificativ în comparație cu grupul supracortical ($p < 0,01$). Rezorbția osului la implantele instalate juxtacortical nu este diferită semnificativ decât cu rezorbția periimplantară din jurul implantelor instalate subcortical $p < 0,05$. Valorile resorbției osului cortical din jurul implantelor instalate juxtacortical sunt similare celor instalate în poziție supracorticală ($p > 0,05$).

Discuții și concluzii. Microfisura care este o linie de legătură între un implant și abutment a fost mult timp un subiect de cercetare intensă. [22,10,6]. Unii autori [4] au evaluat amplasarea microfisurii și configurația morfologiei osoase periimplantare în cazul implanturi inserate juxta- sau supracortical și a concluzionat că, cantitatea și forma de defect osos periimplantar depinde de conexiune implant – bont protetic, în special pentru implantele plasate subcrestal.

Hernan și colaboratorii [28] au sugerat că, cea mai mare pierdere de masa osoasă a avut loc atunci, când microfisura a fost la frontiera colului implantar și corticalei sau 1 mm și mai mult sub creasta osoasă.

Studiile efectuate de Gargiul AW et al. [42] au confirmat faptul că, spațiul biologic din jurul implantelor supracortical a fost similară cu cea a dinților naturali. Pierderea de os marginal a fost influențată în mod direct de prezența sau absența microfisurii și locația sa.

Bibliografie

1. Hoshaw S.J., Brunski J.B., Cochran G.V.B. *Mechanical loading of Branemark implants affects interfacial modeling and remodeling.* Int J Oral Maxillofac Implants. 1994; 9: p. 345-360.
2. Mostovei Andrei. *Formarea spațiului biologic periimplantar în tehnica fără lambou în dependență de tipul mucoasei și profunzimea instalării implanturilor.* Medicina Stomatologică 3(28) / 2013; p. 53-58.
3. Vaillancourt H., Pilliar R.M., McCammond D. *Factors affecting crestal bone loss with dental implants partially covered with a porous coating: A finite element analysis.* Int J Oral Maxillofac Implants. 1996; 11: p.351-359.
4. Vaillancourt H., Pilliar R.M., McCammond D. *Finite element analysis of crestal bone loss around porous-coated dental implants.* J Appl Biomater. 1995; 6: 267-282.
5. Hermann JS, Cochran DL, Nummikoski PV, et al. *Crestal bone changes around titanium implants: a radiographic evaluation of unloaded nonsubmerged and submerged implants in the canine mandible.* J Periodontol. 1997; 68: p. 1117-1130.
6. Ericsson I., Nilner K., Klinge B., et al. *Radiographical and histological characteristics of submerged and non-submerged titanium implants. An experimental study in the Labrador dog.* Clin Oral Implants Res. 1996; 7: 20-26.
7. Misch C.E., Bidez M.W., Sharawy M. *A bioengineered implant for a predetermined bone cellular response to loading forces. A literature review.* J Periodontol. 2001; 72: 1276-1286.
8. Callan D., O’Mahony A., Cobb C.M., *Loss of crestal bone around dental implants: a retrospective study.* Implant Dent. 1998; 7: 258-266.

9. O'Mahony A., Bowles Q., Woolsey G., et al. *Stress distribution in the single unit osseointegrated dental implant: finite element analyses of axial and non-axial loading*. *Implant Dent.* 2000; 9: 207-218.
10. Wiskott HWA, Belser U.C. *Lack of integration of smooth titanium surfaces: A working hypothesis based on strains generated in the surrounding bone*. *Clin Oral Implants Res.* 1999; 10: 429-444.
11. Gotfredsen K., Berglundh T., Lindhe J. *Bone reactions to titanium implants with different surface characteristics subjected to static load. A study in the dog (II)*. *Clin Oral Implants Res.* 2001; 12: 196-201.
12. Barbier L., Schepers E. *Adaptive bone remodeling around oral implants under axial and non-axial loading conditions in the dog mandible*. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997; 12: 215-223.
13. Duyck J., Ronold H.J., van Oosterwyck H., et al. *The influence of static and dynamic loading on marginal bone reactions around osseointegrated implants: an animal experimental study*. *Clin Oral Implants Res.* 2001; 12: 207-218.
14. Tarnow D.P., Cho S.C., Wallace S.S. *The effect of inter-implant distance on the height of inter-implant bone crest*. *J Periodontol.* 2000; 71: 546-549.
15. Abrahamsson I., Berglundh T., Wennstrom J., et al. *The peri-implant hard and soft tissues at different implant systems. A comparative study in the dog*. *Clin Oral Implants Res.* 1996; 7: 212-219.
16. Berglundh T., Lindhe J. *Dimension of the peri-implant mucosa: biological width revisited*. *J Clin Periodontol.* 1996; 23: 971-973.
17. Cochran D.L., Hermann J.S., Schenk R.K., et al. *Biologic width around titanium implants. A histometric analysis of the implanto-gingival junction around unloaded and loaded nonsubmerged implants in the canine mandible*. *J Periodontol.* 1997; 68: 186-198.
18. Hermann J.S., Buser D., Schenk R.K., et al. *Biological width around titanium implants. A physiologically formed and stable dimension over time*. *Clin Oral Implants Res.* 2000; 11: 1-11.
19. Gargiulo A.W., Wentz F.M., Orban B. *Dimensions and relations of the dentogingival junction in humans*. *J Periodontol.* 1961; 32: 261-267.
20. Stern I.B. *Current concepts of the dentogingival junction: The epithelial and connective tissue attachments to the tooth*. *J Periodontol.* 1981; 52: 465-476.
21. Piattelli A., Scarano A., Quaranta M. *High-precision, cost-effective system for producing thin sections of oral tissues containing dental implants*. *Biomaterials.* 1997; 18: 577-579.
22. Persson L.G., Lekholm U., Leonhardt A., et al. *Bacterial colonization on internal surfaces of Branemark system implant components*. *Clin Oral Implants Res.* 1996; 7: 90-95.
23. Quirynen M., Bollen C.M., Eysen H., et al. *Microbial penetration along the implant components of the Branemark system. An in vitro study*. *Clin Oral Implants Res.* 1994; 5: 239-244.
24. Jansen V.K., Conrads G., Richter E.J. *Microbial leakage and marginal fit of the implant-abutment interface*. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997; 12: 527-540.
25. Piattelli A., Scarano A., Paolantonio M., et al. *Fluids and microbial penetration in the internal part of cement-retained versus screwretained implant-abutment connections*. *J Periodontol.* 2001; 72: 1146-1150.
26. Quirynen M., van Steenberghe D. *Bacterial colonization of the internal part of two-stage implants. An in vivo study*. *Clin Oral Implants Res.* 1993; 4: 158-161.
27. Hermann J.S., Schofield J.D., Schenk R.K., et al. *Influence of the size of the microgap on crestal bone changes around titanium implants. A histometric evaluation of unloaded non-submerged implants in the canine mandible*. *J Periodontol.* 2001; 72: 1372-1383.
28. Weber H.P., Buser D., Donath K., et al. *Comparison of healed tissues adjacent to submerged and non-submerged unloaded dental implants. A histometric study in Beagle dogs*. *Clin Oral Implants Res.* 1996; 7: 11-19.
29. Hermann J.S., Buser D., Schenk R.K., et al. *Crestal bone changes around titanium implants. A histometric evaluation of unloaded non-submerged and submerged implants in the canine mandible*. *J Periodontol.* 2000; 71: 1412-1424.
30. Albrektsson T., Isidor F. *Cosensus report of session IV. In: Lang N.P., Karring T., eds. Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*. London: Quintessence Publishing Co., Ltd., 1994; 365-369.

TRATAMENTUL PROTETIC ÎN EDENTAȚIA UNIDENTARĂ

Olga Cheptanaru – asistent universitar,

Catedra de propedeutica stomatologică și implantologie dentară „Pavel Godoroja”,

USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 069256326, bajurica@yahoo.com

Rezumat

La moment sunt disponibile o varietate largă de posibilități pentru restabilirea integrității arcadei dentare în cazul breșelor unidentare: proteza parțială mobilizabilă, proteza fixă și construcții implanto-protetice. **Scopul:** studierea surselor bibliografice în vederea evaluării metodelor de tratament în edentațiile unidentare. **Material și metode.** Au fost examinate manuale de specialitate, articole din surse medicale naționale, cât și internaționale on-line așa ca: Medline, PubMed,

Catalogul electronic al USMF „Nicolae Testemițanu“ Bibliotecii Științifice Medicale (OPAC), Biblioteca Electronică Didactică a USMF „Nicolae Testemițanu“. Au fost selectate 40 surse bibliografice, fiind cele mai informative pentru aplicarea în studiul dat. **Rezultate.** Tratamentul edentației parțiale unidentare utilizează mijloace protetice pentru a reconstitui arcadele dentare în funcție de topografia edentației, obiectivele și criteriile de tratament. Mijloacele de tratament protetic sunt clasificate după diverse criterii: modalitatea de transmitere a presiunilor asupra oaselor maxilare; raportul cu grupul dentar restant; modalitatea de integrare a piesei protetice la sistemul stomatognat. În dependență de suportul pe care sunt realizate, mijloacele de tratament protetic pot fi cu suport odonto-paradontal, muco-osos și suport implantar. **Concluzii.** Puntea dentară duce la deteriorarea dinților limitrofi breșei, iar proteza parțial mobilizabilă provoacă rezorbția procesului alveolar, ceea ce limitează mult utilizarea acestor metode de tratament în edentația unidentară. Reabilitarea implanto-protetică permite menținerea integrității dinților vecini unei breșe, micșorează rezorbția procesului alveolar, îmbunătățind estetica dentară. Rezolvarea estetică și funcțională a edentațiilor unidentare prin intermediul protezării pe implanturi necesită o colaborare perfectă între medicul chirurg, medicul protetician și tehnicianul dentar. Sarcina evaluării și echilibrării forțelor ocluzale exercitate pe restaurarea finală îi revine proteticianului, care va evita dereglări ale ocluziei dentare printr-o refacere protetică corectă.

Cuvinte-cheie: edentație unidentară, tratament implanto-protetic, punți dentare

Summary. Single tooth prosthetic replacement

Currently there are available a variety of treating methods for single tooth replacement: partial removable denture, fixed denture and implant supported prosthesis. **Aim:** studying the bibliographic data sources in order to assess the variety of prosthetic treatment in single tooth replacement. **Methods and materials.** There were examined speciality books, articles, in national and international medical online sources such as: Medline, PubMed, electronic catalog of „N. Testemițanu „Medical Scientific Library“. There were selected 40 bibliographic sources, being the most informative for application in the present study. **Results.** The treatment of single missing tooth is used in different prosthetic methods to reconstruct the functional morphology of dental arches and stomatognathic system. Types of prosthetic treatment are classified according to different criteria: pressure transmission on the maxillary bones; relationship with adjacent teeth, the manner of fixing the prosthesis. According to the support on which they are made, the prosthesis can have dental-periodontal support, mucous-bony and implant support. **Conclusions.** The dental bridge damages the adjacent teeth and the partially removable denture causes resorption of the alveolar process, which limits the use of these methods of treatment for the single missing tooth. The implant-prosthetic rehabilitation contributes to maintaining the integrity of the neighboring teeth, reduces the alveolar resorption process improving dental esthetics. The functional and esthetic solving of single missing tooth by implant prosthesis requires perfect cooperation between surgeon, prosthodontist and dental technician. The task of assessing and balancing occlusal forces exerted on the final restoration is going to the prosthodontist which will prevent dental occlusion disorders through correct prosthetic restoration.

Key words: single missing tooth, implant supported prostheses, dental bridge

Резюме. Ортопедическое лечение частичной адентии одного зуба

На данный момент доступны разнообразные возможности для восстановления нарушений целостности зубных дуг в случаи потери одного зуба: частичные съемные протезы, несъемные протезы и протезы на имплантатах. **Цель:** изучение литературных данных для оценки методов лечения частичной адентии одного зуба. **Материалы и методы.** Изучены специализированные учебные пособия, статьи опубликованные в национальных и международных медицинских источниках в Интернете, таких как: Medline, PubMed, электронный каталог «Николае Тестемицану «Медицинская научная библиотека (OPAC) Электронная библиотека медицинского университета «Николае Тестемицану». Были отобраны 40 библиографических источника из наиболее информативных для применения в настоящем исследовании. **Результаты.** При лечении частичной адентии одного зуба используются ортопедические конструкции, для реконструкции зубных дуг в соответствии с топографией беззубого участка, целями и критериями для лечения. Средства лечения классифицируются по различным критериям: тип передачи жевательного давления на альвеолярную кость; соотношение с остаточной группой зубов; тип интегрирования челюстно-лицевой системы. В зависимости от основы, на которую они опираются различают ортопедические конструкции с одонто-пародонтальной опорой, слизисто-костной опорой и на имплантаты. **Выводы.** Мостовидные протезы приводят к разрушению твердых тканей опорных зубов, а частично съемные протезы вызывают резорбцию альвеолярного отростка, что ограничивает использование этих методов при лечении частичной адентии одного зуба. Имплантно-ортопедические реабилитации позволяет поддержание целостности соседних зубов, снижает резорбцию альвеолярного отростка, улучшает эстетику. Решение эстетики и функциональности адентии одного зуба протезированием на имплантатах требует активного сотрудничества между врачами хирург-имплантолог, ортопедом и зубным техником. Задача оценки и выравнивания окклюзионных сил, влияющих на окончательное восстановление лежит на врача ортопедом, на котором лежит ответственность коррекции нарушений прикуса посредством правильного протезирования.

Ключевые слова: частичная адентия одного зуба, лечение протезами на имплантатах, мостовидные протезы

Introducere. Terapia edentației parțiale prezintă un interes sporit în comunitatea științifică specializată, determinată de frecvența înaltă a acestei patologii și de extinderea ponderii pacienților edentați parțial la toate categoriile de vârstă. Restabilirea esteticii și funcției sistemului stomatogant, determină pacienții să se adreseze destul de frecvent în clinicile stomatologice, cu scopul reabilitării breșelor unidentare. Edentația parțială este în creștere în majoritatea țărilor lumii. Potrivit asociației americane de chirurgie orală și maxilo-facială 69% din adulți cu vârsta cuprinsă între 35-44 ani au pierdut cel puțin un dinte permanent ca urmare a unei leziuni traumatice, boală parodontală, tratament incorect al canalelor radiculare sau carii dentare [12].

Studii detaliate efectuate pe craniile în Anglia de către Moore și Corbett în jurul anilor 1970-1975, relevă o rată de creștere a numărului cariilor dentare. În urma proceselor carioase și a bolii parodontale aproximativ 75% din populație prezintă diferite forme de edentație. Declanșarea acestor stări patologice sunt favorizate de o multitudine de factorii locali și generali (placa bacteriană, în strânsă corelație cu specificul alimentației și abilitatea pacienților de a ține sub control igiena buco-dentară). Schimbările țesuturilor dento-parodontale, în cadrul edentației parțiale, sunt declanșate de anumiți factori patologici, care se grupează în două grupuri: factori cauzali și factori favorizanți.

Factorii cauzali: microorganismele, placa dentară, stresul ocluzal (mecano-funcțional) și emoțional.

Factorii favorizanți: condițiile igienice buco-dentare, rezistența tisulară individuală sau calitățile ereditare ale țesuturilor dento-parodontale.

În cazul în care acțiunea factorilor cauzali este constantă, modalitatea și rapiditatea alterării sănătății țesuturilor este corelată cu rezistența tisulară individuală. Factorii cauzali acționează concomitent asupra mai multor zone tisulare. Microorganismele, în asociere cu placa dentară, în absența măsurilor igienice locale afectează atât dinții, cât și parodontiul prin dereglarea țesuturilor de susținere a dinților. Forțele ocluzale suprasolicitanțe din punct de vedere biomecanic slăbesc calitățile funcționale ale dinților prin abraziunea patologică a lor și prin reducerea capacității de rezistență a parodontiului, determinând mobilitatea patologică. Acțiunea factorilor cauzali este potențată sau atenuată de rezistența tisulară individuală, diferită, la fiecare pacient. Această rezistență este influențată atât de factorii genetici și ereditari, precum și de condiția psihosomatică, corelată cu starea fizică, stresul, echilibrul hormonal, glicemic sau terapeutic medicamentos. Rezistența biologică individuală se reduce valoric odată cu înaintarea în vâr-

stă, modificarea alimentației și a intensității stimulilor emoționali [14].

Din punct de vedere clinic și etiopatogenic, formele de edentație se grupează în felul următor:

- Edentații congenitale (primare);
- Edentații aparente (tranzitorii);
- Edentații dobândite (secundare).

1. Edentația congenitală, cunoscută și sub denumirea de anodonție, se produce din cauza mugurilor dentari. Ea afectează de obicei dențiatura permanentă.

2. Edentația aparentă sau tranzitorie se manifestă în mod temporar, mai frecvent în perioada dențiaturii mixte și mai rar în cazul dențiaturii permanente. Formele clinice prezintă: spații edentate în zona dinților pe cale de erupție, spații edentate în dreptul dinților cu erupție întârziată, spații edentate în zona dinților care din cauza poziției înclinate nu pot erupe (incluzie dentară).

3. Edentația dobândită este forma de edentație care se întâlnește cel mai des. Cea mai mare parte a edentațiilor sunt produse de parodontopatiile degenerative, inflamatorii sau mixte și de cariile dentare și complicațiile lor. Alți factori etiopatogenici ai edentației sunt:

- Traumatismele acute, cronice sau iatrogene, parodontale, ocluzale;
- Osteomielite;
- Tumorile dento-maxilare;
- Extracțiile de necesitate (făcute în scop ortodontic, protetic, profilactic).

Edentația din perioada dențiaturii mixte, predomină la mandibulă și se întâlnește mai des la femei în comparație cu bărbații. Perioada de vârstă în care prevalează edentațiile parțiale dobândite este cuprinsă între 30-65 de ani [14]. Tratamentul protetic rămâne ultima modalitate de reabilitare terapeutică în urma eșecurilor tratamentelor odontologice, ortodontice, endodontice și parodontale. Din punct de vedere istoric, puntea dentară a fost opțiunea de bază recomandabilă pentru înlocuirea unui dinte lipsă, însă în ultimii 30 de ani protocolul tratamentului lent a fost modificat. În reabilitarea edentațiilor unidentare pentru păstrarea vitalității și integrității dinților limitrofi breșei dentare a fost propus protocolul de tratament implant-protetic. În urma multiplilor cercetări științifice experimentale pe animale și clinice s-a demonstrat că implanturile osteointegrate sunt o alternativă benefică pentru punțile dentare. În ultimul deceniu restaurările protetice pe implante s-au extins mult. Acesta ne confirmă datele literaturii de specialitate. Dacă până în 1986 erau inserate aproximativ 100.000 de implante tip Bränemark la 25.000 de pacienți din întreaga lume, atunci în 1994 doar în Franța au fost inserate 30.000 de implante iar în 1995 au fost inserate un număr de peste 100.000 [18].

Există o multitudine de factori ce determină alegerea finală de tratament în edentațiile unidentare. Acești factori sunt aleși în dependență de situația clinică, de la caz la caz. În multiplele cazuri clinice, când sunt posibile mai multe opțiuni de tratament, alegerea finală a metodei de tratament depinde de următorii factori: situația clinică a edentației, stare generală a pacientului, statutul local, starea socială și nu în ultimul rând starea financiară a pacientului [24, 25, 26].

Prin urmare, este obligatoriu să se înțeleagă preferințele pacientului care asigură satisfacția sa după tratamentul final. Planificarea tratamentului protetic nu poate fi efectuat doar în bază de examen clinic sau opinia personală a unui medic, dar necesită o evaluare în comun a mai multor specialiști din domeniul dat pentru stabilirea planului de tratament final (punți dentare, proteze parțiale mobilizabile sau tratament implanto-protetic). Apoi, într-o discuție strânsă cu pacientul în comun acord este stabilită decizia finală de tratament [18, 25, 26].

Scopul lucrării. Studierea surselor bibliografice în vederea evaluării metodelor de tratament în edentațiile unidentare.

Material și metode. În acest reviu literar au fost examinate manuale de specialitate, articole din surse medicale naționale, cât și internaționale on-line așa ca: Medline, PubMed, Embase, Catalogul electronic al USMF „Nicolae Testemițanu” Bibliotecii Științifice Medicale (OPAC), Biblioteca Electronică Didactică a USMF „Nicolae Testemițanu”. Au fost analizate 130 surse bibliografice din care au fost selectate 40, ca fiind cele mai informative pentru aplicarea în studiul dat.

Rezultate și discuții. Pentru refacerea arcadelor dentare edentate unidentare sunt utilizate o multitudine de metode și construcții protetice individualizate capabile să restabilească morfofuncționalitatea sistemului stomatognat [6, 11, 12, 24, 25, 26].

Mijloacele de tratament protetic sunt clasificate după diverse criterii: modalitatea de transmitere a presiunilor asupra oaselor maxilare; raportul cu grupul dentar restant; modalitatea de integrare a piesei protetice la sistemul stomatognat [5, 6]. În funcție de suportul pe care sunt realizate, mijloacele de tratament protetic pot fi clasificate în trei grupe:

- muco-osos (mobil);
- suport odonto-paradontal;
- suport implantar.

Aparatul gnato-protetic cu suport muco-osos (mobil) este o construcție protetică independentă, liberă și autonomă a cărei stabilitate pe câmpul protetic se realizează în principal pe principiul adeziunii, legătura cu dinții restanți putând fi extrinsecă, de sim-

plu contact, prin elemente de ancorare de tipul croșetelor, care asigură menținerea în loc a protezei în timpul masticației și al vorbirii. Fiind o construcție protetică care realizează înlocuirea dinților absenți fără a se agrega la sistemul dentar existent, această formă de protezare, o vom folosi ca soluție terapeutică de urgență când vrem să completăm rapid o arcadă întreruptă prin edentație, fără sacrificiu de substanță dentară [6, 16].

Aparatele gnato-protetice cu suport odonto-paradontal (proteze conjuncte sau mai numite și punți dentare) sunt construcții protetice eterogene, agregate la dinții restanți pe care se sprijină și prin intermediul cărora transmit presiunile masticatorii la os, de o manieră fiziologică. Realizarea acestor construcții nu se poate face decât prin sacrificiu de substanță dentară a dinților stâlpi în construcția fixă. Cea mai importantă caracteristică a acestor modalități de protezare este modalitatea fiziologică de transmitere a presiunilor, prin intermediul dinților și al parodontului. Volumul redus și fixitatea permanentă a aparatelor conjuncte rezolvă aproape fără deficit tulburările funcționale, fiind apreciat de pacienți. Valoarea optimă a eficienței masticatorii reprezintă pentru ei criteriul principal de apreciere a tratamentului prin mijloace conjuncte. Din cauza acestor beneficii, punțile dentare au fost folosite pe larg în ultimele șase decenii. Însă s-a demonstrat că ele prezintă o rată scăzută de supraviețuire a dinților stâlpi pe care sunt fixate. După o evaluare a 42 de studii din 1970, Creugers și autorii au calculat o rată de succes de 74% a punților dentare în decurs de 15 ani, pe când Walton și Schwartz 50% între 9,6 și 10, 3 ani. Scuria și coautorii au efectuat o meta-analiză a mai multor studii și au arătat un eșec de 30% la 50% în timp de 15 ani la rata de succes a punților dentare pe dinții stâlpi. Când se prepară un dinte pentru confecționarea coroanelor dentare apare un risc de 5,7% a acidentelor pulpare ireversibile, care ulterior necesită tratament endodontic. În plus marginea coroanelor dinților care sunt situați lângă corpul de punte, sunt permanent sub riscul apariției cariilor care în viitor necesită tratament endodontic. Aceasta se explică prin faptul că la nivelul corpului de punte se formează un „rezervor” pentru placa bacteriană, deoarece aparatele gnato-protetice sunt fixate prin cimentare la dinții restanți și datorită caracterului permanent al agregării, împiedică realizarea unei igiene corespunzătoare. De asemenea sub un mare risc se află și starea țesuturilor paradontale, incluzând pierderea țesutului osos la nivelul dinților stâlpi sub puntea dentară. Datorită faptului că 15% din dinții stâlpi acoperiți cu punți dentare necesită tratament endodontic și terapia canalelor radiculare au o rată de succes de 80% în 8 ani, mulți dintre dinții stâlpi pot fi pierduți.

Studiile recente indică de la 8 până la 18% de pierdere a dinților restanți în termen de 10 ani. Cercetătorii au observat că dinții stâlpi tratați endodontic au o rată mai crescută de complicații decât dinții stâlpi vitali. Cauzele cele mai frecvente care duc la eșecul tratamentului prin punți dentare sunt: caria dentară, tratamentul endodontic efectuat incorect și închiderea marginală deficitară. Rezultatele nefavorabile ale tratamentului edentației unidentare cu punți dentare, arată că este necesară evaluarea altor alternative în tratament [9, 10, 14, 18, 19].

Aparatele gnato-protetice cu suport implantar sunt construcțiile protetice care au sprijin pur pe implantate. Ele se folosesc atunci când suportul muco-osos este sănătos, fără atrofie sau resorbție, în condițiile echilibrului constantelor biologice ale pacientului [9]. Respectarea principiilor biomecanic, biologic, funcțional, homeostazic în realizarea unor aparate gnato-protetice pe implantate dentare poate conduce la obținerea unei durabilități în timp cel puțin egale, dacă nu chiar mai mari decât în cazul dinților naturali (Bratu, "Puntea pe implantate").

Implantologia orală este un domeniu care a acumulat în ultimul timp enorm de multe date fundamentale și clinice, un amestec de chirurgie protetică și gnatologie care a revoluționat stomatologia în general și protetica dentară în special [1,2,3,5,8].

În medicina generală, după Körber, prin implantate se înțeleg diferite dispozitive sau aparate din materiale aloplastice care se introduc în organism unde rămân temporar sau permanent în scopuri terapeutice sau de protezare (implantate de cristal, valve cardiace, articulații, materiale de osteosinteză) [18].

În stomatologie, implantatele dentare constau din diferite dispozitive sau sisteme, confecționate din materiale aloplastice care se inseră în grosimea țesutului osos a apofizei alveolare, cu scopul de a asigura o retenție corespunzătoare lucrărilor protetice.

Din 1993 până în prezent restaurările protetice pe implantate în edentațiile unidentare s-au poziționat ca fiind cele mai predicibile metode de tratament. La momentul actual acestea prezintă un interes sporit în literatura de specialitate, comparativ cu alte metode. Ultimele studii efectuate, demonstrează o rată de succes mai mare decât orice altă metodă de tratament în edentația unidentară. În așa mod, după datele lui Mish, rata de succes a osteointegrării implantelor a fost de 100%, de la 5 la 10 ani de supraveghere, pe când după datele lui Priest a fost de 97% la 10 ani de supraveghere [15, 22, 24].

Implanturile prezintă anumite particularități anatomico-morfologice, de care trebuie să ținem cont atunci când realizăm restaurările protetice angrenate pe acestea. Individualizarea ocluzală a restaurărilor

protetice pe implantate este specifică comparativ cu protetica clasică. Această etapă influențează longevitatea implanturilor în funcționalitatea aparatului dento-maxilar. Vulnerabilitatea în fața agresiunilor bacteriene, cât și forțele atipice aplicate asupra sistemului stomatognat (intensitate sau durată mărită, direcție în afara axului) diferă la implanturi și dinți.

Mecanismele de apărare împotriva forțelor atipice ale dinților naturali sunt:

- Membrana parodontală a acestora reduce impulsul forței ocluzale și „dispersează” șocurile ocluzale, dirijându-le către toată masa de os înconjurător.
- Mobilitatea fiziologică, naturală, a dinților favorizează repartizarea forțelor ocluzale.
- Osul ce înconjoară suprafața radiculară dentară este de tip cortical, ceea ce îi conferă o rezistență mărită în fața forțelor dezvoltate asupra lui.
- Datorită complexului nervos senzorial existent la nivelul dintelui (atât în interior, cât și în jurul lui), proprioreceptorii vor reduce reflex forța supraliminară dezvoltată la un moment dat.
- Dacă un dinte se află în traumă ocluzală, apar manifestări specifice clinice și radiologice la nivelul acestuia [6, 7, 28, 29].

Spre deosebire de dinți, implanturile:

- Nu prezintă membrana periodontală, în acest caz existând o interfață directă os-implant, ceea ce duce la creșterea forței de impact asupra osului înconjurător. De asemenea, forțele laterale dezvoltate asupra implanturilor vor crește solicitările asupra osului din jurul acestuia.
- Implantul este totdeauna rigid (mobilitatea implantului înseamnă eșec). Datorită acestui fapt, forțele ocluzale dezvoltate asupra unui implant nu mai suferă fenomenul de „împrăștiere” la nivelul osului din jurul implantului (acestea nu se mai dispersează).
- Implantul nu prezintă complex nervos senzorial, deci forțele supraliminare dezvoltate la un moment dat asupra unei structuri protetice pe implanturi nu va putea fi redusă reflex. Conștientizarea forței dezvoltate pe implant este de 2 până la 5 ori mai mică, comparativ cu a dintelui natural.

• Semnele clinice care apar în cazul unei eventuale traume ocluzale sunt în special de ordin biomecanic (fractura componentei fizionomice a structurilor protetice, slăbirea și pierderea șurubului bonturilor protetice sau a punților înșurubabile, fractura sistemelor speciale, a bazei acrilice sau a scheletului metalic – în cazul supraprotezărilor), iar radiologic se observă pierdere osoasă periimplantară. Toate acestea nu se asociază cu simptomatologie dureroasă specifică și frecvent determină prezentarea pacientului în cabinet atunci când aceste complicații îl disfuncționează.

- În jurul implantului se află os trabecular, nu cortical, ceea ce îi conferă o vulnerabilitate mai mare în fața stresului ocluzal [8, 9, 10].

Din cele enumerate mai sus putem înțelege că nu există mecanisme specifice de apărare împotriva forțelor atipice la nivelul implanturilor. Succesul pe termen lung este determinat de rigurozitatea realizării structurilor protetice și de înțelegerea potențialelor efecte ale stresului ocluzal asupra implanturilor.

Este clar observată legătura directă dintre supra-solicitarea ocluzală a structurilor ancorate pe implanturi și resorbția osoasă periimplantară, cu riscul pierderii implanturilor.

Până la ora actuală nu există o schemă ocluzală unanim acceptată în protezările pe implanturi. Aproape toate conceptele dezvoltate de-a lungul timpului derivă din conceptele protezării convenționale, pe dinți naturali, fiind transpuse și în protezarea pe implanturi. Argumentele în acest caz sunt:

A. Mișcările mandibulare sunt identice la pacientul protezat convențional și la cel protezat pe implanturi.

B. La pacienții purtători de implanturi se constată prezența unei activități neuromusculare asemănătoare cu cea existentă din perioada de dentat.

Conform criteriilor ocluziei funcționale, lucrările protetice ancorate pe implanturi trebuie să se integreze în funcționalitatea aparatului dento-maxilar, asemănător lucrărilor protetice convenționale, dar trebuie să se țină cont și de particularitățile implanturilor amintite mai sus.

În timpul solictărilor funcționale, dinții naturali suferă o intruzie în propriile alveole de aproximativ 28-30 micrometri, lucru care nu se întâmplă la implant (intruzia acestuia este de 5 micrometri).

Luând în considerare cele descrise mai sus, este important de respectat și aplicat principiile ocluziei funcționale în terapiile implanto-protetice, în același mod ca și în protetica tradițională, dar cu particularitățile descrise mai sus, pentru a asigura succesul pe termen lung, știut fiind faptul că aspectele ocluzale au un rol important în longevitatea acestor construcții protetice [3, 6, 8, 9].

Concluzii. Opțiunile de tratament în edentația unidentară sunt: puntea dentară, proteza parțial mobilizabilă și tratamentul implanto-protetic. Pentru a lua o decizie optimă este necesară evaluarea tuturor alternativelor de tratament. Balanța decizională depinde de interacțiunea unui număr de variabile incluzând vârsta, dorința și motivația pacientului, statusul endodontic al dinților vecini edentației, situația parodontală specifică a dinților potențial implicați, relațiile ocluzale și prognosticul. De asemenea, este strict necesar de luat în considerare și capacitatea pacientu-

lui de implicare financiară și de timp. Puntea dentară duce la deteriorarea dinților limitrofi breșei, iar proteza parțial mobilizabilă provoacă rezorbția procesului alveolar, ceea ce limitează mult utilizarea acestor metode de tratament în edentația unidentară.

Reabilitarea implanto-protetică permite menținerea integrității dinților vecini unei breșe, micșorează rezorbția procesului alveolar, îmbunătățind estetica dentară. Rezolvarea estetică și funcțională a edentațiilor unidentare prin intermediul protezării pe implanturi necesită o colaborare perfectă între medicul chirurg, medicul protetician și tehnicianul dentar.

Sarcina evaluării și echilibrării forțelor ocluzale exercitate pe restaurarea finală îi revine proteticianului, care va evita dereglări ale ocluziei dentare printr-o refacere protetică corectă.

Bibliografie

1. Dobrovolschi O., Topalo V. „Aspecte de chirurgie menajantă în implantologia orală” Stomatologie 14.00.21.
2. Gumeniuc A., Topalo V. „Încărcarea funcțională precoce a implantelor dentare endosoase de gradul I” Stomatologie 14.00.21.
3. Mostovei A., Topalo V. „Evaluarea integrării implantelor dentare endosoase de stadiul doi instalate într-o ședință prin chirurgia fără lambou” Stomatologie 323.01.
4. Topalo V., Chele N., Mostovei A., Gumeniuc A., „Reabilitarea edentațiilor unidentare molare mandibulare prin intermediul implantelor de stadiul doi”, Medicina Stomatologică, 3(28)/2013, p 17-21.
5. Chele N. „Implantarea imediată: Riscuri și beneficii. Studiu preliminar.” Medicina Stomatologică, 3(32)/2014, p 56-64.
6. Gumeniuc A. “Considerații clinice în tratamentul implantologic a edentațiilor unidentare” Rev. Med. Chir. Soc. Med. Iași, 2009, vol. 113(2), supl.2, p.367-373.
7. Gumeniuc A., Topalo V., Reabilitarea protetică a pacienților cu breșe unidentare cu utilizarea implantelor dentare endosoase. Anale Științifice USMF „Nicolae Testemițanu”, 2007, Ediția VII, Vol.4, p. 411-416.
8. Bratu Dorin. „Noțiuni De Implantologie Orala Și Restaurări Protetice Pe Implantate” - U. M. F. Timișoara, 1996.
9. Vasile Burlui, Norina Fornă, Gabriela Ifteni. Clinica și Terapia Edentației Parțiale Intercalate Reduse, editura Apollonia – Iași, 2001.
10. Ion Rândașu, Dumitru David, Dan Blănaru „Punți dentare” – Litografia I.M.F. București, 1981.
11. Mihai Augustin „Protezarea Pe Implantate. Etape Clinice Si De Laborator” - Editura Sylvi, Bucuresti, 2000
12. Nicolae V. Elemente de implantologie orală, Editura Universității Lucian Blaga, Sibiu; 2005.
13. Nicolae V, Covaci L. Tratamentul implanto-protetic al edentațiilor parțiale mandibulare. Editura Universității Lucian Blaga Sibiu; 2007.
14. Sever Popa. Protetica Dentară, Editura Medicală, 2001.

15. Meyenberg K.H., Imoberdorf K.J. The esthetic challenges of single tooth replacement: a comparison of treatment alternatives. *Pract Periodontics Aesthet Dent.* 1997;9(7):727-735.
16. Willis M.S., Esqueda C.W., Schacht R.N. Social perceptions of individuals missing upper front teeth. *Percept Mot Skills.* 2008;106(2):423-435.
17. Torabinejad M., et al. Outcomes of root canal treatment and restoration, implant-supported single crowns, fixed partial dentures, and extraction without replacement: a systematic review. *J Prosthet Dent.* 2007;98(4):285-311.
18. Lowe R.A. Predictable fixed prosthodontics: technique is the key to success. *Compend Contin Educ Dent.* 2002;23(3 Suppl 1):4-12.
19. Cronin R.J., Cagna D.R. An update on fixed prosthodontics. *J Am Dent Assoc.* 1997;128(4):425-436.
20. Wostmann B., Budtz-Jorgensen E., Jepsen N., et al. Indications for removable partial dentures: a literature review. *Int J Prosthodont.* 2005;18(2):139-145.
21. Miyamoto T., et al. Treatment history of teeth in relation to the longevity of the teeth and their restorations: outcomes of teeth treated and maintained for 15 years. *J Prosthet Dent.* 2007;97(3):150-156.
22. Albrektsson T., Wennerber A. The impact of oral implants - past and future, 1966-2042. *J Can Dent Assoc.* 2005;71(5):327.
23. Buser D., Martin W., Belser U.C. Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: Anatomic and surgical considerations. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19:43-61.
24. Carrion J.B., Barbosa I.R. Single implant-supported restorations in the anterior maxilla. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2005;25(2):149-155.
25. Leblebicioglu B., Rawal S., Mariotti A. A review of the functional and esthetic requirements for dental implants. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(3):321-329.
26. Den Hartog L., Slater J.J., Vissink A., et al. Treatment outcome of immediate, early and conventional single-tooth implants in the aesthetic zone: a systematic review to survival, bone level, soft-tissue, aesthetics and patient satisfaction. *J Clin Periodontol.* 2008;35(12):1073-1086.
27. Cheung G.S., Lai S.C., Ng P.R. Fate of vital pulps beneath a metal-ceramic crown or a bridge retainer. *Int Endod J.* 2005;38(8):521-530.
28. De Backer H., Van Mack G., Decock V., Vanden Berghe L. Long-term survival of complete crowns, fixed dental prostheses, and cantilever fixed dental prostheses with posts and cores on root canal-treated teeth. *Int J Prosthodont.* 2007;20(3):229-234.
29. Tan K., Chan Es., Sim C.P., et al. A 5-year retrospective study of fixed partial dentures: success, survival, and incidence of biological and technical complications. *Singapore Dent J.* 2006;28(1):40-46.
30. Pjetursson B.E., Tan K., Lang N.P., et al. A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15(6):667-676.
31. Glantz P.O., Nilner K. Patient age and long term survival of fixed prosthodontics. *Gerodontology.* 1993;10:33-39.
32. Scurria M.S., Bader J.D., Shugars D.A. Meta-analysis of fixed partial denture survival: prostheses and abutments. *J Prosthet Dent.* 1998;79(4):459-464.
33. Abt E. Growing base on evidence on the survival rates of implant-supported fixed prostheses. *Evid Based Dent.* 2008;9(2):51-52.
34. Single-tooth implants and their role in preserving remaining teeth: a 10-year survival study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14(2):181-188.
35. Engquist B., Nilson H., Astrand P. Single-tooth replacement by osseointegrated Branemark implants. A retrospective study of 82 implants. *Clin Oral Impl Res.* 1995;6:238-245.
36. Avivi-Arber L., Zarb G. Clinical effectiveness of implant-supported single tooth replacement: the Toronto study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:311-21.
37. Balshi T.J., Hernandez R.E., Pryszyk M.C., Rangert B. A comparative study of one implant versus two replacing a single molar. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996;11:372-8.
38. André P. Saadoun, *Esthetic Soft Tissue Management of Teeth and Implants*, First Edition, 2013 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2013 by John Wiley & Sons, Ltd. p 117-139.
39. Gallucci G.O., Grutter L., Nedir R., Bischof M., Belser U.C. Esthetic outcomes with porcelain-fused-to-metal and all-ceramic singleimplant crowns. *Clin. Oral Impl. Res.* 22,2011; 62- 69.
40. Buser D. et al., *Stability of Contour Augmentation and Esthetic Outcomes of Implant-Supported Single Crowns in the Esthetic Zone: 3-Year Results of a Prospective Study With Early Implant Placement Postextraction.* *Journal of Periodontology.* 2011. v. 82, nr. 3, p.342-349.

ПЕРСПЕКТИВЫ МОНИТОРИНГА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ПОМОЩЬЮ ЕВРОПЕЙСКИХ ИНДИКАТОРОВ

Петр Леус¹ – проф., д.м.н.,
Ион Лупан² – проф., др. хаб. мед. наук,
Аурелия Спинеи² – доц., др. мед. наук,
Юрий Спинеи² – доц., др. мед. наук,

¹Кафедра терапевтической стоматологии

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,

²Кафедра челюстно-лицевой хирургии, детской стоматологии и ортодонтии

Государственный Университет Медицины и Фармации «Николае Тестемицану»

tel. 069278778, aurelia.spinei@usmf.md

Rezumat. Perspective de monitorizare a stării de sănătate orală la copiii de vârstă școlară cu utilizarea indicatorilor europeni

Monitorizarea în permanență a stării de sănătate orală la copii este o componentă de importanță majoră a sistemului de sănătate. Unul din cele mai accesibile „instrumente” utilizate pentru identificarea factorilor nefavorabili care ar putea reduce eficiența măsurilor preventive la nivel de comunitate sunt indicatorii europeni de sănătate orală – European Global Oral Health Indicators Development, 2005 (EGOHID), care sunt specifici și suficient de informativi în identificarea factorilor de risc pentru apariția afecțiunilor orale la copii. Scopul prezentului studiu a constituit aprecierea valorii informative a indicatorilor europeni în identificarea factorilor care influențează starea de sănătatea orală la copii de vârstă școlară. În cadrul proiectului-pilot internațional în trei orașe - Chișinău, Republica Moldova; Minsk, Belarus și Ternopol, Ucraina s-a efectuat examinarea cavității orale și chestionarea a 600 de copii în vârstă de 12 și 15 ani, utilizând indicatorii europeni de sănătate orală – EGOHID, 2005, fișele pentru aprecierea statusului dentar și chestionarele propuse de OMS în 2013. Majoritatea din cei 15 indicatori studiați au demonstrat o valoare informativă înaltă și specificitate în identificarea factorilor de risc pentru apariția afecțiunilor orale și reducerea eficienței programelor de prevenire a cariei dentare la nivel comunitar. Așadar, rezultatele prezentei lucrări justifică necesitatea utilizării unui complex de indicatori și, nu izolat, fapt care asigură obținerea rezultatelor fiabile.

Cuvinte-cheie: indicatori de sănătate orală, statusul dentar la copii, metode de monitorizare a programelor preventive

Summary. Perspectives of monitoring oral health in school-age children using European indicators

Constant monitoring of the oral health state in children is a major component of the health care system. European indicators of oral health - European Global Oral Health Indicators Development, 2005 (EGOHID) are one of the most accessible «tools» used to identify unfavorable factors that can reduce the effectiveness of preventive measures at the community level. They are specific and quite informative in identifying risk factors for the occurrence of oral diseases in children. The purpose of this study was to assess the informative value of European indicators to identify factors influencing the oral health state in children of school age. Within the international pilot project launched in three cities - Chisinau, Republic of Moldova; Minsk, Belarus, and Ternopol, Ukraine there was performed examination of the oral cavity and questioning of 600 children aged 12 to 15 years, using European indicators of oral health - EGOHID, 2005. Besides these, there were used record cards to assess the dental status as well as questionnaires proposed by the WHO in 2013. Most of the 15 indicators studied showed a high informative value and specificity in identifying risk factors for the development of oral diseases and reduction of the effectiveness of dental caries prevention programs at community level. Thus, the results of this work justify the need for use of a set of indicators, but not isolatedly. This ensures reliable results under all conditions.

Key words: indicators of oral health, dental status in children, monitoring methods for preventive programs

Резюме. Перспективы мониторинга стоматологического здоровья детей школьного возраста с помощью европейских индикаторов.

Систематический мониторинг уровня стоматологического здоровья детей является важнейшей составляющей системы охраны здоровья населения. Одним из доступных и не затратных «инструментов» выявления негативных факторов, сдерживающих действенность профилактических мероприятий на коммунальном уровне могут быть Европейские индикаторы стоматологического здоровья - European Global Oral Health Indicators Development, 2005 (EGOHID), которые показали достаточно высокую специфичность и информативность в определении факторов риска возникновения основных стоматологических заболеваний у детей. Целью настоящего исследования явилась оценка информативности Европейских индикаторов в выявлении факторов, влияющих на стоматологического здоровье детей школьного возраста. В рамках международного

пилотного проекта в трёх городах – Кишинэу, Республика Молдова; Минск, Беларусь и Тернополь, Украина проведено стоматологическое обследование и анкетирование 600 детей ключевых возрастных групп 12 и 15 лет, используя Европейские индикаторы стоматологического здоровья – EGOHID-2005, карты стоматологического статуса и анкеты предложенные ВОЗ в 2013 году. Большинство из 15 исследованных индикаторов показали высокую информативность и специфичность в выявлении факторов риска возникновения стоматологических заболеваний и недостаточной эффективности коммунальных программ профилактики кариеса зубов. Таким образом, результаты настоящей работы обосновывают необходимость использования комплекса индикаторов, что позволяет получить более достоверные результаты.

Ключевые слова: индикаторы стоматологического здоровья, стоматологический статус детей, методы мониторинга программ профилактики

Введение. Систематический мониторинг уровня стоматологического здоровья детей является важнейшей составляющей системы охраны здоровья населения [11]. Изучение распространенности и интенсивности кариеса зубов среди детского населения в странах Восточной Европы показал наметившуюся тенденцию снижения заболеваемости в Беларуси, Молдове и Украине [2-5]. Однако, уровни КПУ постоянных зубов ключевой возрастной группы детей 12 лет в настоящее время превышают среднеевропейский примерно в 1,5 раза, а в ряде регионов Украины заметного уменьшения индикаторов кариеса зубов вовсе не наблюдается [6]. В сложившейся ситуации актуальной задачей научной стоматологической общности является, с одной стороны, разработка и внедрение более эффективных программ первичной профилактики кариеса зубов, с другой стороны, углубленное изучение возможных причин наблюдаемой недостаточной медицинской эффективности существующих программ.

Одним из доступных и не затратных «инструментов» выявления негативных факторов, сдерживающих действенность профилактических мероприятий на коммунальном уровне могут быть Европейские индикаторы стоматологического здоровья European Global Oral Health Indicators Development (EGOHID-2005) [7, 10], которые показали достаточно высокую специфичность и информативность в определении факторов риска возникновения основных стоматологических заболеваний у детей [1, 3, 9]. Предложенные индикаторы научно обоснованы, апробированы на практике, легко воспроизводимые и не требуют в системе стоматологической помощи страны дополнительных материальных затрат. Индикаторы охватывают все возрастные группы детей и взрослых. Исследованию (оценке) подлежат три основные составляющие модели Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) системы стоматологической помощи населению «структура», «процесс» и «результат».

Целью настоящего исследования явилась

оценка информативности Европейских индикаторов в выявлении факторов, влияющих на стоматологическое здоровье детей школьного возраста.

Материалы и методы исследования

Проанализированы данные, полученные в рамках международного пилотного проекта по изучению приемлемости Европейских индикаторов стоматологического здоровья детского населения – EGOHID-2005 [7]. В г. Минск, Беларусь (М), Тернополь, Украина (Те) и Кишинэу, Республика Молдова (К) стоматологические осмотры двух «ключевых» возрастных групп, 12 и 15 лет, по 100 детей, и анонимное анкетирование 15-летних школьников проведены детскими врачами-стоматологами в стандартных условиях с использованием карт и анкет ВОЗ-2013 [12]. Для проекта были выбраны школы, в которых имеется опыт многолетней профилактической работы среди детей. При осмотре детей регистрировали КПУ постоянных зубов, индекс гигиены полости рта Грина – Вермильона (ОHI-S) и кровоточивость десен, согласно рекомендациям ВОЗ – Oral Health Survey Methods, 5th Edition, 2013 [12]. Модифицированная анонимная анкета ВОЗ-2013 содержит 13 вопросов с несколькими вариантами ответов. В кратком изложении, анкета включает следующие вопросы: субъективная оценка состояния и внешнего вида своих зубов; случаи зубной боли; посещение врача-стоматолога и повод; частота чистки зубов и название зубной пасты; употребление сладких продуктов и свежих фруктов. Анализ полученных данных проведен путем вычисления средних величин индексов стоматологического статуса, процентного отношения ответов на поставленные вопросы и определения возможных взаимосвязей поведенческих факторов с состоянием зубов, а также приемлемости Европейских индикаторов для оценки стоматологического здоровья детей.

Результаты исследования

Обобщенные данные интенсивности кариеса постоянных зубов и субъективных индикаторов стоматологического здоровья школьников в воз-

расте 12 и 15 лет в исследованных местностях приведены в Таблице 1. Средний КПУ постоянных зубов у детей значительно варьировал: от 1,6 до 4,8 у детей 12 лет и от 2,7 до 5,9 среди 15-летних детей. Интенсивность кариеса зубов в системе EGONID обозначена индикатором В2, по уровню которого можно оценивать эффективность программы профилактики, или влияния природных факторов, например, концентрация фтора в питьевой воде. Согласно полученным данным, низкий КПУ в г. Минск, Беларусь соответствует Европейским стандартам текущего времени. Но, не менее важен известный критерий ВОЗ – «у детей до 18 лет не должно быть удаленных постоянных зубов», который указывает на доступность и качество лечебно-профилактической стоматологической помощи. Как правило, чем ниже индекс

КПУ, тем меньше удаленных зубов, и наоборот. Данную тенденцию мы наблюдали в гг. Минск и Кишинэу.

В г. Тернополь (Украина) неожиданно, при высокой интенсивности кариеса зубов, все постоянные зубы у исследованных детей сохранены. Разумеется, что в принципе это возможно, однако, можно представить какой большой объем затратной лечебной работы был проделан в данной местности. Рационально было бы часть материальных средств перераспределить на первичную профилактику. Причину несоответствия уровня интенсивности кариеса зубов и количества удаленных зубов можно определить, анализируя еще один важнейший индикатор стоматологического здоровья детей – пропорцию нелеченого кариеса (компонент «К» в формуле КПУ). На Рис. 1 экспо-

Таблица 1

Суммарные данные интенсивности кариеса постоянных зубов и субъективных индикаторов стоматологического здоровья 12- 15-летних школьников в гг. Кишинэу, Минск и Тернополь¹

Индикаторы	Места исследований и условные шифры		
	Кишинэу (К)	Минск (М)	Тернополь (Те)
КПУ зубов 12 лет (Ед.)	2,2	1,6	4,8
КПУ зубов 15 лет (Ед.)	3,2	2,7	5,9
Нелеченый кариес зубов («К» от КПУ) – 15 лет, (%)	21	19	61
Количество удаленных зубов на 1000 детей 15 лет	8	5	0
Обратились к врачу стоматологу в течение года, 15 -летние, (%)	82	85	26
Испытали зубную боль в течение года, 15-летние, (%)	26	40	41
Обратились по поводу зубной боли, 15 – летние, (%)	12	7	26
Испытывали психологический дискомфорт из-за вида своих зубов, 15 –летние, (%)	13	12	42

¹ Данные по Лучинскому М.А. и соавт. [4].

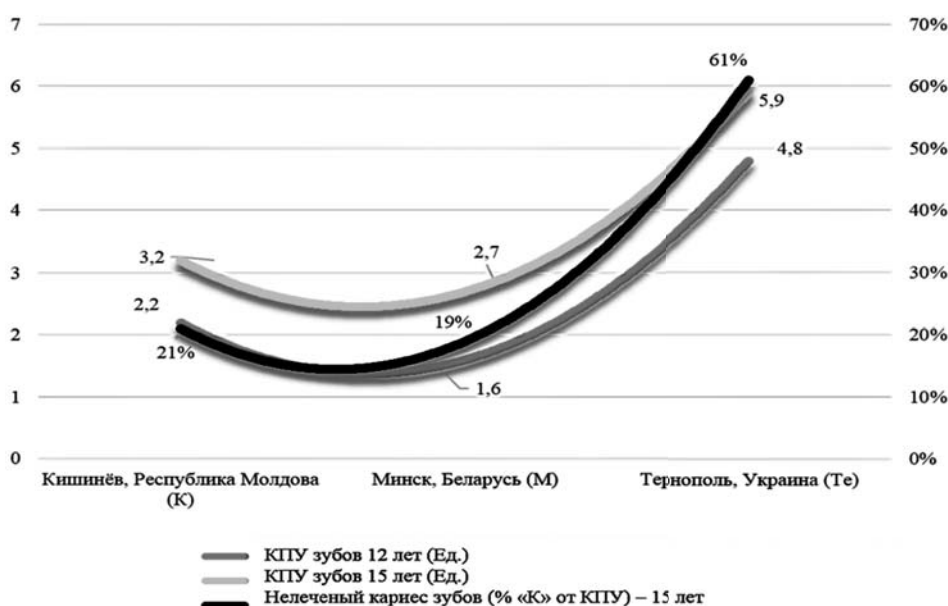


Рисунок 1. Возможные взаимосвязи уровней КПУ 12- и 15 -летних детей и процента нелеченых кариозных постоянных зубов

ненциальная линия, отложенная по данным процента нелеченого кариеса, наглядно показывает, что чем выше КПУ, тем большая пропорция детей с нелечеными кариозными зубами, что неизбежно приведет к большему количеству осложнений кариеса и удалений зубов.

В связи с полученными данными состояния зубов у исследованных детей, было важно оценить значимость ряда субъективных индикаторов стоматологического здоровья, используя анонимную анкету ВОЗ-2013. На Рис. 2 приведены показатели индикаторов В5 и В6 (по классификации EGOHID-2005) в местах исследований, расположенных в возрастающей последовательности пропорции нелеченого кариеса постоянных зубов у 15-летних подростков от 19% в Минске до 61% в местности Тернополе. Индикатор В5 – «Процент детей обратившихся к врачу стоматологу, или осмотренных в плановом порядке» характеризует доступность стоматологической помощи, которое должно быть не менее 60%. В исследованных местностях этот индикатор варьировал от 82% в Кишинэу, до 85% в Минске, показывая, таким образом, что доступность стоматологической помощи анкетированных детей было в пределах рекомендаций ВОЗ и международного опыта. Колебания индикатора В5 показали едва заметную обратную тенденцию (по данным экспоненциального приближения) по отношению к проценту нелеченых зубов. Индикатор В6 – «обращения к врачу стоматологу по поводу зубной боли» ва-

рировал от 7% в Минске до 26% в Тернополе и экспоненциальное приближение показало достаточно очевидную тенденцию большей пропорции детей, обратившихся в течение года к врачу стоматологу по поводу зубной боли в местностях где процент нелеченых кариозных зубов был относительно большим. Таким образом, субъективные индикаторы В5 и В6 могут быть использованы для предварительной оценки качества стоматологической помощи детям и выявления факторов риска возникновения осложнений и удаления постоянных зубов.

Анализируя информативность ряда других субъективных индикаторов стоматологического здоровья детей в исследованных местностях, следует обратить внимание, в первую очередь, на соблюдение детьми рекомендованного режима чистки зубов 2 раза в день (индикатор А1). В Минске 65%, в Кишинэу 58% 15-летних школьников соблюдают рекомендации стоматологов по гигиене полости рта, тогда как в г. Тернополь только 21% (Рис. 3). Возможно, что индикатор А1 указывает на очевидный фактор риска в Тернополе, где интенсивность кариеса зубов у детей обеих возрастных групп значительно больше, чем в Минске и Кишинэу. Однако, индикатор А1 не следует рассматривать как безусловную причину большей интенсивности кариеса зубов в отрыве от других факторов риска, или защитных механизмов, например, повышение структурной резистентности эмали к воздействию кислот в следствии



Рисунок 2. Экспоненциальное приближение индикаторов В5 – посещения стоматолога (%), В6 – посещения по поводу зубной боли (%) и показателя стоматологического статуса 15-летних детей – процент нелеченых постоянных зубов

применения препаратов содержащих соединения фтора. Еще более специфичный индикатор A4 – использование фторсодержащих зубных паст для профилактики кариеса зубов (Рис. 4) получил подтверждение по данным полученным и в нашем исследовании: при большем проценте детей, использующих фторсодержащие зубные пасты, интенсивность кариеса снижается, и наоборот. Это соответствует международному опыту и рекомендациям FDI и ВОЗ [8, 12]. Таким образом, индикатор A4 может указывать на отсутствие в си-

стеме профилактики кариеса важнейшего метода - локальной фторизации зубов, но он может и не иметь значения при других способах защиты от кариеса, например, при системном поступлении фтора в организм в районах его оптимального, или повышенного содержания в питьевой воде. По данным, полученным в Минске и Тернополе можно сделать достаточно обоснованный вывод, что чем больший процент детей используют зубные пасты, содержащие фтор, тем меньше у них интенсивность кариеса постоянных зубов.

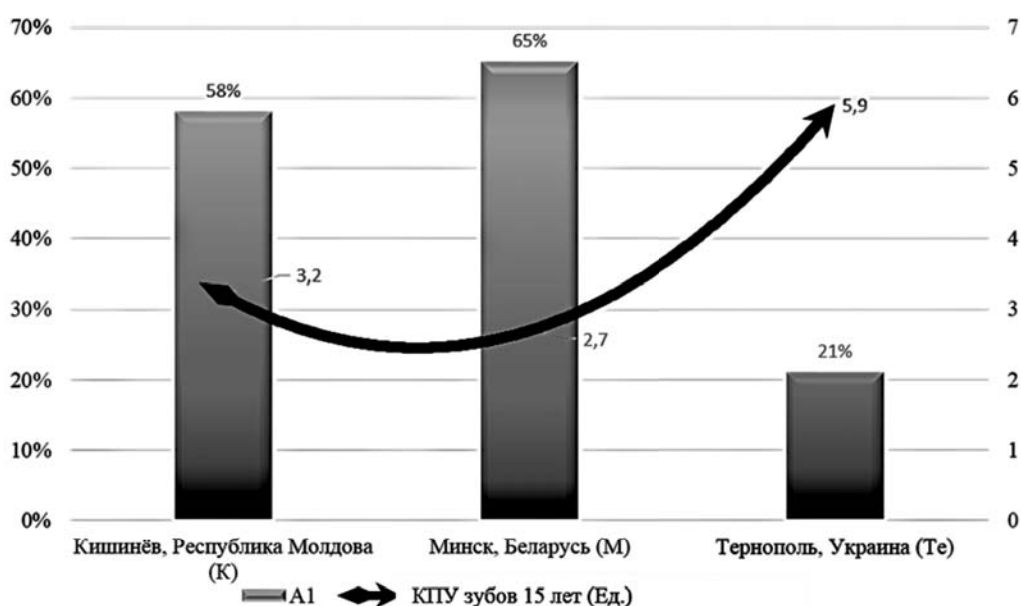


Рисунок 3. Пропорция 15-летних школьников, соблюдающих рекомендованный режим чистки зубов 2-раза в день (индикатор A1) и индекс КПУ 15-летних детей

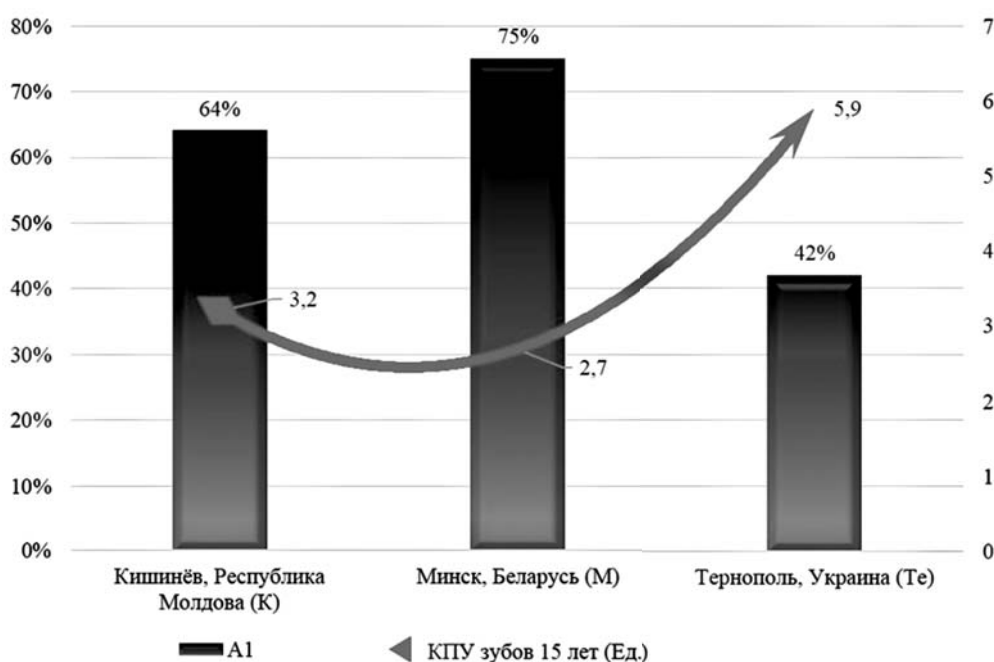


Рисунок 4. Пропорция 15-летних школьников, использующих для чистки зубов фторсодержащие зубные пасты (индикатор A4) и индекс КПУ 15-летних детей

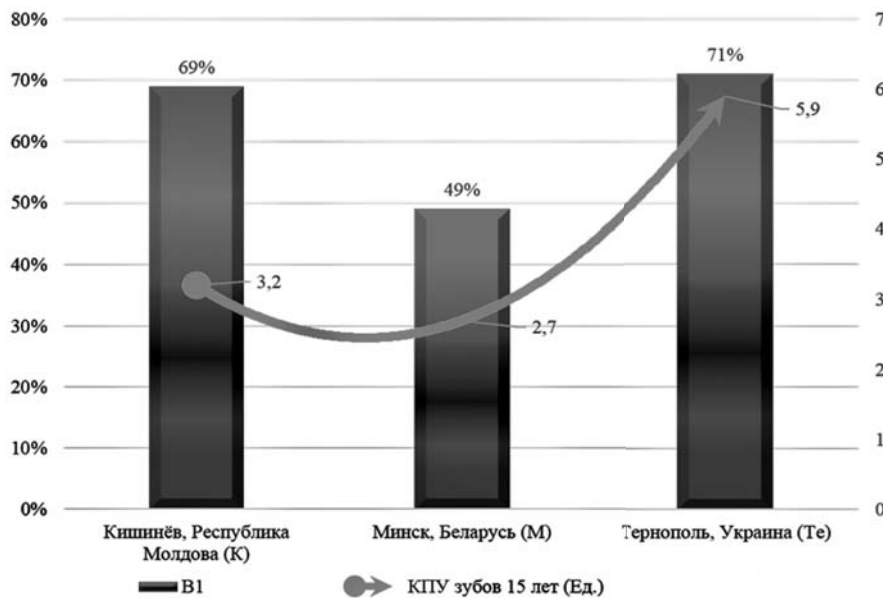


Рисунок 5. Пропорция 15-летних школьников, ежедневно употребляющих сладости (индикатор В1) и индекс КПУ 15-летних детей

Для оценки факторов риска возникновения кариеса зубов также важно учитывать частоту приема углеводистой пищи, в особенности сладких продуктов и напитков, которые в оценочной системе EGOHID-2005 обозначены индикатором В1. По данным анонимного анкетирования 15-летних школьников в исследованных местностях: Тернополе, Кишинэу и Минске сладкие продукты ежедневно употребляют 71%, 69%, и 49% детей соответственно (Рис. 5). Если эти данные сопоставить с уровнями интенсивности кариеса зубов у детей исследованных местностей, то становится очевидным совпадение более высокого КПУ зубов в Те с большим процентом 15-летних подростков, ежедневно употребляющих сладкие продукты питания (конфеты, пирожное и др.). Здесь уместно заметить, что только 15-20% жителей европейских стран ежедневно употребляют сладкие продукты, а в ряде стран еще меньше: в Литве – 8%, а в Финляндии – 9% [9]. Таким образом, индикатор В1 не является абсолютным фактором риска кариозной болезни, но его необходимо учитывать при определении причин высокой распространенности и интенсивности кариеса зубов среди детского населения.

Ряд субъективных индикаторов системы EGOHID предназначены для оценки влияния стоматологического здоровья на качество жизни детей. В данной работе мы изучали индикатор D3 – «Психологический дискомфорт в процессе общения и стеснение улыбаться из-за состояния зубов» среди 15-летних подростков. Меньше всего школьников этой возрастной группы стеснялись улыбаться в Минске – всего 12% из ста опрошен-

ных; больше всех испытывали неудобства в Тернополе – 42% (Рис. 6). Эти данные согласуются с процентом нелеченого кариеса зубов у детей исследованных местностей. Следовательно, индикатор D3 указывает на наличие эстетических недостатков, которые врач стоматолог может определить и устранить, тем самым улучшить качество жизни детей.

Обсуждение

Одной из важнейших составляющих системы стоматологической помощи населению является мониторинг ее эффективности. В странах СНГ в основном практикуется количественная оценка компонентов инфраструктуры, персонала и множества показателей лечебной работы. Мониторинг стоматологического статуса населения проводится только в научных исследованиях. В 2005 году рабочей группой состоящей из 48 специалистов из 22-стран Европы с участием руководителя стоматологических программ ВОЗ, рекомендовано 40 наиболее существенных индикаторов стоматологического здоровья, EGOHID-2005, с помощью которых можно оценить необходимые критерии стоматологического статуса, поведенческие и другие факторы, влияющие на него. Разработаны новые «инструменты» для исследования индикаторов – карты и анонимные анкеты ВОЗ. Исследования стоматологического здоровья населения с использованием Европейских индикаторов проведены в 27 странах ЕС которые позволяют максимально объективно оценить достижения и выявить недостатки в оказании стоматологической помощи населению стран Европы.

В настоящей работе международно-признан-

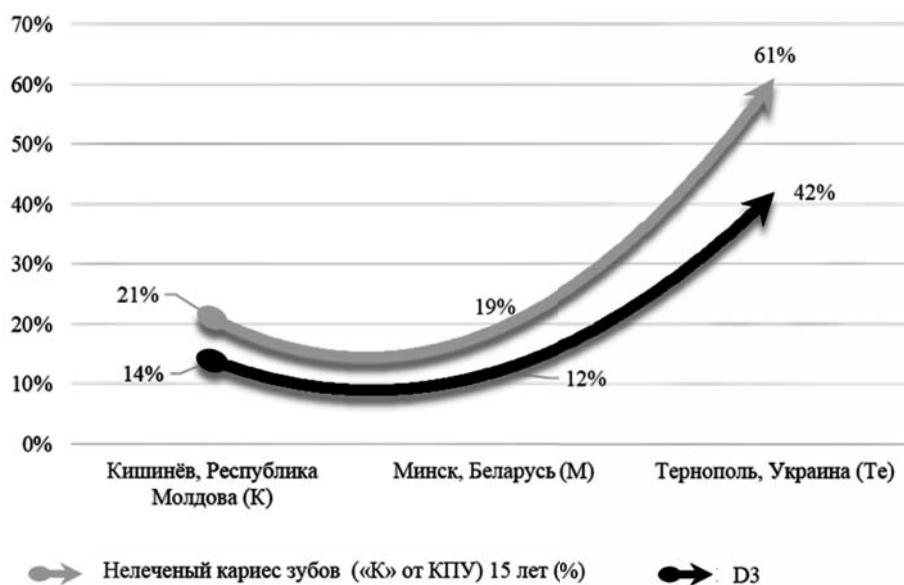


Рисунок 6. Экспоненциальное приближение субъективного индикатора D3 (стеснение улыбаться из-за состояния зубов) и пропорции 15-летних школьников с нелеченым кариесом зубов

ные индикаторы адаптированы с целью их возможного использования в странах СНГ. В рамках международного пилотного проекта в трёх городах – в Кишиневе, Республика Молдова; в Минске, Беларусь и в Тернополе, Украина проведено стоматологическое обследование и анкетирование 600 детей ключевых возрастных групп 12 и 15 лет, используя Европейские индикаторы стоматологического здоровья – EGONID-2005, карты стоматологического статуса и анкеты предложенные ВОЗ в 2013 году. Большинство из 15 исследованных индикаторов показали высокую информативность и специфичность в выявлении факторов риска возникновения стоматологических заболеваний и недостаточной эффективности коммунальных программ профилактики кариеса зубов. Таким образом, результаты настоящей работы обосновывают необходимость использования комплекса индикаторов, что позволяет получить более достоверные результаты.

Выводы

Субъективные индикаторы стоматологического здоровья детей школьного возраста, предложенные EGONID-2005, позволяют методом анкетирования определить важнейшие факторы, которые могут отрицательно влиять на результативность коммунальных программ первичной профилактики кариеса зубов. По индикаторам, таким как «частота и причины обращения к врачу стоматологу», «соблюдение рекомендованного режима гигиены полости рта», «использование противокариозных зубных паст для чистки зубов», «частота употребления сладких пищевых продуктов и напитков»,

возможно определить причины различных уровней интенсивности кариозной болезни в разных местностях и обосновать необходимые меры для повышения эффективности программ профилактики и стоматологической помощи детям.

Субъективные индикаторы не заменяют, а дополняют исследование стоматологического статуса, а также метод анкетирования может проводиться чаще, чем стоматологические осмотры и, что очень важно, не врачом персоналом. Данные настоящей работы обосновывают необходимость использования комплекса индикаторов, что позволяет получить более достоверные результаты.

Литература

1. Безвужко Э., Жугина Л., Нарыкова А., Чухрай Н. Сравнительная оценка стоматологического статуса детей школьного возраста. Новины стоматологии (Украина), 2013; 3, с. 76-80.
2. Деньга О., Иванов В., Гороховский В. и соавт. Мониторинг стоматологической заболеваемости детей Украины. Дентальные технологии, 2003; 6, с. 2-6.
3. Леус П., Деньга О., Калбаев А., Кисельникова Л., Манрикан М., Нарыкова А., Смоляр Н., Спинея А., Хамадеева А. Европейские индикаторы стоматологического здоровья детей школьного возраста. Стоматология детского возраста и профилактика, 2013; 4(47) с. 3-9.
4. Леус П., Лучинский М., Чорній Н., Манашук Н. Європейські індикатори стоматологічного здоров'я дітей шкільного віку міста Тернополя. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України, 2014; 2(60), с. 91-96.
5. Терехова Т. Эпидемиология кариеса зубов у детей Беларуси. Стоматологический журнал, 2009; 2(7), с. 66-69.

6. Хоменко Л., Ткачук Ю. Стан стоматологического здоровья та оцінка чинників ризику що до розвитку кариеса постійних зубів. Стоматология детского возраста, 2006; 1-2 (26-27), с. 31-33.

7. Bourgeois D., Llundra J. European Global Oral Health Indicators Development Project 2003 Report Proceedings Ed. Quintessence, 2004 (also available at: www.egohid.eu/Documents/I-2-01.pdf)

8. Hobdell M., Petersen P., Clarkson J., Johnson N. Global goals for oral health 2020. International Dental Journal, 2003; 53, p. 285-288.

9. A Nordic Project of Quality Indicators for Oral Heal-

th Care. National Institute for Health and Welfare (THL), Report 32/2010. Helsinki 2010, 76 p.

10. Ottolenghi L., Muller-Bolla M., Strohmenger L., Bourgeois D. Oral Health Indicators for Children and Adolescents. European perspectives. European Journal of Paediatric dentistry, 2007; 4, p. 205-210.

11. World Health Organization. Catalogue of Health Indicators. A selection of important health indicators recommended by WHO Programmes. WHO / HST / SCI, Geneva: World Health Organization. 1996, p. 1-66.

12. World Health Organization. Oral Health Surveys Methods, 5thEd, WHO Geneva, 2013, 170 p.

DIAGNOSTICUL CLINIC AL INTOXICAȚIEI ENDOGENE CU EVOLUȚIE ATIPICĂ ȘI CRONICĂ LA BOLNAVII CU PROCESSE SEPTICO-INFLAMATORII ALE REGIUNII ORO-MAXILO-FACIALE

Iurie Melnic – asistent,

Natalia Dacin – asistent,

Nicolae Chele – conf. univ., dr. șt. med., șef. catedră,

Ion Dabija – asistent,

Catedra de propedeutică stomatologică și implantologie dentară „Pavel Godoroja”,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 068907979, dacinnatalia@hotmail.com

Rezumat

Pentru aprecierea obiectivă a semnelor clinice de intoxicație endogenă au fost examinați 27 bolnavi cu OTM și 36 bolnavi cu FEA, la care s-a apreciat nivelul IE după scara propusă de B.B. Щекотов, 2005. Rezultatele obținute au demonstrat majorarea semnificativă a tuturor indicilor de laborator și ca urmare necesitatea diagnosticării minuțioase și elaborarea planului de tratament al bolnavilor cu patologii inflamatorii cronice cu evoluție atipică ale regiunii maxilo-faciale.

Cuvinte-cheie: intoxicație endogenă cronică (IEC); osteomielită traumatică a mandibulei (OTM); flegmone cu evoluție atipică (FEA)

Summary. Clinical diagnosis of endogenous intoxication with chronic and atypic course in patients with septico-inflammatory processes of oro-maxillo-facial region

For objective assessment of clinical signs of chronic endogenous intoxication were examined 27 patients with TOM and 36 patients with PAC, whom was appreciated the level of CEI by the proposed scale of B.B.Щекотов, 2005. The results showed a significant increase of all laboratory indices and therefore the need in thorough diagnosis and treatment plan development in patients with chronic inflammatory diseases with atypical course of the maxillofacial region.

Key words: chronic endogenous intoxication(CEI); traumatic osteomyelitis of the mandible (TOM); phlegmon with atypical course (PAC)

Резюме. Клинический диагноз эндогенной интоксикации у пациентов с септико-воспалительными хроническими атипичными заболеваниями челюстно-лицевой области

Для объективной оценки клинических признаков эндогенной интоксикации были рассмотрены 27 пациентов с ТОНЧ и 36 пациентов с ФАТ, у которых был определен уровень ХЭИ по предлагаемой шкале В.В.Щекотова, 2005. Результаты показали значительное увеличение всех лабораторных показателей и, следовательно, необходимость в тщательном диагнозе и разработке плана лечения пациентов с воспалительными хроническими атипичными заболеваниями челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: хроническая эндогенная интоксикация (ХЭИ); травматический остеомиелит нижней челюсти (ТОНЧ); флегмона с атипичным течением (ФАТ)

Introducere

Majorarea eficacității tratamentului al proceselor cronice septico-inflamatorii cu evoluție atipică ale regiunii faciale și cervicale rămâne una din problemele actuale ale chirurgiei OMF. Persistarea îndelungată în sânge a microbilor și toxinelor, acumularea produselor de schimb neoxidate duc la dezvoltarea stresului metabolic cronic și a intoxicației endogene (IE), în rezultat maladia se transformă într-o formă severă, complicată sau decurge cu o evoluție latentă, îndelungată [1-3].

Există un șir întreg de simptome clinice, care sunt rezultatul funcționării îndelungate a organelor și sistemelor în condiții de intoxicare endogenă cronică (IEC), dar pentru procesele cronice patologice cu evoluție lentă este caracteristică reacția inflamatorie hipoergică, când practic lipsesc manifestările clinice pronunțate, până la apariția stadii terminale a maladiei, nu se determină agravarea bruscă a stării, nu se observă progresarea bruscă a simptomelor IE.

Deseori, pacienții obiectiv, pot să nu se diferențieze de persoanele sănătoase, totodată așa bolnavi se atârnă către grupa cu un prognostic clinic nefavorabil și necesită elaborarea noilor metode și abordări de diagnostic și tratament [1-4].

Scopul cercetării

Elaborarea unui complex de indici clinici și de laborator pentru diagnosticarea și monitorizarea nivelului intoxicației endogene la bolnavi cu evoluție atipică și cronică a proceselor septico-inflamatorii ale regiunii faciale și cervicale. Căutarea posibilității de apreciere obiectivă a semnelor clinice de intoxicație endogenă.

Material și metode

A fost efectuată examinarea a 27 de bolnavi cu osteomielită traumatică de mandibulă (OTM), și 36 de bolnavi cu flegmone cu evoluție atipică (FEA), care s-au aflat la tratament în secția Chirurgie OMF IMU orașul Chișinău.

Vârsta bolnavilor examinați se află în intervalul de la 18 până la 59 de ani. Vârsta medie a bolnavilor cu OTM a fost cuprinsă între $39,4 \pm 1,6$ ani, bolnavilor cu FEA – $39,2 \pm 2,4$ ani.

Din cercetare s-au exclus pacienții cu maladii somatice concomitente în stadiu de decompensare sau acutizare.

Verificarea de laborator a nivelului IE s-a efectuat cu ajutorul markerilor tradiționali, reflectând diverse segmente ale patogeniei endotoxicozei: indexul intoxicației leucocitare (Я.Я. Кальф-Калиф, 1938), posibilitatea absorbției eritrocitelor (А.А. Тодайбаев, 1988), și nivelului mediu al masei moleculare (Н.И.

Габриэлян, 1981) [5]. Pentru obiectivismul aprecierii clinice a nivelului IE s-a folosit "scara pentru diagnosticarea intoxicației endogene cronice", propusă de В.В. Щекотов, 2005 [4,6]. Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a efectuat cu ajutorul criteriului T-student, corecte se considerau diferențele la $p < 0,05$.

Rezultate și discuții

La toți pacienții la internare s-a determinat prezența moderat pronunțată a semnelor clinice de IE ($2,3 \pm 0,1$ puncte la bolnavii cu OTM; $2,4 \pm 0,3$ puncte la bolnavii cu FEA). Prezența IE la bolnavi de gravitate medie se justifică prin majorarea semnificativă a tuturor indicilor de laborator cercetați: nivelul masei medii moleculare (este de $2,2-2,6$ ori $>$), posibilitatea de absorbție a eritrocitelor (de $2,1-2,2$ ori $>$), semnificarea indicelui leucocitar de intoxicație (de $3,9-5,2$ ori $>$) comparative cu norma ($p < 0,05$).

Concluzie

Rezultatele primare arată o înaltă însemnătate a „scării de diagnosticare” a intoxicației endogene la bolnavii cu OTM și FEA. Legătura de corelație între semnele clinice și valorile markerilor tradiționali de endotoxicoză permite aplicarea „scării” în calitate de test de diagnosticare de prim nivel a IE și, îndeosebi, pentru identificarea pacienților care necesită o examinare mai profundă a cercetărilor de laborator.

Bibliografie

1. Фомичёв Е.В., Островский О.В., Кипичников М.В. Диагностика и лечение эндогенной интоксикации у больных травматическим остеомиелитом нижней челюсти // Бюлл. Волгоградского науч. центра РАМН. – 2005. – № 1. – С. 59-61.
2. Фомичёв Е.В., Кирпичников М.В., Ахмед Салех, Фомичёв Д.Е., Ефимова Е.В. Современные особенности этиопатогенеза и клиники гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Вестник ВолГМУ. – 2007. – № 2 (22). – С. 17-20.
3. Кирпичников М.В., Ярыгина Е.Н. Комплексная диагностика эндогенной интоксикации у больных хроническими и атипично текущими гнойно-воспалительными заболеваниями лица и шеи // Мед.алфавит: Стоматология. – 2008. – № 2. – С. 20-22.
4. Ситева Е.Н., Кирпичников М.В. Клиническая диагностика уровня эндогенной интоксикации у больных травматическим остеомиелитом нижней челюсти // Вестник РГМУ. – 2007. – №2 (55). – С.129-130.
5. Малахова М.Я. Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации / Под ред. А.И. Карпищенко. Медицинские лабораторные технологии: Справочник. – СПб., 1999. – Т. 2. – С. 618-647.
6. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации: Метод. рекомендации. / Под ред. И.П. Корюкиной. – Пермь, 2005.

PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI CLINICE ALE PROCESELOR SEPTICO-INFLAMATORII ODONTOGENE ALE REGIUNII OMF LA BOLNAVII ÎN ETATE (VÂRSTNICI ȘI SENILI)

**Iurie Melnic – asistent,
Natalia Dacin – asistent,
Nicolae Chele – conf. univ., dr. șt. med., șef catedră,
Ion Dabija – asistent,**

**Catedra de propedeutică stomatologică și implantologie dentară „Pavel Godoroja”,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel. 068907979, dacinnatalia@hotmail.com**

Rezumat

Pentru aprecierea tratamentului efectuat și a evoluției proceselor septico-purulente la pacienții în etate au fost analizate 230 fișe medicale ale bolnavilor cu diagnosticul de flegmoane ale regiunii OMF. S-a determinat că evoluția lentă a procesului inflamator se datorează atât patologiei somatice concomitente cât și insuficienței imune semnificative, care necesită să fie luată în considerație în tratamentul maladiei de bază.

Cuvinte-cheie: procese septico-inflamatorii; flegmoane odontogene; lanț limfo-leucocitar, pacienți în etate

Summary. Clinical course peculiarities of odontogenous septic-inflammatory processes of OMF region in elderly patients

To assess the performed treatment and the course of septic-purulent processes in elderly patients were analyzed medical records of 230 patients diagnosed with phlegmons of OMF region. It was determined that the slow course of the inflammatory process is due to both concomitant somatic pathology as well as significant immune failure that needs to be considered in the treatment of basic disease.

Key words: septic inflammatory processes; odontogenic phlegmons; lympho-leukocyte chain; older patients

Резюме. Особенности клинического течения септико-воспалительных одонтогенных процессов челюстно-лицевой области у пациентов пожилого и старческого возраста

Для оценки проведённого лечения и течения гнойно-септических процессов у пожилых пациентов были проанализированы медицинские карты 230 пациентов с диагнозом флегмоны челюстно-лицевой области. Было установлено, что медленное течение воспалительного процесса обусловлено как сопутствующей соматической патологией, а также значительной иммунной недостаточностью, которую необходимо рассмотреть и принять во внимания в лечении основного заболевания.

Ключевые слова: септические воспалительные процессы; одонтогенные флегмоны лимфо-лейкоцитарная цепь; пожилые пациенты

Introducere. Tratamentul proceselor septico-inflamatorii ale regiunii OMF la bolnavii vârstnici este o problemă anevoioasă a stomatologiei chirurgicale. Una dintre cele mai răspândite și grave forme de procese septico-inflamatorii în chirurgia oro-maxilo-facială este flegmonul odontogen [1, 2, 3, 7, 8].

Particularitățile evoluției clinice ale flegmoanelor la pacienții în etate sunt condiționate, în primul rând, de micșorarea funcțională a activității sistemului imun, în al doilea rând de prezența maladiilor generale cornice concomitente și schimbărilor de vârstă în sistemele de organe des întâlnite la această categorie de pacienți [1,2,3,4].

Aplicarea metodelor contemporane de tratament medicamentos, în virtutea posibilității vaste de alegere a preparatelor antibacteriene, a slăbit nefondat atenția chirurgilor în utilizarea rezervelor proprii,

interne ale organismului bolnavilor, rolul factorilor locali și generali de imunoapărare la această grupă de bolnavi.

Scopul. Studiul și analiza fișelor medicale ale pacienților vârstnici și senili cu procese septico-purulente pentru aprecierea tacticii tratamentului și a evoluției procesului inflamator.

Material și metode. Au fost analizate 230 de fișe medicale (18,3% din numărul total spitalizați cu flegmoane faciale și cervicale) a bolnavilor în vârstă de 60-75 de ani și mai mult, spitalizați în centrul Republican de Chirurgie OMF (IMU) din Chișinău cu diagnosticul de flegmoane ale regiunii OMF din ianuarie 2012 până în septembrie 2014. Bărbați au fost 122 (53%), femeii 108 (47%).

La 103 (44,7%) bolnavi în anamneză s-a determinat un tratament îndelungat de sinestătător în cazul

dezvoltării unui proces flegmonos. Practic la toți pacienții la internare în staționar se aprecia o temperatură normală a corpului sau în limitele normei.

În analiza generală a sângelui se determină o majorare neînsemnată a ISE. Schimbări în lanțul limfo-leucocitar caracteristic pentru procesele inflamatorii nu s-au determinat.

Local s-a determinat un infiltrat slab dolor sau dolor, pielea deasupra lui în tensiune, hiperemiată. În timpul cercetărilor, s-a determinat, că la 68 (20,5%) bolnavi, procesul purulent (septic) se răspândea în câteva regiuni (spații) anatomice. Media de aflare a pacienților în staționar a fost de 12-15 zile.

Rezultate și discuții. Analiza a arătat, că la 56 (24,3%) dintre bolnavi se urmărea o evoluție nefavorabilă, atipică a procesului inflamator, caracterizându-se cu dureri și debut lent al infiltratului, formarea lacunelor septice, eliminarea de lungă durată a exudatului, la doi pacienți flegmona regiunii submandibulare s-a complicat cu flegmona difuză a planșeului bucal, mediastinită și stare de sepsis.

Media majoră de durată în staționarul de chirurgie OMF a constituit 46 zile/pat.

S-a determinat, că la 163 (70,8%) bolnavi procesul septic inflamator acut a decurs pe fondal de patologie somatic concomitentă (ischemie cardiac, stenocardie, boala hipertonică, diabet zaharat, pneumoscleroza etc.), la care, în diferite cazuri agrava evoluția procesului flegmonos.

În tratamentul flegmonilor regiunii faciale și cervicale se practica tactica de regulă primitivă: deschiderea largă a focarului purulent în ziua spitalizării, drenarea și înlăturarea dintelui cauzal, terapia antibacteriană, antiinflamatorie și desensibilizantă.

Analiza epicrizelor de externare a arătat, că 217 (94,3%) bolnavi au fost externați din staționar cu în sănătoșire, 13 (5,7%) bolnavi în stare satisfăcătoare pentru tratament ambulator ulterior la locul de trai.

Concluzie. Astfel, analiza fișelor medicale ale bolnavilor vârstnici și senili cu flegmoane odontogene ale regiunii OMF demonstrează prezența semnelor clinice secundare de insuficiență imună, caracterizându-se prin evoluția lentă a procesului inflamator, eliminărilor de durată ale exudatului din plagă, formarea lacunelor secundare purulente ce necesită efectuarea diagnosticului imunologic și corecția dereglărilor stabilite.

Bibliografie

1. Алимский А.В., Вусатый В.С., Прикулс В.Ф. Медико-социальные и организационные аспекты современной герантостоматологии. // Российский стоматологический журнал. 2004. №2. С. 38-40.
2. Бажанов Н.Н. Пути совершенствования методов лечения больных с флегмонами челюстно-лицевой области. // Вестник РАМН. 1995. №10. С. 32-37.
3. Григорук Ю.Ф. Клиника и лечение флегмон и абсцессов челюстно-лицевой области у людей пожилого и старческого возраста: Автореф. дисс... докт. мед. наук. Киев. 1987.
4. Кибардина М.В. Экспериментально-клиническое исследование эффективности эпиталамина для коррекции функций иммунной системы у лиц пожилого и старческого возраста с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. Дисс... канд. мед. наук. Спб., 2001.
5. Левенец А.А., Чучунов А.А. Одонтогенные флегмоны челюстно-лицевой области. // Стоматология. 2005. №3. С. 27-29.
6. Дурново Е.А. Обоснование использования озона в комплексном лечении флегмон лица и шеи. Дисс... канд. мед. наук. Нижний Новгород. 1998.
7. Фомичёв Е.В. Атипично текущие и хронические гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области. Диагностика, лечение и профилактика. Дисс... докт. мед. наук.: М., 1999.
8. Шаргородский А.Г. Клиника, диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи. М: ГЭОТАР-МЕД, 2002.

PRODUSE VEGETALE ȘI FITOPREPARATE CU ACȚIUNE HIPOGLICEMIANȚĂ

Maria Cojocaru-Toma¹ – conf. univ., dr. șt. farm.,
Robert Ancuceanu² – conf. univ., dr. șt. farm.,
Tatiana Calalb¹ – conf. univ., dr. hab. biol.,
Mihaela Dinu² – prof. univ., dr. șt. farm.,
Oana Șeremet² – asist. univ., dr. șt. farm.,
Octavian Tudorel Olaru² – asist. univ., dr. șt. farm.,
Adriana Iuliana Anghel² – asist. univ., dr. șt. farm.,

¹Facultatea de Farmacie,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova

²Facultatea Farmacie,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România
tel. 373 69283288; email: mdmact@yahoo.com

Rezumat

Diabetul zaharat continuă să fie o problemă globală prin frecvența sa și este foarte costisitor pentru societate prin evoluția cronică pe tot parcursul vieții. Tratatamentul diabetului este complex, include pe lângă tratamentul medicamentos cel fitoterapic și igienico-dietetic, iar identificarea de noi medicamente, cu un profil de siguranță mai bun și eficacitate comparabilă produselor actuale, rămâne o preocupare constantă a cercetărilor științifice, inclusiv prin evaluarea plantelor medicinale hipoglicemizante din flora României și a Republicii Moldova, cât și a principiilor active responsabile de acțiune. Importanța actuală a fitoterapiei rezidă în ponderea tot mai mare a medicamentelor de origine vegetală, atunci când cota fitopreparatelor cu acțiune hipoglicemizantă în Republica Moldova constituie doar 1,25%, raportate la numărul total de produse înregistrate, cu o tendință de înregistrare a lor ca suplimente alimentare în România (peste 90 suplimente alimentare). Totodată, studiul pune în evidență necesitatea extinderii fitopreparatelor hipoglicemizante, prin testările plantelor medicinale mai puțin studiate până în prezent.

Cuvinte-cheie: plante medicinale, produse vegetale, fitopreparate, diabet, acțiune hipoglicemizantă

Summary. Herbal products and phytodrugs with hypoglycemic activity

Diabetes continues to be a global problem and is very pricey for the society due to the development of the chronic form throughout life. Treatment of the diabetes is complex, including both medical treatment, hygienic-dietary and phytotherapy, but identification of new medicine with a better safety profile and efficacy comparable to current products, remains a constant concern of scientific research including the survey of hypoglycemic medical plants of Romania and Republic of Moldova and active principles responsible for action. The current importance of phytotherapy lies in increasing the share of plant drugs, when share of phytopreparations with hypoglycaemic activity in the Republic of Moldova is only 1,25%, relative to the total number of registered products, with a tendency of their registration as food supplements in Romania (over 90 food supplements). The study also highlights the need to extend hypoglycaemic phytopreparations by testing medical plants less studied so far.

Key words: medicinal plants, herbal products, phytodrugs, diabetes, hypoglycemic activity

Резюме. Лекарственное сырье и фитопрепараты с гипогликемическим действием

Сахарный диабет является глобальной проблемой из-за своей распространенности и очень дорогостоящим для общества, в виду хронической эволюции на протяжении всей жизни. Лечение диабета осуществляется комплексно, которое помимо медицинских лекарственных средств включает фитотерапевтические и гигиено-диетические. Разработка новых медикаментов, более безопасных и эффективных, по сравнению с существующими препаратами, остается постоянным занятием научных исследователей, включая изучение лекарственных растений с гипогликемическим действием из флоры Румынии и Республики Молдова, а также их биологические активные вещества. Важность фитотерапии на сегодняшний день заключается в росте доли лекарств растительного происхождения, тогда как процент фитопрепаратов с гипогликемическим действием в Республике Молдова составляет всего лишь 1,25% относительно общего количества лекарственных средств, с тенденцией регистрации этих форм в виде пищевых добавок в Румынии (более 90 пищевых добавок). В то же время, исследования подчеркивают необходимость расширения спектра гипогликемических фитопрепаратов, посредством изучения лекарственных растений, которые мало изучены на сегодняшний день.

Ключевые слова: лекарственные растения, лекарственное сырье, фитопрепараты, диабет, гипогликемическое действие

Introducere. Diabetul zaharat este o boală metabolică cu evoluție cronică, fiind practic nevindecabilă, prin carență absolută sau relativă de insulină, ce determină în primul rând perturbarea metabolismului glucidic. Pe cât de simplă pare astăzi determinarea nivelului glicemiei, pe atât de deficilă este totuși determinarea prevalenței diabetului zaharat, prin faptul, că standardele de diagnosticare nu sunt uniform aplicate, iar cauzele diabetului zaharat sunt elucidate doar parțial. Astfel, diabetul este cea mai frecventă boală metabolică, afectând circa 5% din populația generală în țările dezvoltate, atunci când încă peste 50% din cazuri rămân nediagnosticate [12].

Material și metode. Plantele medicinale hipoglicemice au fost evaluate în baza studiilor și publicațiilor științifice din domeniu, conform următorilor indicatori: indicele sistematic, clasa de principii active, cât și caracterizarea principiilor active responsabile de acțiunea hipoglicemiantă. Fitopreparatele hipoglicemice au fost evaluate după Nomenclatorul Medicamentelor din România, Republica Moldova și Lista suplimentelor alimentare din România [25, 26, 27].

Rezultate și discuții. *Statistici mondiale.* Conform Organizației Mondiale a Sănătății, cca 300 de milioane de persoane în lume suferă de diabet, dintre care: 10% au diabet de tip I, iar 90%, de tip II, situația fiind alarmantă și transformând diabetul într-o nouă epidemie. Diabetul de tip II afectează 5% din populația Japoniei și 10% din cea a insulei Barbados, iar în Franța, există aproape 3 milioane de diabetici, dintre care 500 000 nu sunt diagnosticați. În cursul ultimilor 25 de ani, prevalența diabetului s-a dublat în Statele Unite (10,3 milioane) și a crescut de 3-5 ori în unele țări asiatice. Estimările din țările occidentale sau în curs de dezvoltare, dincolo de variațiile de la țară la țară și în metodologia de estimare a costurilor sau a aspectelor particulare analizate, converg în ideea că diabetul este o boală foarte costisitoare la nivel social [20, 24]. Având în vedere faptul că numărul cazurilor de îmbolnăvire crește proporțional cu vârsta, iar 20% din persoanele diagnosticate au peste 65 de ani, urmează să ne așteptăm la o mărire semnificativă a numărului cazurilor de diabet, explicat prin îmbătrânirea populației pe glob. Pe baza acestor cifre, conform Asociației Diabetice Canadiene pentru prevenirea și tratamentul diabetului, numărul diabeticilor se va dubla în următorii 20 de ani [12].

Statistici în România. Conform Studiului Național privind Prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderiei, Obezității, Dislipidemiei, Hiperuricemiei și Bolii Cronice de Rinichi (PREDATORR), prevalența diabetului a ajuns în România la un nivel de 11,6%, o valoare de două ori mai mare decât se

estimase anterior, iar prediabetul are o prevalență de 18,4%. Același studiu indică, că numărul pacienților diabetici este cuprins în România între 1,5 și 2 milioane [24].

Statistici în Republica Moldova. În Moldova diabetul reprezintă aproape 50% din toate bolile legate de sistemul endocrin și metabolism. În prezent sunt înregistrați peste 60 000 de pacienți cu diabet zaharat, fiecare al cincilea, fiind adolescent. Conform statisticilor, anual se înregistrează cca 9000 cazuri noi de diabet, atunci când experții susțin că cifrele reale sunt de două ori mai mari, întrucât mulți nu sunt diagnosticați. Cu toate că incidența diabetului zaharat în R.Moldova este mai redusă în comparație cu țările dezvoltate din Europa, rata invalidității și mortalității este mult mai înaltă, ceea ce denotă că acțiunile de depistare precoce și de tratament sunt mai puțin eficiente sau sunt sub nivelul așteptat [14].

Complicațiile asociate diabetului de tip II sunt foarte costisitoare, atât în plan uman, cât și în plan economic. Peste 70% dintre persoanele diabetice mor de o boală cardiovasculară, de două ori mai multe decât în cazul populației nondiabetice. Se estimează, de asemenea, că cca 20% dintre paturile de spital sunt folosite pentru tratarea diabetului [8]. Totodată, menționăm, că din anul 2006, în Republica Moldova au fost aprobate Programe Naționale în combaterea și depistarea precoce a diabetului zaharat. Scopul Programului național de profilaxie și combatere a diabetului zaharat pentru anii 2011-2015, aprobat prin Hotărârea de Guvern nr.549 din 21.07.2011, constă în creșterea ratei depistării precoce a diabetului până la 30% în rândul persoanelor cu factori de risc și reducerea mortalității cauzată de diabet și complicațiile tardive ale acestuia cu circa 5-10%. În contextul studiilor științifice al Programului Național de profilaxie și combatere a diabetului, incontestabil este și studiul plantelor medicinale cu acțiune hipoglicemică. Acest fapt s-a datorat și prin accesul la plante medicinale, cât și posibilități ale studiilor principiilor active cu acțiune hipoglicemiantă [14, 22].

Tratamentul medicamentos constituie baza terapeutică indispensabilă a tuturor formelor de diabet. În prezent, în tratamentul diabetului de tip II se utilizează medicamente dintr-o varietate de grupe terapeutice: din grupa biguanidelor (metformina); derivați de sulfonil uree (gliburid-glibenclamid, glipizid, gliclazid, glimepirid); metilglinidele (repaglinidă, nateglinidă); tiazolidindionele (pioglitazona); agoniști ai receptorului GLP-1 (exenatidă, liraglutidă, lixisenatidă); inhibitorii de dipeptidil-peptidază-4 (DPP-4) (sitagliptină, vildagliptină, saxagliptină, linagliptină, alogliptină); inhibitorii de α -glucozidază (acarboza, viglitol, vogliboză); sechestranții acizilor biliari (co-

lesevelam), precum și insuline cu durată scurtă, medie sau lungă de acțiune. Toate aceste medicamente au o eficacitate variabilă și nu sunt lipsite de reacții adverse, care le limitează utilizarea. Astfel, identificarea de noi medicamente, cu un profil de siguranță mai bun și eficacitate cel puțin comparabilă celor actuale, rămâne o preocupare constantă a cercetărilor științifice [4, 8, 12, 13, 22].

Plante medicinale și fitopreparate. Importanța actuală a fitoterapiei rezidă în interesul tot mai mare al pacienților și publicului larg pentru produsele de origine vegetală, în cadrul unui curent transcultural, care promovează tot mai insistent o „întoarcere la natură“. Dintre terapiile alternative în tratamentul diabetului zaharat, în special tip II, fitoterapia a avut reușite prin prevenire și ameliorare, datorat accesibilității plantelor medicinale [1, 5]. Menționăm produsele vegetale cu acțiune hipoglicemiantă în baza evaluării publicațiilor științifice din acest domeniu. Fructele de afin (*Vaccinium myrtillus*, fam. Ericaceae) reduc nivelul glucozei și dependența de insulină prin compușii fenolici (glucochinina), interferând cu activitatea alfa-glucozidazei, secreția de insulină și transportul glucozei [6, 9]. Cicoarea (*Cichorium intybus*, fam. Astreaceae) îmbunătățește metabolismul glucidic, normalizează glicemia prin prezența acizilor: cicoric, cafeic și clorogenic [6]. În părțile aeriene de ciumărea (*Galega officinalis*, fam. Fabaceae) galegina și guanidina manifestă acțiune pronunțată hipoglicemiantă. Aceste substanțe au stat la baza dezvoltării antidiabeticelor orale din clasa biguanidelor și care, în plus, au și efecte de reducere a greutății corporale, unul din principalii factori de risc în diabet [9].

Produsul vegetal (*Violae herba*), obținut de la trei frați pătași (*Viola tricolor*, fam. Violaceae) posedă acțiune hipoglicemiantă și antiinflamatoare prin flavonoide, inulină și violină. În frunzele de dud *Mori folium* (*Morus alba*, fam. Moraceae) se conțin: taninuri, acid aspartic, arginină, acid folic, acizi organici, betacaroten și substanțe minerale. În acest produs vegetal a fost identificat și principiul activ 1-deoxinojirimicina, similar insulinei. Utilizarea frunzelor de dud în tratamentul diabetului de tip 2 este cunoscută de multă vreme [18].

Produsul vegetal *Cynarae folium* provenit de la anghinare (*Cynara scolymus*, fam. Asteraceae) spozește secreția hepato-biliară, reduce nivelul colesterolului și a glucozei prin principiile active: cinarină și flavonoide. Frunzele și fructele verzi ale anghinării sunt utilizate tradițional în Brazilia în tratamentul diabetului de tip II [16]. În frunze, părți aeriene și rădăcini de păpădie (*Taraxacum officinale*, fam. Asteraceae) se conține: taraxacină, inulină și flavonoide, prin care planta manifestă acțiune depurativă și

detoxifiantă a ficatului. Planta ar putea fi utilă în tratamentul diabetului prin inhibarea alfa-glucozidazei, deși datele experimentale la animale de laborator sugerează că efectele în diabet par să fie foarte modeste sau absente, s-a raportat totuși în literatură ceea ce s-a considerat a fi „primul caz de hipoglicemie secundară păpădiei” [23].

Frunzele de salvie (*Salvia officinalis*, fam. Lamiaceae) manifestă acțiune hipoglicemiantă, iar unele date clinice denotă că ele pot fi utilizate și în combaterea pierderilor electrolitice, prin conținutul de fitoestrogeni, acizi organici, flavonoide și cineol [15]. Urzica (*Urtica dioica*, fam. Urticaceae) de la care se recoltează frunzele, bine cunoscute prin conținutul de microelemente (Ca, Mg, Fe etc.), vitaminele grupului B, A, K, care împreună cu flavonoidele acționează benefic asupra metabolismului glucidic, posibil prin inhibarea alfa-amilazei [6, 21]. Fasolea (*Phaseolus vulgaris*, fam. Fabaceae) este o specie valoroasă prin conținutul de arginină, fibre, săruri de crom, implicate în reducerea valorilor glicemiei. Tecile fructelor de fasole intră în componența speciilor antidiabetice [9], dar și semințele reduc glicemia, diminuând fluctuațiile post-prandiale de insulină, probabil prin inhibarea alfa-amilazei. Totuși, s-a apreciat că deoarece necesită doze relativ mari, nu ar trebui să fie o primă opțiune în tratamentul fitoterapeutic al diabetului, dar ar putea fi utilizată în scop alimentar pentru controlul diabetului [6].

Pseudofructele *Rosae fructus* recoltate de la plantele de *Rosa canina* (fam. Rosaceae) conțin: acid ascorbic, carotenoide, tocoferoli, acid citric, malic și săruri minerale. Acest produs vegetal manifestă atât efect hipolipidemiant, cât și coleretic [2]. Brusturele (*Arctium lappa*, fam. Asteraceae) manifestă efect detoxifiant, bactericid și se indică atât în profilaxia diabetului zaharat, cât și tratarea complicațiilor, prin prezența de aminoacizi, taninuri și polifenoli. Menționăm achenele și rădăcinile de brusture cu conținut de lignane, care posedă efecte antidiabetice [7].

Frunzele și pericarpul fructului de nuc (*Juglans regia*, fam. Juglandaceae) se caracterizează cu proprietăți depurative și hipolipidemiant. Scade colesterolul sanguin prin fibre, acizii grași, taninuri (juglona) și microelementele. Frunzele de nuc au proprietăți inhibitorie ale alfa-amilazei, a protein-fosfatazei 1B și stimulative în preluarea glucozei. Într-un studiu clinic dublu-orb, randomizat, placebo-controlat, efectuat recent pe un număr relativ mic de subiecți (aproximativ 60) s-a demonstrat eficacitatea extractului de *Juglandis folium* [1, 19].

Din specii mai puțin studiate menționăm semințele de știr utilizate tradițional în România (*Amaranthus retroflexus*, fam. Amaranthaceae). S-a

demonstrat experimental că alte specii ale genului *Amaranthus* manifestă efect antidiabetic, acțiune ce urmează să fie confirmată ulterior în studii [3, 11]. Părțile aeriene și subterane de ciulin sunt utilizate în medicina tradițională din Turcia (*Carduus nutans*, fam. Asteraceae). Ridichea (*Raphanus sativus*, *R. raphanistrum*, fam. Brassicaceae) deasemenea utilizată în Turcia în tratamentul diabetului [7]. Altă specie utilizată în diabet din această familie este *Lepidium draba* (syn. *Cardaria draba*). Leventița (*Lavandula officinalis*, fam. Lamiaceae) este utilizată tradițional în Maroc în tratamentul diabetului, iar *Lavandula stoechas* subsp. *Stoechas* este folosită în medicina populară din Turcia și Spania [6,7]. Această ultimă specie manifestă și efecte benefice asupra nivelului colesterolului și asupra tensiunii arteriale. Rădăcina de la *Abutilon lignosum* și frunzele de la *A. trisulcatum* sunt utilizate în medicina tradițională în tratamentul diabetului în Mexic (fam. Malvaceae). În Brazilia, speciile din genul *Abutilon* sunt utilizate în tratamentul obezității, pentru pierderea în greutate corporală [2, 5, 7,10].

În urma evaluării fitopreparatelor înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor al Republicii Moldova, constatăm că din 6355 de medicamente, 80 sunt cu acțiune hipoglicemiantă, ceea ce constituie doar 1,25%, conform clasificării ATC, dintre care: produse vegetale sunt în număr de 27 (33%); specii medicinale 19 (23,8%) și fitopreparate: monocomponente 7 (8,8%) și multicomponente 27 (33,7). După statutul de eliberare din farmacii- 94% sunt fitopreparate cu statut de eliberare fără prescripție medicală și doar 6% urmează să se elibereze în baza prescripției medicale [26]. În România sunt autorizate medicamente cu 40 de substanțe active (inclusiv combinații fixe), iar dintre acestea 11 sunt reprezentate de diferite tipuri de insuline (umane, lispro, aspartat, glulizină, cu acțiune rapidă, intermediară etc. Celor 40 de substanțe active le corespund 2068 de forme de prezentare (forme farmaceutice, concentrații, mărimi ale ambalajului). Nici un produs pe bază de plante nu este autorizat ca medicament, deși legislația României, transpunând prevederile europene în materie, prevede posibilitatea înregistrării simplificate a medicamentelor pe bază de plante în anumite condiții. Explicația rezidă în faptul că în România companiile preferă să lanseze pe piață produsele pe bază de plante ca suplimente alimentare, un proces mult mai simplu din punct de vedere administrativ și mult mai puțin costisitor. Deși legislația europeană și a României prevede posibilitatea utilizării de mențiuni de sănătate pentru suplimentele alimentare numai dacă acele mențiuni au fost aprobate de Comisia Europeană în baza avizului Autorității Europene pentru Siguranța Alimenta-

lor (EFSA, conform Regulamentului CE 1924/2006), care până acum a aprobat doar un foarte mic număr de mențiuni de sănătate, pe fondul inacțiunii autorităților de supraveghere a pieței din România, suplimentele alimentare sunt însoțite de regulă de un număr mare de mențiuni de sănătate, fapt valabil și în cazul celor referitoare la diabet. În Lista suplimentelor alimentare notificate la organismul competent s-au identificat 49 de produse conținând în denumire particula „diab“ (adesea sub forma „antidiabetic“), sugerând indicația în diabet și 41 de suplimente alimentare conținând particula „glic“ Numărul de suplimente alimentare de pe piața din România este de peste 90 (49+41), însă în absența unui instrument centralizator, totalitatea acestora este greu de estimat. Totodată, menționăm că succesul fitoterapiei hiperglicemiilor depinde de cunoașterea cauzelor, precum și de alegerea și asocierea adecvată a terapiei în raport cu modificările survenite în organism [28].

Concluzii:

1. Rezultatele studiului au pus în evidență plantele medicinale și produsele vegetale cu acțiune hipoglicemiantă în baza unui spectru larg de principii active din flora României și a Republicii Moldova.
2. Din principiile active responsabile de acțiunea hipoglicemiantă menționăm: taninurile, compușii polifenolici, flavonoidele, fitosterolii, vitaminele și microelementele.
3. În Republica Moldova cota fitopreparatelor antidiabetice constituie 1,25% (relatate la numărul total de produse înregistrate), iar în România se înscrie o tendință de înregistrare a suplimentelor alimentare (circa 90).
4. Studiile axate pe evaluarea plantelor medicinale cu acțiune hipoglicemiantă din flora României și a Republicii Moldova prezintă interes din punct de vedere ecologico-biologic, medico-social și economic.

Mulțumiri! Acest studiu a fost realizat grație Proiectului bilateral România – Republica Moldova – Competiția: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Bibliografie

1. Afolayan J., O Sunmonu T. In vivo *Studies on Antidiabetic Plants Used in South African Herbal Medicine*. J Clin Biochem Nutr. 2010; 47(2), p. 98-106.
2. Andrade-Cetto A., Heinrich M. *Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes*. J Ethnopharmacol. 2005 Jul 14; 99(3), p 325-348.
3. Ashok Kumar B., Lakshman K., Jayaveea K., Sheshadri Shekar D., Saleemulla K., Thippeswamy B., Veerapur V. *Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant activities of methanolic extract of Amaranthus viridis Linn*

- in alloxan induced diabetic rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2012 Jan; 64(1-2), p. 75-79.
4. Bailey C., Turner R. *Metformin.* *N Engl J Med.* 1996; 334(9), p.574-579.
5. Bojor O., Popescu O. *Fitoterapie tradițională și modernă*, Ed.Fiat Lux, 2005, p. 177-178.
6. Cakilcioglu U., Khatun S., Turkoglu I., Hayta S. *Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maden (Elazig-Turkey).* *J Ethnopharmacol.* 2011, Sep 1;137(1), p. 469-486.
7. Ceylan S., Azal O., Taşlipinar A., Türker T., Açikel C., Gulec M. *Complementary and alternative medicine use among Turkish diabetes patients.* *Complement Ther Med.* 2009 Apr;17(2), p.78-83.
8. Charbonnel B., Penfornis A., Varroud-Vial M., Kusnik-Joinville O., Detournay B. *Insulin therapy for diabetes mellitus: treatment regimens and associated costs.* *Diabetes Metab.* 2012; 38(2), p.156-163.
9. Craciun F., Alexan M., *Ghidul plantelor medicinale uzuale*, Ed. Științifică, Bucuresti 1992, p.114-168.
10. Dickel M., Rates S., Ritter M. *Plants popularly used for loosing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil.* *J Ethnopharmacol.* 2007;109(1), p.60-71.
11. Girija K., Lakshman K., Udaya C., Sabhya S., Divya T. *Anti-diabetic and anti-cholesterolemic activity of methanol extracts of three species of Amaranthus.* *Asian Pac J Trop Biomed.* 2011 Apr;1(2), p.133-138.
12. Hammer M., Lammert M., Mejías S., Kern W., Frier B. *Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries.* *J Med Econ.* 2009;12(4), p.281-290.
13. Hirst J., Farmer A., Dyar A., Lung T., Stevens R. *Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis.* *Diabetologia.* 2013; 56(5), p.973-984.
14. Hotarirea de Guvern nr. 549 din 21.07.2011, Cu privire la aprobarea Programului Național de proglaxie și combatere a diabetului zaharat pentru anii 2011-2015.
15. Kianbakht S., Dabaghian F. *Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming Salvia officinalis leaf extract: a randomized placebo.* *Controlled clinical trial.* *Complement Ther Med.* 2013, 21(5), p. 441-446.
16. Metwally N., Kholeif S., Ghanem T. *The protective effects of fish oil and artichoke on hepatocellular carcinoma in rats.* *European review for medical and pharmacological sciences* 15(12). 2011, p. 1429–1444.
17. Nita M. *Diabetul și plantele medicinale din tezaurul etnobotanic românesc*, Ed. Aius, 2014. P.54-63.
18. Pathade K., Patil S., Kondawar M., *Morus alba fruit- herbal alternative to synthetic acid base indicators.* *International Journal of ChemTech Research* 2009, p.46-52.
19. Pitschmann A., Zehl M., Atanasov A., Dirsch V., Heiss E., Glasl S. *Walnut leaf extract inhibits PTP1B and enhances glucose-uptake in vitro.* *J Ethnopharmacol.* 2014, 152(3), p. 599-602.
20. Poretzky L. *Principles of diabetes mellitus.* Ed.Springer 2009, New York. p. 3-9.
21. Rahimzadeh M., Jahanshahi S., Moein S., Moein M. *Evaluation of alpha- amylase inhibition by Urtica dioica and Juglans regia extracts.* *Iran J Basic Med Sci.* 2014, 17(6), p.465-469.
22. Samson S., Garber A. *GLP-1R agonist therapy for diabetes: benefits and potential risks.* *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013; 20(2), p.87-97.
23. Tahraoui A., El-Hilaly J., Israili Z., Lyoussi B. *Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco.* *J Ethnopharmacol.* 2007, Mar 1;110(1), p.105-117.
24. Vandenhede H., Deboosere P., Stirbu I., Agyemang C., Harding S., Juel K., Rafnsson S., Regidor E., Rey G., Rosato M., Mackenbach J., Kunst A. *Migrant mortality from diabetes mellitus across Europe: the importance of socio-economic change.* *Eur J Epidemiol.* 2012; 27(2), p.109-117.
25. http://193.169.156.200/app/nom1/anm_list.asp, Agenția Națională a Medicamentelor și Dispozitivelor Medicale România. Nomenclator disponibil la 10.02.2015.
26. www.amed.md, Agenția medicamentelor și Dispozitivelor Medicale Republica Moldova. Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor Republica Moldova, disponibil la 16. 01.2015.
27. <http://www.bioresurse.ro/sites/default/files/notificari/notificari244.pdf>. Institutul national de cercetare- dezvoltare pentru bioresurse ALIMENTARE – IBA Bucuresti. Lista suplimentelor alimentare notificate in conformitate cu ordinul nr. 244/ 401/ 2005, disponibilă la 10.02.2015.
28. www.justice.gov.md. Regulamentul (CE) Nr. 1924/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 20 decembrie 2006 privind mențiunile nutriționale și de sănătate înscrise pe produsele alimentare, disponibil la 10.02.2015.

DETERMINAREA TOXICITĂȚII ACUTE A UNOR NOI COMPUȘI CHIMICI CU PROPRIETĂȚI ANTITUBERCULOASE

Sergiu Parii¹ - conf. cercet., dr. șt. med.,
Vladimir Valica¹ - prof. univ., dr. hab. șt. farm.,
Fliur Macaev^{1,2} - prof. cercet., dr. hab. șt. chim.,
Sergei Pogrebnoi² - conf. cercet., dr. șt. chim.,
Veaceslav Boldescu² - conf. cercet., dr. șt. chim.,
Eugenia Stângaci² - conf. cercet., dr. șt. chim.,
Gheorghe Duca² - prof. univ., dr. hab. șt. chim., acad. AȘM,
Albert Ivancic² - cercet. șt. stag.,
Liliana Rusnac¹ - conf. cercet., dr. șt. farm.,
Eugeniu Nicolai¹ - cercet. științ.,
Alina Ungureanu¹ - cercet. științ.,
Livia Uncu¹ - conf. univ., dr. șt. farm.,
Anastasia Macaeva¹ – studentă,

¹Centrul Științific al Medicamentului (CSM) al IP USMF „Nicolae Testemițanu”

²Institutul de Chimie al AȘM

069616999, sergiu.parii@usmf.md

Rezumat

La Institutul de Chimie al AȘM au fost sintetizați compuși, principalele substanțe active ale cărora reprezintă derivați ai oxadiazolilor. Datele preliminare ale testărilor *in vitro* au determinat activitatea inhibitorie asupra creșterii coloniilor *M.tuberculosis*. În cadrul proiectului „De la compuși naturali la analogii lor și spre evaluarea preclinică a noilor compuși cu proprietăți antituberculoase” la Centrul Științific al Medicamentului al IP USMF „Nicolae Testemițanu” a fost evaluată toxicitatea acută a 7 compuși sintetizați. Pentru compușii MF51, MF14 s-a constatat toxicitatea minimă, ei fiind plasați în clasa de toxicitate 5 conform *TG 423 Acute Toxic Class Method (OECD)*.

Cuvinte-cheie: derivați ai oxadiazolilor și azoniabiciclo[3.3.1]nonanei, compuși medicamentoși, toxicitate acută

Summary. Determination of acute toxicity of new chemical compounds with antituberculosis properties

Several compounds were synthesized at the Institute of Chemistry of ASM, the main active substances of those are oxadiazole derivatives. Preliminary data of *in vitro* tests has determined inhibitory activity on *M. tuberculosis* colony growth. In the project „From natural compounds to their analogues and to preclinical evaluation of new compounds with antituberculosis properties” the acute toxicity of 7 synthesized compounds were assessed at Scientific Center of Medicine from IP SUMPh „Nicolae Testemitanu”. The minimal toxicity of compounds MF51, MF14 was determined and they were placed in toxicity class 5 according to *TG 423 Acute Toxic Class Method (OECD)*.

Key words: derivatives of oxadiazole and azoniabiciclo[3.3.1]nonane, medical compounds, acute toxicity

Резюме. Определение острой токсичности новых химических соединений, обладающих противотуберкулёзными свойствами

В Институте Химии АНМ были синтезированы соединения, основные активные вещества которых являются производными оксадиазолов. Предварительные данные испытаний *in vitro* определили их ингибиторную активность относительно роста колоний *M.tuberculosis*. В проекте «От природных соединений к их аналогам и доклинической оценки новых соединений с противотуберкулёзными свойствами» в Научном Центре Лекарств ПУ ГУМФ „Николае Тестемитану” была определена острая токсичность 7 синтезированных соединений. Для соединений MF51, MF14 была установлена минимальная токсичность и эти соединения были помещены в классе токсичности 5 в соответствии с *TG 423 Acute Toxic Class Method (OECD)*.

Ключевые слова: производные оксадиазола и азониабцикло[3.3.1]нонана, лекарственные соединения, острая токсичность

Introducere. Principalele substanțe active ale preparatelor studiate reprezintă derivații oxadiazolilor, unii fiind combinați cu promotorii activității antimicobacteriene – β -ciclodextrine: 1-(2-hidroxi-*et*il)-3-(4-(5-(2-oxo-2-feniletiltio)-1,3,4-oxadi-

azol-2-il)fenil)tiourea, 1-(4-(5-(2-(2,4-diclorfenil)-2-oxoetiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(2-hidroxi-*et*il)tiourea, sistemul binar al 1-(2-hidroxi-*et*il)-3-(4-(5-(2-oxo-2-feniletiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)tioureei cu β -ciclodextrină, sistemul

binar al 1-(2-hidroxietyl)-3-(4-(5-(2-oxo-2-feniletiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)tioureei cu hidroxipropil- β -ciclodextrină, sistemul binar al 1-(4-(5-(2-(2,4-diclorfenil)-2-oxoetiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietyl)tioureei cu β -ciclodextrină, sistemul binar al 1-(4-(5-(2-(2,4-diclorfenil)-2-oxoetiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietyl)tioureei cu hidroxipropil- β -ciclodextrină.

Unul din preparatele studiate conține un compus din clasa nouă - 5-amino-1-(2-hidroxietyl)-4,6-dioxa-1-azoniabaciclo[1]nonan. 6 din 7 preparate supuse evaluării în cadrul acestui studiu conțin substanțe active din grupul derivaților oxadiazolului pentru care anterior a fost determinată *in vitro* activitatea inhibitorie contra *Mycobacterium tuberculosis* [1, 2]. Datele obținute au demonstrat că la concentrația 12,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ compuşii aceştia inhibă creșterea > 90% de mico-bacterii [2]. Rezultate comparabile au fost obținute de către alți autori pentru compuşii cu structuri similare. Astfel, Patel *et al.* au depistat doi compuşii din grupul derivaților cumarinici ai 5-tio-1,3,4-oxadiazolului cu concentrațiile inhibitorii la nivelul de 12,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [3]. Alți analogi studiați de Yar *et al.* [4] au demonstrat activitatea inhibitorie > 90% la concentrații de 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Unul din preparatele studiate conține ca substanță activă 5-amino-1-(2-hidroxietyl)-4,6-dioxa-1-azoniabaciclo[3.3.1]nonan care reprezintă o clasă nouă de compuşii cu puține date privind activitatea lor biologică disponibilă. Din datele preliminare (nu au fost încă publicate) ale testărilor *in vitro* efectuate la Institutul de Ftiziopneumologie a fost determinată activitatea inhibitorie asupra creșterii coloniilor *M. tuberculosis*. De asemenea, se cunoaște că compuşii dați manifestă activitate citotoxică selectivă față de celulele liniei HeLa ale cancerului ovarian [5].

Informațiile obținute din studiile de toxicitate acută la animale sunt esențiale pentru determinarea potențialului toxic al unui produs chimic la om. Obiectivul studiilor este de a identifica potențialul toxicologic, în doză unică s-au repetată în decurs de 24 ore, al substanțelor medicamentoase [6]. Premiza de a folosi animale în testarea acută este aceea că efectele administrării unui agent sintetic pe un animal mimează posibilele rezultate pe care agentul le poate produce la om sau alte mamifere [7].

În ultimul deceniu au apărut controverse asupra folosirii metodei clasice de determinare a toxicității acute [7]. Testul LD50 (50% din doza letală maximă) a fost elaborat atunci, când alți indicatori de toxicitate nu erau disponibili sau nu au fost foarte sensibili și când tehnologia de început nu a putut susține cerințele. În plus, numărul de animale necesare pentru validarea protocolului este mare și s-a sugerat, că metoda distruge inutil un număr mare de animale de

laborator. Unele sugestii pentru actualizarea testului includ: utilizarea unui număr mai mic de animale în estimarea dozelor de început pentru testările ulterioare, luarea în considerare a mai puține căi de expunere și obținerea de informații suplimentare în timpul unui studiu, care se adaugă la baza cunoștințelor disponibile despre un produs chimic [8,9].

Cantitatea extraordinară de date toxicologice acute deja existente despre substanțele chimice și clasele chimice disponibile în prezent nu permit generarea repetată de valori ale LD50 cu introducerea unei noi formulări pentru același compus, un nou derivat al aceleiași clase chimice sau o altă combinație de substanțe chimice cunoscute. A fost sugerată chiar completa eliminare a testului [10].

Studiul a fost efectuat în cadrul proiectului „De la compuşii naturali la analogii lor și spre evaluarea preclinică a noilor compuşii cu proprietăți antituberculoase” cu cifrul 14.518.04.08A (coordonator-prof. Fliur Macaev, Institutul de Chimie al AȘM), realizat în cadrul Programului de Stat „Designul substanțelor chimice și dirijarea arhitecturii materialelor pentru diverse aplicații” (coordonator-acad. Gheorghe Duca). Scopul principal al proiectului este obținerea compuşilor noi cu proprietăți antituberculoase, toxicitate redusă și activitate crescută față de tulpini multidrog rezistente și cele cu rezistență extinsă. Principalii parteneri ai proiectului sunt Laboratorul de Sinteză Organică al Institutului de Chimie al AȘM, Laboratorul Microbiologia și Morfologia Tuberculozei al Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” și Centrul Științific al Medicamentului al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu.

Obiectivele cercetării:

1. Determinarea toxicității acute și clasei de toxicitate ale compuşilor:

MF 0003 - 1-(2-hidroxietyl)-3-(4-(5-(2-oxo-2-feniletiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)tiourea,

MF 0010 - 1-(4-(5-(2-(2,4-diclorfenil)-2-oxoetiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietyl) tiourea,

MF 14 - sistemul binar al 1-(4-(5-(2-(2,4-diclorfenil)-2-oxoetiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietyl)tioureei cu β -ciclodextrină,

MF 17 - sistemul binar al 1-(2-hidroxietyl)-3-(4-(5-(2-oxo-2-feniletiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)tioureei cu β -ciclodextrină,

MF 20 - sistemul binar al 1-(4-(5-(2-(2,4-diclorfenil)-2-oxoetiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietyl)tioureei cu hidroxipropil- β -ciclodextrină,

MF 22 - sistemul binar al 1-(2-hidroxietyl)-3-(4-(5-(2-oxo-2-feniletiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)tioureei cu hidroxipropil- β -ciclodextrină,

MF 51 - 5-amino-1-(2-hidroxietyl)-4,6-dioxa-1-azoniabiclo[3.3.1]nonan.

2. Evidențierea compușilor cu toxicitate cea mai redusă pentru efectuarea următoarelor etape de investigații farmacotoxicologice.

Material și metode. Concentrațiile farmaceutice cu corespunderea dozelor respective de 50 mg/kg, 300 mg/kg, 2000 mg/kg ai compușilor studiați au fost pregătite în cadrul Laboratorului de analiză, standardizare și control al medicamentului al CȘM. Preparatele au fost diluate în volume constante de soluție fiziologică de 0,9% în funcție de doza substanțelor și cantitatea de lichid maximal admisibilă pentru administrare.

Studiul toxico-farmacologic a fost efectuat în Laboratorul de evaluare preclinică și clinică a medicamentului al CȘM pe: 204 șoricea de laborator (masculi, femele în raport 50% la 50%), vârsta 2 – 3 luni, masa 18-26 gr (192 șoricea în grupurile experimentale, 12 șoricea în grupul de control). Animalele au fost obținute din aceeași sursă și menținute în condițiile de viață a laboratorului (cutii standarde de masă plastică) pentru aclimatizare. Condițiile de trai și alimentare au corespuns cerințelor sanitare și normelor de alimentare. Pentru utilizarea apei au fost stabilite autoapeducte. Animalele nu au primit hrană cu 12 ore înainte de inițierea experienței și pe parcursul ei. În dimineața zilei destinate experimentării șoriceii au fost cântăriți și repartizați în loturi omogene câte 3 masculi și 3 femele conform masei corporale.

Pentru stabilirea toxicității acute substanțele studiate au fost administrate șoriceilor (fem) enteral prin gavaj și intraperitoneal (masc). Cantitatea de lichid administrată a fost calculată în dependență de masa individuală a animalelor de laborator cântărite înainte de experiment (0,3 ml/g).

Toxicitatea acută și estimarea dozei letale medii DL50/LD 50% a fost determinată prin metoda dozelor fixe cu stabilirea clasei de toxicitate conform TG 423: Acute Toxic Class Method [8].

Substanțele testate au fost administrate unimomentan șoriceilor enteral prin gavaj și intraperitoneal în doze-teste de 50, 300, 2000 mg/kg. Dozele mai mari de 2000 mg/kg nu au fost folosite din cauza necesității unui volum mai mare de soluție fiziologică, fapt ce nu corespundea recomandărilor [7, 8]. Animalelor din grup de control sa administrat volum similar de soluție fiziologică (NaCl 0,9%).

Animalele au fost supravegheate timp de 14 zile. În timpul observațiilor a fost înregistrat comportamentul animalelor, activitatea motorie, coordonarea mișcărilor, reacția la excitanți fizici (lumină, zgomot), funcția respiratorie, starea pielii și a mucoaselor. De asemenea, a fost înregistrat timpul apariției fenome-

nelor de intoxicație și decesul animalelor. Vizual s-a determinat tabloul clinic al intoxicației.

Animalele decedate și cele muribunde din fiecare lot (după eutanasiere) au fost disecate în mod separat, pentru efectuarea studiului organelor interne și confirmarea modificărilor obținute în experiență.

Toate informațiile, inclusiv cele obținute în testul primar au fost apoi integrate într-un model pentru determinarea clasei de toxicitate și estimarea gradului de toxicitate.

Investigațiile preclinice au fost aprobate de Comitetul de Etică al Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu”, nr. 2 din 23.09.2014.

Rezultate. Pe parcursul studiului nu s-au constatat modificări în comportamentul și activitatea motorie spontană a animalelor din grupul intact. Animalele erau în mișcare active, întrebunțau hrană și apă. Starea mucoaselor și învelișului cutanat era în normă, fără schimbări patologice. Culoarea urinei era galbenă deschisă. Blana animalelor avea un aspect îngrijit, lucios, fără focare de alopecie. Dinții păstrați. Mucoasele vizibile erau palide, lucioase, netede. Glandele mamare ale femelelor la palpare fără îndurații și fără eliminare. Organele genitale masculine normal exprimate. Deformări sau edeme a extremităților nu s-au remarcat.

La administrarea atât enterală, cât și intraperitoneală a dozei de 50 mg/kg și supravegherea timp de 14 zile nu s-au constatat modificări în comportamentul animalelor, schimbări vizuale exterioare anatomice și nici decesul lor.

Administrarea substanțelor cercetate în doze de 300, 2000 mg/kg s-a caracterizat printr-o perioadă de hipodinamie și reducere a reacției la stimulii exogeni. Majoritatea animalelor au revenit la starea inițială pe parcursul primelor 4 ore – 24 ore (300 mg/kg) și 24 -72 ore (pentru 2000 mg). La animalele decedate care au primit dozele de 300, 2000 mg/kg s-a constatat o diminuare a activității motorii, cu reacție redusă, apoi din ce în ce mai slabă la stimulii exogeni, cu dezvoltarea unei stări terminale (gasping) și decesul animalelor în decurs de 24 ore – 96 ore – mascul (4 zi) ore. Convulsii s-au constatat ocazional. Rezultatele sunt prezentate în tabelele 1.14. Procentajul maxim de letalitate LD 42% a fost estimat pentru MF17 la 2000 mg/kg.

Reieșind din rezultatele obținute referitor la mortalitatea animalelor la care au fost administrate preparatele studiate s-a estimat LD50/DL50 (rezultatele – în tabelul 15).

În perioada după administrarea preparatelor studiate în special a compușilor MF0003, MF22, MF17 (dar uneori și a compușilor MF0010, MF20) ocazional la doza de 300 mg/kg și mai accentuat la doza

de 2000 mg/kg au fost constatate la animale astfel de simptome ca: somnolență, adinamie cu evoluție ulterioară în agitație, inapetență, diaree, inflamația mucoaselor, schimbarea culorii blăunii, căderea părului, hipersalivație, cianoza membrelor inferioare, care au revenit la normalitate în 1-3 zile. La administrarea compușilor MF51 și MF14 ocazional la doza de 2000 mg/kg au fost constatate somnolență, adinamie, inflamația mucoaselor, inapetență, care au revenit la normalitate în 1-2 zile.

Monitorizarea folosirii alimentelor și apei nu a constatat modificări statistice semnificative între grupurile cercetate și cel de control. În a doua zi a studiului s-a remarcat o oarecare pierdere a greutății corporale la animalele din toate grupurile, inclusiv grupul de control. Pentru a elimina acest efect (cauzat, probabil, de stresul legat de plasarea animalelor în mediul de experimentare), modificarea greutății s-a efectuat în comparație cu cea a valorilor de fon. Analiza datelor nu a evidențiat diferențe semnificative în dinamica de greutate corporală între animalele experimentale și de control. O creștere ceva mai sem-

nificativă în greutate la animalele de control, comparativ cu cele experimentale. Explorarea nu a purtat un caracter semnificativ.

La necropsie modificări patologice vizibile ale organelor interne în loturile experimentale și de control nu au fost constatate.

Concluzii

1. Cel mai scăzut indice al toxicității acute posedă compușii MF51 (DL50/LD50 >5000 mg/kg) și MF14 (DL50/LD50=5000 mg/kg). De asemenea toxicitate redusă posedă substanțele MF20 și MF0010 (DL50/LD50=2500 mg/kg).

2. Toxicitate sporită posedă MF17 (DL50/LD50 estimat = 300 mg/kg) și MF22 (DL50/LD50 estimat =1000 mg/kg), fiind plasate în clasele de toxicitate respective 3 și 4.

3. Rezultatele cercetării pot servi ca premiză pentru efectuarea studiilor de toxicitate ulterioare a produselor MF51, MF14, care în urma studiilor experimentale s-a constatat că posedă toxicitate minimă, fiind plasate în clasa de toxicitate 5 conform *TG 423 Acute Toxic Class Method (OECD)*.

Tabelele 1-7

Mortalitatea - Toxicitatea acută a MF 51

Doze	Masculi intraperitoneal		Femele intragastral		Decesul animalelor	
	N animale	Deces	N animale	Deces	N animale	Deces, %
300 mg/kg	6	-	6	-	6	0
2000 mg/kg	6	-	6	-	6	0

Mortalitatea - Toxicitatea acută a MF 14

Doze	Masculi intraperitoneal		Femele intragastral		Decesul animalelor	
	N animale	Deces	N animale	Deces	N animale	Deces, %
300 mg/kg	6	-	6	-	6	0
2000 mg/kg	6	1	6	-	1	8

Mortalitatea - Toxicitatea acută a MF 20

Doze	Masculi intraperitoneal		Femele intragastral		Decesul animalelor	
	N animale	Deces	N animale	Deces	N animale	Deces, %
300 mg/kg	6	-	6	1	6	8
2000 mg/kg	6	1	6	1	6	17

Mortalitatea - Toxicitatea acută a MF 0010

Doze	Masculi intraperitoneal		Femele intragastral		Decesul animalelor	
	N animale	Deces	N animale	Deces	N animale	Deces, %
300 mg/kg	6	1	6	2	3	25
2000 mg/kg	6	2	6	1	3	25

Mortalitatea - Toxicitatea acută a MF 0003

Doze	Masculi intraperitoneal		Femele intragastral		Decesul animalelor	
	N animale	Deces	N animale		N animale	Deces, %
300 mg/kg	6	1	6	2	3	25
2000 mg/kg	6	2	6	2	4	33

Mortalitatea - Toxicitatea acută a MF 22

Doze	Masculi intraperitoneal		Femele intragastral		Decesul animalelor	
	N animale	Deces	N animale		N animale	Deces, %
50 mg/kg	6	-	6	-	0	0
300 mg/kg	6	1	6	3	6	33
2000 mg/kg	6	2	6	1	6	25

Mortalitatea - Toxicitatea acută a MF 17

Doze	Masculi intraperitoneal		Femele intragastral		Decesul animalelor	
	N animale	Deces	N animale		N animale	Deces, %
50 mg/kg	6	-	6	-	0	0
300 mg/kg	6	1	6	3	4	33
2000 mg/kg	6	2	6	3	6	42

Tabelele 8-14

Studierea toxicității acute a preparatului MF51

	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă
	300 mg/kg *		Toți șoricicii au rămas vii pe perioada investigațiilor	300 mg/kg **		Toți șoricicii au rămas vii pe perioada investigațiilor	2000 mg/kg *		Toți șoricicii au rămas vii pe perioada investigațiilor	2000 mg/kg**		Toți șoricicii au rămas vii pe perioada investigațiilor
1	21,4	0,4		22,8	0,4		23,4	0,5		25,2	0,5	
2	24,7	0,5		24,3	0,5		25,7	0,6		21,6	0,4	
3	19,3	0,4		21,1	0,4		25,5	0,5		23,3	0,4	
4	25,5	0,5		24,8	0,5		23,6	0,5		22,4	0,4	
5	21,7	0,4		20,7	0,4		25,2	0,5		24,7	0,5	
6	18,9	0,4	19,9	0,4	23,7	0,5	23,9	0,5				

Studierea toxicității acute a preparatului MF14

	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă
	300 mg/kg *		Toți șobolanii au rămas vii pe perioada investigațiilor	300 mg/kg **		Toți șobolanii au rămas vii pe perioada investigațiilor	2000 mg/kg *		La a 2-a zi 1 deces	2000 mg/kg**		Toți șoricicii au rămas vii pe perioada investigațiilor
1	21,4	0,4		22,8	0,4		23,4	0,5		25,2	0,5	
2	24,7	0,5		24,3	0,5		25,7	0,6		21,6	0,4	
3	19,3	0,4		21,1	0,4		25,5	0,5		23,3	0,4	
4	25,5	0,5		24,8	0,5		23,6	0,5		22,4	0,4	
5	21,7	0,4		20,7	0,4		25,2	0,5		24,7	0,5	
6	18,9	0,4	19,9	0,4	23,7	0,5	23,9	0,5				

Studierea toxicității acute a preparatului MF 20

	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă
	300 mg/kg *		Toți șobolanii au rămas vii pe perioada investigațiilor	300 mg/kg **		1 deces la a 3 zi	2000 mg/kg *		1 deces la a 2 zi	2000 mg/kg **		1 deces la a 3 zi
1	21,4	0,4		22,8	0,4		23,4	0,5		25,2	0,5	
2	24,7	0,5		24,3	0,5		25,7	0,6		21,6	0,4	
3	19,3	0,4		21,1	0,4		25,5	0,5		23,3	0,4	
4	25,5	0,5		24,8	0,5		23,6	0,5		22,4	0,4	
5	21,7	0,4		20,7	0,4		25,2	0,5		24,7	0,5	
6	18,9	0,4		19,9	0,4		23,7	0,5		23,9	0,5	

Studierea toxicității acute a preparatului MF 0010

	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă
	300 mg/kg *		1 deces la a 3 zi	300 mg/kg **		1 deces la a 4 zi 1 deces la a 5 zi	2000 mg/kg *		La a 2-a zi au decedat 1 fem. 4 zi – 1 masc.	2000 mg/kg **		La a 2-a zi 1 deces
1	21,4	0,4		22,8	0,4		23,4	0,5		25,2	0,5	
2	24,7	0,5		24,3	0,5		25,7	0,6		21,6	0,4	
3	19,3	0,4		21,1	0,4		25,5	0,5		23,3	0,4	
4	25,5	0,5		24,8	0,5		23,6	0,5		22,4	0,4	
5	21,7	0,4		20,7	0,4		25,2	0,5		24,7	0,5	
6	18,9	0,4		19,9	0,4		23,7	0,5		23,9	0,5	

Studierea toxicității acute a preparatului MF 0003

	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă
	300 mg/kg *		1 deces la 1 zi	300 mg/kg **		1 deces la a 2 zi 1 deces la a 3 zi	2000 mg/kg *		La a 2-a zi au decedat 1 fem. 4 zi – 1 masc.	2000 mg/kg **		La a 2-a zi au decedat 1 fem. 3 zi – 1 masc.
1	21,4	0,4		22,8	0,4		23,4	0,5		25,2	0,5	
2	24,7	0,5		24,3	0,5		25,7	0,6		21,6	0,4	
3	19,3	0,4		21,1	0,4		25,5	0,5		23,3	0,4	
4	25,5	0,5		24,8	0,5		23,6	0,5		22,4	0,4	
5	21,7	0,4		20,7	0,4		25,2	0,5		24,7	0,5	
6	18,9	0,4		19,9	0,4		23,7	0,5		23,9	0,5	

Studierea toxicității acute a preparatului MF22

	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă
	300 mg/kg *		1 deces la 1 zi	300 mg/kg **		1 deces la a 1 zi 1 deces la a 2 zi 1 deces la a 3 zi	2000 mg/kg *		1 deces la a 2 zi 1 deces la a 3 zi	2000 mg/kg **		1 deces la a 2 zi
1	21,4	0,4		22,8	0,4		23,4	0,5		25,2	0,5	
2	24,7	0,5		24,3	0,5		25,7	0,6		21,6	0,4	
3	19,3	0,4		21,1	0,4		25,5	0,5		23,3	0,4	
4	25,5	0,5		24,8	0,5		23,6	0,5		22,4	0,4	
5	21,7	0,4		20,7	0,4		25,2	0,5		24,7	0,5	
6	18,9	0,4		19,9	0,4		23,7	0,5		23,9	0,5	

Studierea toxicității acute a preparatului MF17

	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă	m, g	v, ml	Notă
	300 mg/kg *		1 deces la a 3 zi	300 mg/kg **		1 deces la a 1 zi 1 deces la a 2 zi 1 deces la a 3 zi	2000 mg/kg *		1 deces la a 2 zi 1 deces la a 3 zi	2000 mg/kg **		1 deces la a 1 zi 1 deces la a 2 zi 1 deces la a 3 zi
1	21,4	0,4		22,8	0,4		23,4	0,5		25,2	0,5	
2	24,7	0,5		24,3	0,5		25,7	0,6		21,6	0,4	
3	19,3	0,4		21,1	0,4		25,5	0,5		23,3	0,4	
4	25,5	0,5		24,8	0,5		23,6	0,5		22,4	0,4	
5	21,7	0,4		20,7	0,4		25,2	0,5		24,7	0,5	
6	18,9	0,4		19,9	0,4		23,7	0,5		23,9	0,5	

* masculi ** femele Cu Bold – animalele decedate.

Tabelul 15

**Determinarea clasei de toxicitate
conform TG 423: Acute Toxic Class Method
(OECD)**

Denumirea	Clasa de toxicitate	DL50/LD50 mg/kg
MF 51	5	> 5000
MF 14	5	= 5000
MF 20	5	>2000-5000 = 2500
MF 0010	5	>2000-5000 = 2500
MF 0003	4	>300-2000 = 2000
MF 22	4	>300-2000 = 1000
MF 17	3	>50-300 = 300

Bibliografie

1. Macaev, F.; Rusu, Gh.; Pogrebnoi, S.; Gudima, A.; Stingaci, E.; Vlad, L.; ... & Reynolds, R. *Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles and the study of their structure-anti-mycobacterial activities*. Bioorganic & Medicinal chemistry, 2005, 13(16), p. 4842-4850.
2. Macaev, F.; Ribkovskaia, Z.; Pogrebnoi, S.; Boldescu, V.; Rusu, Gh.; Shvets, N.; ... & Reynolds, R. *The structure-antituberculosis activity relationships study in a series of 5-aryl-2-thio-1, 3, 4-oxadiazole derivatives*. Bioorganic & Medicinal chemistry, 2011, 19(22), p 6792-6807.
3. Patel, R. V.; Kumari, P.; Rajani, D. P.; & Chikhaliya, K. H. *Synthesis of coumarin-based 1,3,4-oxadiazol-2-ylthio-N-phenyl/benzothiazolyl acetamides as antimicrobial and antituberculosis agents*. Medicinal Chemistry Research, 2013, 22(1), p. 195-210.

4. Yar, M.S.; Siddiqui, A.A.; & Ashraf Ali, M. (2007). *Synthesis and Anti Tuberculostatic Activity of Novel 1, 3, 4-Oxadiazole Derivatives*. Journal of the Chinese Chemical Society, 54(1), p. 5-8.

5. Prodius, D.; Saeed Shah, H.; Iqbal, J.; Macaeva, A.; Dimoglo, A.; Kostakis, G. E.; ... & Powell, A. K. *A novel example of double 6-exo-trig heterocyclization: nitrile conversion to new anticancer active (HeLa cells) primary amine ionic liquids*. Chemical Communications. 2014, 50, p. 4888-4890.

6. Parii, B.; Todiraș, M.; Parii, S.; Valica, V.; Rusnac, L.; Golovin, P. *Rezultatele studiilor experimentale ale preparatului medicamentos combinat Neamon-hepa*. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Ediția a XI-a. Chișinău, 2010; 1, p. 329-334.

7. Каркищенко, Н.Н.; Грачева, С.В. и соавт. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. Москва. 2010, с. 358.

8. Committee of experts of dangerous goods and on the globally harmonized system of classification and labeling of chemicals of United Nations Sub-Committee of Experts on the Transport of Dangerous Goods (Twenty-first session, 1-10 July 2002, agenda item 8 (c)).

9. OECD C(2001)282 Proposal for the updating of three guidelins and the deletion of one guideline of chemicals.

10. OECD guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. 17th December 2001. http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788.

STANDARDIZAREA SUBSTANȚEI FARMACEUTICE HIPERFORINĂ DE DIETILAMONIU

**Igor Casian – conferențiar cercetător, dr. șt. farm.,
Ana Casian – cercetător științific superior, dr. șt. farm.,
Vladimir Valica – profesor universitar, dr. hab. șt. farm.,**

**Centrul Științific al Medicamentului,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: 022205575; kasyan_i@yahoo.com**

Rezumat

Au fost evaluate proprietățile fizico-chimice ale substanței farmaceutice noi Hiperforină de dietilamoniu, izolate din părți aeriene de sunătoare. Substanța prezintă pulbere cristalină de culoare albă cu nuanță surie sau cremă, fără miros și gust și conține cel puțin 97% suma sărurilor de dietilamoniu ale hiperforinei și adhiperforinei. Este ușor solubilă în etanol 96% și cloroform, solubilă în etanol 70%, puțin solubilă în acetonitril, practic insolubilă în apă și hexan. Se topește în intervalul de temperaturi 146-153°C. Pentru standardizare au fost elaborate metode chimice și fizico-chimice. Metoda HPLC s-a propus pentru identificarea, dozarea și determinarea impurităților înrudite. Analiza se efectuează pe coloana Kromasil 100 C-4, 5 mm, 100 x 4,6 mm, utilizând faza mobilă: 85% acetonitril în soluție acid trifluoroacetic 0,05% sau acid acetic 0,5%, cu detecția în UV la 274 nm. De asemenea, pentru analiza cantitativă au fost elaborate metodele spectrofotometrică în UV și titrimetrică.

Cuvinte-cheie: standardizare, hiperforină de dietilamoniu, HPLC, spectrofotometrie, titrimetrie

Summary. Standardisation of the pharmaceutical substance hyperforin diethylammonium

The physicochemical properties of a new pharmaceutical substance hyperforin diethylammonium, isolated from aerial parts of St. John's wort, have been studied. The substance represents a white crystalline powder with a grey or cream nuance, without odour or taste, that contains not less than 97% sum of hyperforin and adhyperforin diethylammonium salts. It is easy soluble in 96% ethanol and chloroform, soluble in 70% ethanol, slightly soluble in acetonitrile, practically insoluble in water and hexane. The melting interval is 146-153°C. Chemical and physicochemical methods have been developed for standardisation. The HPLC method was offered for identification, quantitative analysis and determination of impurities. Analysis is carried out on column Kromasil 100 C-4, 5 mm, 100 x 4,6 mm, using the mobile phase: 85% of acetonitrile in 0,05% solution of trifluoroacetic acid or 0,5% solution of acetic acid, with UV detection at 274 nm. UV spectrophotometrical and titrimetrical methods have been also developed for quantitative analysis.

Key words: standardisation, hyperforin diethylammonium, HPLC, spectrophotometry, titrimetry

Резюме. Стандартизация лекарственного вещества гиперфорина диэтиламмониевой соли

Изучены физико-химические свойства новой лекарственной субстанции диэтиламмониевой соли гиперфорина, выделенной из надземных частей зверобоя продырявленного. Субстанция представляет кристаллический порошок белого цвета с сероватым или кремовым оттенком, без запаха и вкуса и содержит не менее 97% суммы диэтиламмониевых солей гиперфорина и адгиперфорина. Она легко растворима в 96% этаноле и хлороформе, растворима в 70% этаноле, мало растворима в ацетонитриле, практически нерастворима в воде и гексане. Плавится в интервале температур 146-153°C. Для стандартизации были разработаны химические и физико-химические методы. Метод ВЭЖХ был предложен для идентификации, количественного анализа и определения примесей. Анализ осуществляется на колонке Kromasil 100 C-4, 5 мкм, 100 x 4,6 мм с использованием подвижной фазы: 85% ацетонитрила в 0,05% растворе трифторуксусной кислоты или 0,5% растворе уксусной кислоты, с УФ детекцией при 274 нм. Для количественного анализа были разработаны также методы УФ спектрофотометрии и титриметрии.

Ключевые слова: стандартизация, гиперфорина диэтиламмониевая соль, ВЭЖХ, спектрофотометрия, титриметрия

Introducere. Studiul fitochimic al speciei *Hypericum perforatum* L. a depistat mai multe grupe de compuși farmacologic activi, fapt ce explică spectru larg de acțiuni ale acesteia. Printre aceste grupe se regăsesc derivații diantronici, flavonoide, derivații de floroglucinol, uleiul volatil, procianidine, acizii fenolici ș. a. Principalii compuși activi ai sunătoarei se consideră hipericina (din grupa antrachinonilor condensate), fiind în jur de 0,1-0,3% și hiperforina (din grupa floroglucinonilor prenilați) - în jur de 2-6% [1]. Acest fapt s-a luat în considerație la standardizarea produsului vegetal și produselor extractive din herba de sunătoare de unele standarde de calitate - Farmacopeea Europeană (Ph. Eur.), Farmacopeea Americană (USP) ș. a. [2, 3].

Hiperforina prezintă compusul activ căruia i se atribuie acțiunea antimicrobiană, antidepresantă, antitumorală, antiinflamatoare [4, 5] ș. a. Însă, acest compus se oxidează destul de ușor cu oxigenul atmosferic, fapt ce duce la instabilitatea lui în procesul de prelucrare, precum și în perioada de conservare a produsului vegetal „herba de sunătoare”, produselor extractive și formelor farmaceutice industriale pe baza acestora [6, 7].

Soluționarea problemei date poate consta în obținerea și utilizarea sărurilor de hiperforină, care sunt cu mult mai stabile [7].

La Centrul Științific în Domeniul Medicamentului, USMF „Nicolae Testemițanu” a fost obținută o nouă formă chimică – hiperforina de dietilamoniu – care, conform studiilor preliminare, este stabilă la păstrare. Procedul de obținere elaborat este relativ simplu și economic și, poate fi implementat în industria chimico-farmaceutică [8].

Obiectivele lucrării. Scopul studiului a constat în evaluarea proprietăților fizico-chimice și elaborarea metodelor de standardizare a substanței hiperforină de dietilamoniu, izolată din părți aeriene de sunătoare.

Material și metode. Substanța farmaceutică „Hiperforină de dietilamoniu” a fost izolată din herba de sunătoare, colectată din flora spontană în faza de înflorire - început de fructificare. Substanța de referință a fost obținută din substanța farmaceutică, fiind purificată prin re-cristalizare din acetonitril, conform procedurilor descrise anterior [8].

La efectuarea cercetărilor fizico-chimice au fost utilizate următoarele aparate de laborator: Cromatograf de lichide „Agilent 1260” cu detector UV-VIS cu șir de diode; spectrofotometru “Lambda 25” (Perkin Elmer); pH-metru Consort C861, conectat la calculator pentru înregistrarea curbelor de titrare potențiomtrică.

Reactivile și solvenții cu grad „pentru HPLC” au fost procurate de la „Fluka” și „Sigma-Aldrich”.

Rezultate obținute și discuții.

Proprietățile fizico-chimice ale substanței „Hiperforina de dietilamoniu”

Produsul farmaceutic “Hiperforina de dietilamoniu” conține cel puțin 97% suma sărurilor dietilamoniu de hiperforină și adhiperforină. Raportul hiperforină: adhiperforină constituie în jur de 10:1 și este aproape egal cu raportul corespunzător în materia primă, din care a fost obținut produsul.

Substanța dată, după aspectul organoleptic, prezintă pulbere cristalină de culoare albă cu nuanță surie sau cremă, fără miros și gust. Ea este ușor solubilă în etanol 96% și cloroform, solubilă în etanol 70%, puțin solubilă în acetonitril, practic insolubilă în apă și hexan.

Hiperforina de dietilamoniu se topește în intervalul de temperaturi 146-153°C, iar la răcirea ulterioară se formează o masă amorfă transparentă. Pierderea la uscare (105-110°C) constituie 0,4-0,6%, iar cenușa totală – 0,02-0,06%.

Substanța este stabilă în stare solidă păstrată în loc uscat, iar în soluții se oxidează ușor cu oxigenul atmosferic.

Standardizarea substanței hiperforină de dietilamoniu

Pentru standardizarea substanței farmaceutice pot fi propuse metode chimice și fizico-chimice de analiză.

Cromatografia de lichide de înaltă performanță (HPLC), fiind o metodă de înaltă sensibilitate și mai selectivă, poate fi utilizată pentru identificarea și dozarea produselor vegetale, substanțelor și formelor farmaceutice, precum și în investigațiile farmacocinetice. Pentru determinarea cantitativă a sării de hiperforină am utilizat metoda propusă anterior pentru produsul vegetal “Părți aeriene de sunătoare” [9], dar cu unele modificări. Metoda în varianta finală se efectuează în felul următor:

Prepararea soluției probă și soluției standard

Circa 0,04 g (masă exactă) substanță de analizat sau standard de lucru se dizolvă în fază mobilă, apoi se completează volumul până la 100 ml.

Analiza cromatografică

Coloana cromatografică cu dimensiunile 100 x 4,6 mm, umplută cu sorbent Kromasil 100 C-4, diametrul particulelor 5 mm, se echilibrează cu faza mobilă, alcătuită din 85 părți volum acetonitril și 15 părți soluție acid trifluoroacetic 0,05% sau acid acetic 0,5%. Utilizarea acidului organic în loc de tampon fosfat exclude posibilitatea cristalizării sărurilor sau stratificarea fazei mobile la concentrații înalte a solventului organic.

Soluția probă și standard se injectează consecutiv în sistemul cromatografic câte 10 ml. Detecția are loc la lungimea de undă 274 nm (figura 1).

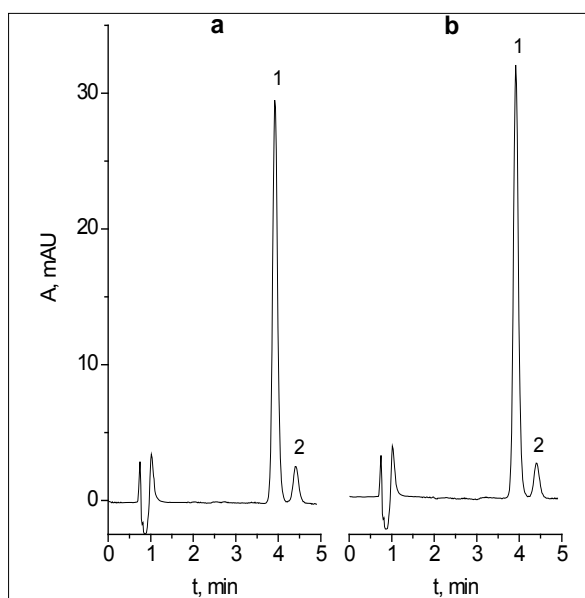


Figura 1. Cromatogramele soluției probă (a) și soluției standard (b) a hiperforinei de dietilamoniu: 1 – hiperforină; 2 – adhiperforină

Din cromatogramele obținute se determină valorile medii a ariilor picurilor de hiperforină și adhiperforină (pentru soluția standard – doar a hiperforinei).

Conținutul cantitativ poate fi exprimat ca suma hiperforinei și adhiperforinei în recalcul la hiperforină, fie ca conținut sumar a sărurilor de dietilamoniu corespunzător. În primul caz calculele se efectuează conform formulei:

$$X\% = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot C_{st} \cdot 100 \cdot 100}{S_{st} \cdot m_{pr} \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot C_{st}}{S_{st} \cdot m_{pr}}$$

unde S_{pr} și S_{st} – valorile medii ale ariilor picurilor analitice pe cromatogramele soluției probă și soluției standard corespunzător; m_{pr} – masa substanței de analizat, g; m_{st} – masa standardului de lucru, g; C_{st} – conținutul hiperforinei în standardul de lucru, %.

Valoarea obținută reflectă conținutul părții farmacologic active a moleculei și este comod de utilizat în calculele cantităților necesare de substanță la prepararea formelor medicamentoase. În al doilea caz picurile analitice se prelucrează separat în conformitate cu formula expusă mai sus. Conținutul de hiperforină și adhiperforină se recalculează la sarea de dietilamoniu, apoi se sumează. Rezultatul obținut reflectă mai bine puritatea substanței analizate.

Metoda HPLC elaborată poate fi utilizată în testarea și altor indici recomandați pentru substanțe farmaceutice, conform Ph. Eur. [2]. Astfel, pentru **identificarea** substanței “Hiperforină de dietilamoniu” se compară corespunderea timpilor de retenție ale picurilor de hiperforină și adhiperforină de pe cromatogramele soluției probă și a soluției standard.

În cazul determinării **impurităților înrudite** se

examinează cromatogramele soluției probă, obținute la determinarea cantitativă. Suma ariilor tuturor picurilor adăugătoare nu depășește 1,0% din suma ariilor picurilor de hiperforină și adhiperforină la momentul producerii și 2,0% după 3 ani de păstrare în condiții normale.

Spectrofotometria în UV poate fi utilizată ca metodă alternativă pentru determinarea conținutului sumar de hiperforină și adhiperforină, utilizându-i propria absorbantă optică. Întrucât formarea sărurilor duce la deplasarea și lărgirea benzilor în spectru UV (figura 2), este necesar de reprimat ionizarea compușilor determinați, folosind solvenți acidulați. Ca urmare, propunem următoarea metodă de analiză:

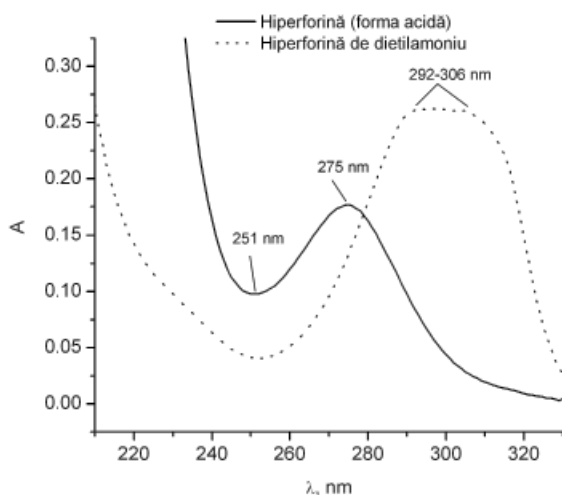


Figura 2. Spectrele în UV ale soluțiilor de hiperforină și hiperforină de dietilamoniu (10 mg/l) în etanol 96%

Circa 0,05 g (masă exactă) substanță de analizat sau standard de lucru se dizolvă în etanol 96%, ce conține acid acetic 0,2% și se aduce până la volumul 50 ml. 2 ml soluție obținută se diluează până la volumul 50 ml cu același solvent. Absorbanta soluției probă și a soluției standard se măsoară la spectrofotometru la lungimea de undă 275 nm în cuva cu grosimea stratului 10 mm. În calitate de soluție de compensare se utilizează soluția acid acetic 0,2% în etanol 96%. Conținutul cantitativ a părții active de substanță se calculează conform formulei:

$$X(\%) = \frac{A_{pr} \cdot m_{st} \cdot C_{st} \cdot 50 \cdot 2 \cdot 50 \cdot 100}{A_{st} \cdot m_{pr} \cdot 100 \cdot 50 \cdot 2 \cdot 50} = \frac{A_{pr} \cdot m_{st} \cdot C_{st}}{A_{st} \cdot m_{pr}}$$

unde A_{pr} și A_{st} – absorbanta soluției probă și a soluției standard, corespunzător; C_{st} – conținutul sumar al hiperforinei și adhiperforinei (în recalcul la hiperforină) în mostra standardului de lucru,%. Restul desemnărilor au același sens, ca și în formula de calcul aplicată în metoda HPLC.

Spectrofotometria în UV poate fi utilizată și la identificarea substanței active după pozițiile maximu-

lui și minimului în spectrul UV înregistrat în diapazonul 215-320 nm.

Analiza titrimetrică a sărurilor de hiperforină se bazează pe interacțiunea bazei conjugate cu un oarecare acid puternic, de exemplu clorhidric. Titrarea s-a efectuat în mediu hidro-alcoolic cu concentrația etanolului aproximativ 50%. Utilizarea concentrațiilor de etanol mai înalte înrăutățesc forma curbei de titrare (figura 3), iar la concentrații mai joase se micșorează considerabil solubilitatea substanței de analizat. Din aceste considerente se poate recomanda dizolvarea probei în etanol 96%, apoi diluarea soluției cu apă până la concentrația necesară a etanolului.

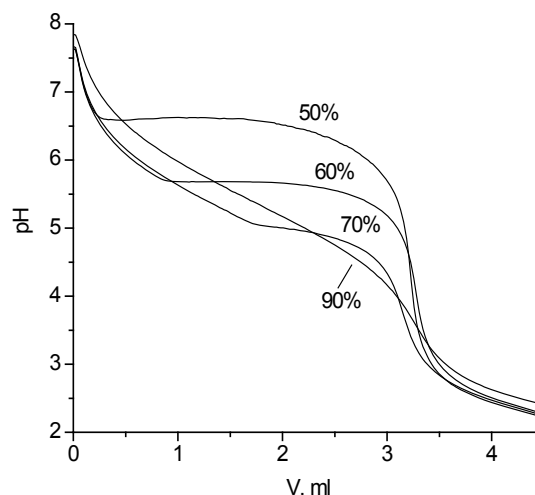


Figura 3. Curbele titrării potențimetrice a hiperforinei de dietilamoniu în soluțiile hidroalcoolice cu diferite concentrații de etanol

Tehnica de lucru:

Circa 0,1 g (masă exactă) substanță de analizat se dizolvă în 5 ml etanol 96%, se adaugă 5 ml apă și se titrează cu acid clorhidric 0,05 M. Punctul de echivalență se determină potențimetric după poziția minimumului derivatei de ordinul I al curbei de titrare. 1 ml acid clorhidric 0,05 M corespunde la 0,02684 g suma hiperforină și adhiperforină în recalcul la hiperforină.

Din **metode chimice** de analiză poate fi aplicată reacția la ionul de dietilamoniu. De bază s-a luat metoda farmaceutică de identificare a sărurilor de amoniu și de amine volatile. Însă, având în vedere insolubilitatea substanței de testat în medii apoase, ea a fost supusă unor modificări:

Circa 0,1 g substanță de analizat se introduce într-o eprubetă de sticlă, se dizolvă în 1 ml alcool etilic 96%, se adaugă 1 ml soluție hidroxid de sodiu 0,5 M și se încălzește până la fierbere. Se percepe miros de dietilamină, iar hârtia indicatoare de fenolftaleină, preventiv umectată și introdusă în orificiul eprubetei, se colorează în roz-violet.

Concluzii:

Au fost evaluate proprietățile fizico-chimice ale substanței farmaceutice “Hiperforină de dietilamoniu” și elaborate metode chimice și fizico-chimice de standardizarea acesteia după indicii “Identificare”, “Dozare” și “Impurități înrudite”.

Metodele elaborate, cât și alți indici prevăzuți de Farmacopeea Europeană, pot fi incluse în documentația de normare a calității pentru substanța farmaceutică “Hiperforină de dietilamoniu”.

Bibliografie

1. Kenneth, M., Klemow; Andrew, Bartlow; Justin, Crawford; et. al. Medical Attributes of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects, Second Edition*. CRC Press. 2011, 211-229.
2. European Pharmacopoeia 7.0. St. John's Wort dry extract, quantified (1874) and Substances for pharmaceutical use (2034).
3. USP 30 – NF 25. St. John's Wort. 2007, pag. 978.

4. Assessment report on *Hypericum perforatum* L., herba. Doc. Ref.: EMA/HMPC/101303/2008.

5. Рожанец, В. Зверобой: применение в психиатрии и наркологии. *Наркология*. 2003, nr.7, 40-46. ISSN 1682-8313.

6. Catharina, Y., W., Ang; Lihong, Hu; Thomas, M., Heinze, et al. Instability of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) and Degradation of Hyperforin in Aqueous Solutions and Functional Beverage. *J. Agric. Food Chem.* 2004, 52 (20), 6156 -6164.

7. Chatterjee, Shyam Sunder; Erdelmeier, Clemens; Klessing, Klaus et al. Stable hyperforin salts, method for producing same and their use in the treatment of alzheimer's disease. *United States Patent 6444662*. Application Number: 09/622151. Publication date: 09/03/2002.

8. Casian, I.; Casian, A. Obținerea sării dietilamoniu de hiperforină din herba de sunătoare (*Hypericum perforatum* L.). *Intellectus*. 2013, nr. 2, 95-97. ISSN 1810-7079.

9. Casian, I.; Casian, A.; Valica, V. Elaborarea metodei HPLC pentru studiu fitochimic al speciei *Hypericum perforatum* L. *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. 2009, v. 1, 327-332. ISSN 1857-1719.

STATE OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Mihai Sheremet – PhD, candidat în științe,

Universitatea de Stat de Medicină din Bucovina, Ucraina, Cernăuți,

Nina Tkachuk – PhD, candidat în științe,

Universitatea de Stat de Medicină din Bucovina, Ucraina, Cernăuți,

Yana Girla – magistru în medicină,

Universitatea de Stat de Medicină din Bucovina, Ucraina, Cernăuți,

Andrei Tibirna – PhD, asistent universitar,

USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: Mihayl71@gmail.com, telefon+380956064607

Summary

The paper presents some data about cytokine content in blood plasma of patients with autoimmune thyroiditis. A significant increase in production of anti-inflammatory cytokines by peripheral blood cells was observed. It was established that the degree of activation of pro-inflammatory cytokines corresponds to the degree of the thyroid gland enlargement.

Key words: thyroid gland; autoimmune thyroiditis; T cells; cytokines

Rezumat. Starea citokinelor la pacienții cu tiroidită autoimună

Lucrarea prezintă câteva date despre conținutul de citokine în plasma sanguină a pacienților cu tiroidită autoimună. A fost observată o creștere semnificativă a producției de citokine anti - inflamatorii de către celulele sanguine periferice. S-a stabilit că gradul de activare a citokinelor pro -inflamatorii corespunde cu gradul de extindere a glandei tiroide.

Cuvinte-cheie: glanda tiroidă; tiroidită autoimună; T-celule; citokine

Резюме. Состояние цитокинов у больных аутоиммунным тиреоидитом

Приведены некоторые данные о содержании цитокинов в плазме крови больных аутоиммунным тиреоидитом. Выявлено значительное увеличение производства противовоспалительных цитокинов клетками периферической крови. Было установлено, что степень активации провоспалительных цитокинов соответствует степени увеличения размеров щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа; аутоиммунный тиреоидит; Т-клетки; цитокины

Introduction. In recent years, experts around the world express a special interest in the problem of chronic iodine deficiency. More than 2 billion. More than 2 billion people in the world are under the risk of insufficient iodine intake which results in the fact that about 700 million of them have an enlarged thyroid gland and 40 million are mentally retarded [1,2].

Subclinical and clinical forms of hypo- and hyperthyroidism in patients with autoimmune thyroiditis (AIT) generally result from this disease [3]. In maintaining immune homeostasis the cytokine system plays a significant role, and its imbalance significantly contributes to the pathogenesis of autoimmune diseases. Such cytokines as tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukins (IL), activate the proliferation of B and T lymphocytes, increase the expression of IL-2 receptor by T-cells and that of immunoglobulins by B-cells [4].

The question of the prevalence of cytokines produced by any class of T helpers (Th) in the development of autoimmune diseases of the thyroid gland is not fully understood. The papers present some data, showing a shift towards Th1 and Th 2, and they can not contradict each other, as they were obtained at different stages of the pathological process [5,6].

The aim was to identify the characteristics of cytokine level, depending on the degree of the thyroid gland enlargement in patients with autoimmune thyroiditis [7,8].

Material and methods. The object of the study were 60 women of reproductive age with a diagnosis of AIT, forming the clinical group. As a control (group 1) 20 healthy women of the same age were examined.

The average age of women in the clinical group was $32,8 \pm 4,3$ years and in the control group- $35,4 \pm 3,6$ years. According to the degree of the thyroid gland enlargement, the clinical group of women was divided into 3 subgroups: 10 women (16%) with degree I (group 2), 25 women (42%) - the 2nd degree (group 3) and 25 women (42%) - with the 3rd degree (group 4). The diagnosis of Hashimoto's thyroiditis was made by ultrasonography of the thyroid gland, by determining antibodies in blood plasma to thyroglobulin and thyroid peroxidase by means of enzyme immunoassay (ELISA). Determination of TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6 in plasma was performed by ELISA using an analyzer „Multiskan” with sets produced by a company „Vector-Best” (Russia).

A statistical analysis of the material was performed using the variation statistics by means of computer software packages Statlab and Microsoft Excel. The mean value (M) and an error of the average value (m) were calculated. The difference in mean values

were evaluated by Student t-test and the probability P that was recognized as statistically significant at $P < 0.05$.

Table 1

Indices of cytokines in blood plasma of patients with autoimmune thyroiditis

Analysed groups	Statistical indices	Analysed indices			
		TNF- α , pg/ml	IL - 1 β , pg/ml	IL-4, pg/ml	IL - 6, pg/ml
1. control, n=20	M \pm m	2,07 0,104	1,96 1,128	1,794 0,169	2,723 0,231
Clinical: 2. With the 1 st de- gree of the TG en- largement n=10	M \pm m	5,54 0,24	5,88 1,137	1,736 0,121	6,03 0,399
3. with the 2 nd de- gree of the TG en- largement n=25	M \pm m	8,487 0,333	8,82 0,359	1,61 0,111	6,63 0,518
4. With the 3 rd de- gree of the TG en- largement n=25	M \pm m	15,11 2,856	17,199 2,866	0,97 0,118	7,038 1,504

Results and discussions

The table 1 shows that AIT causes activation of the cytokine system. For example, rate of blood TNF- α compared to the control value significantly increases as the degree of the TG enlargement increases. While its concentration increases by 2,67 times in the 1st degree of the TG enlargement, it increases by 4,1 times in the 2nd degree and by 7,3 times in the 3rd.

TNF- α values in the 2nd degree of the thyroid gland enlargement significantly exceeds the value in degree I, and, respectively, in the 3rd degree it is by 2.72 times higher than in group 2 and by 1.78 times than in the 3rd group. A similar dynamic is observed as to the concentration of IL-1 β . Less pronounced increase is observed in the dynamics of the content of IL-6, but its value is fairly significant compared with the control one. The value of IL-4 does not tend to increase with increasing degree of thyroid gland enlargement.

As follows from the data, patients with autoimmune thyroiditis experience an activation of proinflammatory cytokines and the greater degree of enlargement of the thyroid, the more pronounced this activation. It should be noted that IL-1 β is the only cytokine that can induce the expression of apoptosis receptor or Fas-antigene on the cells of the thyroid gland which confirms the role of this cytokine in the development of autoimmune reactions [9]. TNF- α is Fas-ligand, which means that it has some properties of apoptogenic cytokine [10]. Thus, TNF- α and IL-1 β modulate the function and proliferation of thyroid

follicular cells. Together with gamma interferon, proinflammatory cytokines are involved in the regulation of production of autoantibodies, they stimulate the proliferation of antigen specific T- and B-lymphocytes which produce clones to different antigenic epitopes and stimulate the synthesis of glycosaminoglycans in retroorbital fibroblasts and modulate the expression of adhesion molecules and histocompatibility antigens (HCA) of the 2nd class on the surface of the follicular cells, which can lead to a disorder in antigen recognition and to a start of the thyroid autoimmune processes.

Thus, the study of some indices of the cytokine system in AIT onset shows that in addition to dysregulation of proliferative processes and differentiation of immune cells, an activation of thyroid tissue inflammation occurs. Imbalance between pro-inflammatory (TNF- α , IL-1 β , IL-6) and anti-inflammatory cytokines (IL-4) leads to an increase of triggers and the development of hypertrophic processes in the thyroid gland. One of the mechanisms of its development is a discrepancy between the inflammation and the ability of the phagocytic system as well as endotoxin tolerance of monocytes [11].

Together with hormones and neurotransmitters, cytokines are the basis of chemical signaling by which, in multicellular organisms, morphogenesis and tissue regeneration are regulated [12]. Significant activation of proinflammatory cytokines in AIT leads to activation of phagocytes, their migration to the thyroid gland to a release of inflammatory mediators - derivatives of lipids, of prostoglandin E2, thromboxanes and platelet activity factor and to the synthesis of glycoproteins adhesion as well as to the activation of T- and B-lymphocytes [13].

Some reduction of IL-4 in the blood of patients with autoimmune thyroiditis shows the tensivity in compensatory mechanisms caused by the immune system. Since IL-4 enhances eosinophilia, accumulation of mast cells, secretion of immunoglobulin G, starts the synthesis of immunoglobulin E by activated B-lymphocytes, stimulates the population of cytotoxic T lymphocytes. The activation of IL-4 inhibits the release of inflammatory cytokines and prostaglandins from activated monocytes and interferon-gamma production [12,13].

However, we must take into account that the development of autoimmune processes in the thyroid gland is not only possible as a result of increased cell proliferation, but also due to a disorder in the mechanisms of its programmed death - apoptosis, in which cytokines play an important role. It is quite possible that inhibition of apoptosis occurs as early as at the time of the beginning of the production of antibodies

to thyroid tissue and still more in precancerous and cancerous conditions. Derangement of the ratio of proliferation and apoptosis regulating normal cellular homeostasis can lead to uncontrolled cell proliferation in the thyroid gland.

Conclusions

1. In autoimmune thyroid diseases a significantly increased production of proinflammatory cytokines in peripheral blood cells can be observed.

2. The degree of activation of proinflammatory cytokines corresponds to the degree of the thyroid gland enlargement.

References

1. Serum negative autoimmune thyroiditis displays a milder clinical picture compared with classic Hashimoto's thyroiditis / M. Rotondi, L. Martinis, F. Coperchini [et al.] // Eur. Journal of Endocrinology. – 2014. № 17. – P. 135-141.
2. González C. Morbidity following thyroid surgery: does surgeon volume matter? / C. González, G. Franch-Arcas, A. Gómez-Alonso // Langenbeck's Archives of Surgery. – 2013. – Vol. 398, № 3. – P. 419-422.
3. Evidence of a Combined Cytotoxic Thyroglobulin and Thyroperoxidase Epitope-Specific Cellular Immunity in Hashimoto's Thyroiditis / M. Ehlers, A. Thiel, C. Bernecker [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – Vol. 97, № 4. – P. 1347-1354.
4. Possible Evolution of Autoimmune Thyroiditis in Hypothyroidism: Role of Obesity. Obes Control Ther / G. De Pergola, A. Ciampolillo, L. Tarantino [et al.] // Symbiosis. – 2014. – Vol. 1, № 1. – P. 450-455.
5. Flechas J. Autoimmune Thyroiditis and Iodine Therapy / J. Flechas // Journal of Restorative Medicine. – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. 54-59.
6. Nodules in Autoimmune Thyroiditis Are Associated With Increased Risk of Thyroid Cancer in Surgical Series But Not in Cytological Series: Evidence for Selection Bias / M. G. Castagna, V. Belardini, S. Memmo [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2014. – Vol. 99, № 9. – P. 1304-1310.
7. Increased Dietary Iodine Causes Thyroid Autoimmunity by Exposing a Cryptic Thyroglobulin Epitope / B. Rapoport, S. M. McLachlan, Latrofa F. [et al.] // Clinical Thyroidology. – 2014. – Vol. 26, № 3. – P. 60-64.
8. Plasmacytoid dendritic cells in patients with autoimmune thyroid disease / M. Marazuela, S. Leskela, A. Rodríguez-Muñoz // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2013. – Vol. 98, № 7. – P. 2822-2833.
9. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules / H. Gharib, E. Papini, R. Paschke [et al.] (AAACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules) // Endocr. Pract. – 2010. – Vol. 16 (1). – P. 1-43.
10. Ali S.Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanations

tory Notes / S.Z. Ali, E.S.Cibas. – New York: Springer, 2010. – 174 p.

11. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management / E. Horvath, S. Malilis, R. Rossi [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – Vol. 116. – P. 1748-1751.

12. Cost-Effectiveness of a Novel Molecular Test for

Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules / H. Li, K.A. Robinson, B. Anton [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – Vol. 96. – P. 1719–1726.

13. Cytopathologic Diagnosis of Thyroid Nodules Varies Considerably / E.S.Cibas, Z.W. Baloch, G. Felle-gara [et al.] // Clinical Thyroidology. – 2013. – Vol. 25. – P. 261-263.

ADENOMUL DE PROSTATĂ

Marcel Balagura - medic chirurg-urolog,

Centrul Consultativ de Diagnostică, Policlinica centrală,
Asociația medicală teritorială Buiucani, Chișinău R. Moldova

ma.bal@mail.ru, mob. 69368454

Rezumat

Adenomul de prostată este o patologie a tractului urogenital care ocupă un loc important în patologia umană. Diagnosticul la timp va duce la reducerea frecvenței malignizării adenomului – fapt ce va contribui la sporirea eficacității activităților medicilor de familie și a urologilor. Studiul în cauză s-a efectuat asupra a 847 de pacienți care s-au adresat la urolog și la medicul de familie în oficiile medicilor de familie. La 113 bolnavi dintre cei 847 de bărbați examinați s-a diagnosticat adenomul de prostată. Rezultatele studiului au arătat că la baza diagnosticului este anameza, examenul obiectiv, investigațiile de laborator și imagistice precum și consultațiile altor specialiști.

Summary. Prostate adenom

BPH is a disease of the urogenital tract plays an important role in human pathology. Timely diagnosis will reduce the frequency malignancies adenoma - which will serve to increase the effectiveness of family physicians and urologists. The present study was performed on 847 patients who appealed to the urologist and medical family in family doctors' offices. In 113 of the 847 patients examined men diagnosed prostate adenoma. The study results showed that the diagnosis is based on data anamnesis, physical examination, laboratory and imaging investigations and consultations of other specialists.

Резюме. Аденом простаты

ДГПЖ это заболевание мочеполовых путей, играет важную роль в патологии человека. Своевременная диагностика аденомы позволит снизить заболевание злокачественных опухолей, которые будут способствовать повышению эффективности работы семейных врачей и урологов. Настоящее исследование было выполнено на 847 пациентов, которые обратились к семейным врачам и урологам. У 113 из 847 обследованных больных мужчин был поставлен диагноз аденомы простаты. Результаты исследования показали, что диагноз основывается на анамнез, физическое обследование, лабораторные анализы и исследования и консультации других специалистов.

Actualitatea studiului

Adenomul de prostată sau hiperplazia prostatei reprezintă o tumoare benignă cea mai frecventă a umanității și alături de cancerul de prostată, la fel de frecvent întâlnit, reprezintă un important capitol de patologie urologică [19,20,26,27]. Hiperplazia prostatică benignă [H.P.B] sau adenomul de prostată și cancerul de prostată [C.P.] sunt cauzele principale de disurie și prezintă afecțiuni tipice gerontologice în urologie, care mereu tind spre o răspândire tot mai largă [3,14,20].

Adenomul de prostată are o prevalență sporită la bărbații vârstnici; prevalența lui crește de la 5% la

bărbați cu vârstă de 40 de ani, cu 30% la bărbații cu vârstă de 60 de ani și mai mult, de 50% la bărbați de vârstă 80 ani [27]. În structura morbidității populației din mediul rural adenomul de prostată ocupă locul 3, după pielonefrite și cistite [7]. Hiperplazia prostatică benignă prin consecințele sale afectează calitatea vieții pacienților și, totodată constituie un pericol real al vieții [27,29]. În pofida eforturilor depuse de specialiștii din domeniul științelor medico-biologice, clinice și practice - unele aspecte ale acestei probleme rămân și până astăzi nesoluționate definitiv [2,4,20]. Adenomul de prostată prezintă o problemă socio-economică prin faptul pierderii capacității de muncă

a pacienților afectați de această maladie, precum și prin alocări financiare substanțiale pentru îngrijirea bolnavilor [1,5,9,10].

Diagnosticul adenomului de prostată este dificil, mai ales, în stadiile timpurii de dezvoltare a patologiei date din cauza că pacienții nu la timp se adresează la medic [11,16,27]. În unele cazuri adenomul de prostată are o evoluție clinică asimptomatică [15,20,23,25]. Majoritatea simptomelor subiective, obiective și paraclinice nu totdeauna se întâlnesc numai la pacienții cu adenom de prostată. Ele se stabilesc și la altele afecțiuni a tractului urogenital [27,31]. Tratatamentul adenomului de prostată atât cel conservator, cât și cel chirurgical are multe rezerve și nu totdeauna este acel care îl așteaptă pacientul și pe care îl dorește medicul [10,13,16,17,18].

- Profilaxia hiperplaziei prostatice la momentul actual nu este eficientă din motivul lipsei metodelor de profilaxie primară [8, 12, 21].

Problemele majore care stau astăzi în fața medicinei primare în ceea ce privește diagnosticarea la timp a adenomului de prostată conform studiilor [21,22,24,28,30] sunt: morbiditatea înaltă a populației prin maladii premorbide și oncologice; Gradul înalt de invaliditate și pierderea capacității de muncă prin boli oncologice la vârsta productivă; depistarea majorității bolnavilor oncologici în stadiul tardiv.

Strategia principală a medicilor de familie este de a depista la timp factorii de risc a maladiilor oncologice [28,30].

La momentul actual, în Republica Moldova lipsesc date contemporane despre incidența și diagnosticul de adenom de prostată în rândul populației de la sate. Deasemenea, lipsesc lucrări științifico-practice care ar aborda problema adenomului de prostată de pe pozițiile medicinei autohtone prin activitățile medicilor din medicina primară.

În pofida acestor fapte ne-am pus ca scop; De a studia incidența și diagnosticul adenomului de prostată la persoanele locuitoare în mediul rural. Pentru a realiza acest scop au fost trasate următoarele sarcini:

- Efectuarea examenului general și a celui special, urogenital la 1125 de persoane locuitoare în satele Republicii MOLDOVA.

- Stabilirea rolului anamnezii în diagnosticul adenomului de prostată de către medicul de familie și de către urolog.

- Aprecierea valorii examenului obiectiv și paraclinic în diagnosticul de adenom de prostată.

- Descrierea morbidității populației rurale prin adenom de prostată după mai multe criterii: vârstă, sex și altele.

- Elaborarea algoritmului de diagnostic pre-

ventiv a adenomului de prostată de către medicul de familie.

Material și metode

Studiul în cauză a demarat în satele țării noastre în 2008 și se prelungește până astăzi. Au fost examinate 1125 de persoane din următoarele regiuni din Republică: nordul, centrul și sudul.

Examinarea generală și urogenitală s-a efectuat în oficiile medicilor de familie de către medicul urolog. La baza diagnosticului de adenom de prostată au stat: anamneza, examenul obiectiv și paraclinic, consultațiile altor specialiști. Sursele de informație suplimentară au fost: Foile medicale din policlinici și din centrele medicale consultative de ambulator, foile de observații a bolnavilor tratați în secțiile urogenitale spitalicești raionale municipale și republicane. Rezultatele consultațiilor altor specialiști, alte surse și examinări de laborator și paraclinice instrumentale.

Programul de examinare a cuprins

- Studiarea și analiza datelor anamnestice
- Examenul general și special urologic
- Examenul de laborator și instrumental
- Analiza rezultatelor consultațiilor altor specialiști.

Rezultate și discuții

Rezultatele studiului sunt prezentate în tabelele și figurile respective.

Tabelul 1

Reprezentarea satelor și a raioanelor unde au fost examinate persoanele care prezentau plângeri caracteristice bolilor urogenitale

Nr.	Satul	Raionul	Numărul de persoane	Procentul
1	Cărbuna	Ialoveni	26	2,3
2	Chirca	Anenii Noi	29	2,6
3	Carahașani	Stefan Vodă	28	2,5
4	Caplan	Ștefan Vodă	29	2,6
5	Morești	Ialoveni	26	2,3
6	Măgdăcești	Criuleni	25	2,2
7	Gura Bîcului	Anenii Noi	27	2,4
8	Ulmu	Ialoveni	28	2,5
9	Lopatnic	Edineț	27	2,4
10	Unțești	Ungheni	31	2,8
11	Chiliceni	Telenești	29	2,6
12	Mășcăuți	Criuleni	30	2,7
13	Cornești	Hâncești	28	2,5
14	Petricani	Călărași	31	2,8
15	Mărăndeni	Fălești	29	2,6
16	Drăgănești	Sângerei	26	2,3
17	Dubăsarii Vechi	Criuleni	27	2,4
18	Bălăbănești	Nisporeni	30	2,7
19	Cărpineni	Hîncești	31	2,8
20	Răuțal	Fălești	32	2,8

21	Mălăiești	Orhei	29	2,6
22	Vorniceni	Strășeni	25	2,2
23	Nicolaenco	Orhei	32	2,8
24	Sudarca	Dondușeni	30	2,7
25	Tătărauca Veche	Soroca	29	2,6
26	Slobozia Dușca	Criuleni	29	2,6
27	Măgureni	Ungheni	28	2,5
28	Drăsliceni	Criuleni	27	2,4
29	Hîrbovățul Vechi	Anenii Noi	25	2,2
30	Boșcana	Criuleni	24	2,1
31	Zaicana	Criuleni	26	2,3
32	Malovata Nouă	Dubăsari	29	2,6
33	Coșernița	Criuleni	28	2,5
34	Ișnovăț	Criuleni	26	2,3
35	Inești	Telenești	30	2,7
36	Hârtopul Mare	Criuleni	29	2,6
37	Cimișeni	Criuleni	28	2,5
38	Trușeni	Chișinău	27	2,4

39	Grătiești	Chișinău	26	2,3
40	Hulboaca	Chișinău	29	2,6
	Total	40 localități	1125	100,0

După datele prezentate în tab.1 putem conchide că:

- Cele 1125 de persoane examinate au cuprins 40 de sate, comune din 16 raioane ale Republicii Moldova.

- Persoanele examinate prezentau toate zonele geografice ale Republicii Moldova.

- Numărul persoanelor examinate în fiecare zi de lucru au fost de la 24 și până la 31 de persoane ce constituie în mijlociu câte 28 ± 3 bolnavi pe zi, fapt ce a permis medicului să culegă bine anamneza și să discute cu bolnavul asupra etiologiei și a semiologiei îmbolnăvirii precum și a tratamentului.

Rezultatele prezentate în tab. 2 au stabilit că 90% dintre cei examinați aveau vârsta între 21-70 ani, iar 52,8% de persoane examinate aveau vârsta între 41-60 de ani. Bărbați au fost 847 [75,3%] femei 278 [24,7%].

Tabelul 2

Repartizarea persoanelor examinate după vârstă și sex

Nr.	Vârsta (ani)	Numărul de persoane	%	SEX			
				B		F	
				Nr. de pers.	%	Nr. de pers.	%
1	0-10	3	0,3	2	0,2	1	0,4
2	11-20	5	0,4	3	0,4	2	0,7
3	21-30	121	10,8	79	9,3	42	15,1
4	31-40	185	16,4	98	11,6	87	31,3
5	41-50	354	31,5	295	34,8	59	21,2
6	51-60	241	21,4	209	24,7	32	11,5
7	61-70	187	16,6	137	16,2	50	18,0
8	71-80	21	1,9	18	2,1	3	1,1
9	Peste 80 ani	8	0,7	6	0,7	2	0,7
		1125	100	847	100	278	100

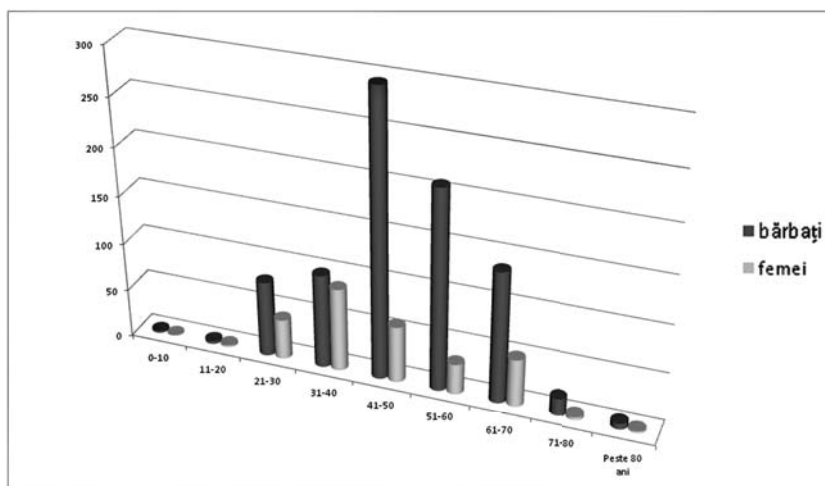


Fig. 1. Repartizarea persoanelor examinate după vârstă și sex

O importanță deosebită în afecțiunile tractului urogenital îl au mai mulți factori. Vom analiza pe rând acești factori.

Din numărul total de 1125 persoane examinate, repartizarea lor după profesie au fost următoarele:

- Pe primul loc cu 40,2% se situează muncitorii de la fabrici, uzine, agricultură și alte întreprinderi.
- Pe locul doi sunt pensionarii-25%.
- Pe locul trei cu 15,2% se situează funcționarii din instituțiile de stat și cele private.

Din datele prezentate în tab. 4 reiese că 952 de persoane examinate ce constituie 84,6% aveau un stagiul de muncă peste 3 ani și numai 173 dintre ei

constituie 15,4% aveau un stagiul de muncă până la 3 ani, fapt ce ne arată că pacienții tardivi se adresează la medic fig. 3.

Majoritatea absolută a pacienților 1035 ce constituie 92,0% aveau condiții de trai bune și satisfăcătoare, iar 85 [7,6%] aveau condiții nesatisfăcătoare și 5 persoane ce constituie 0,4% nu aveau loc de trai.

Cei mai frecvenți factori ai mediului care au putut influența asupra stării sănătății persoanelor examinate au fost praful, temperatura scăzută, curenții de aer, schimbări de temperatură [rece, cald], substanțe chimice.

Tabelul 3

Repartizarea persoanelor examinate după profesie și sex

Nr.	Profesie	Cifre absolute		Bărbați		Femei	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
1	Muncitori la fabrici, uzine	70	6,2	49	5,8	21	7,6
2	Muncitori în agricultură	180	16,0	111	13,1	69	24,8
3	Muncitori la alte întreprinderi	230	20,4	187	22,1	43	15,5
4	Pensionari	287	25,5	198	23,4	89	32,0
5	Funcționari din instituțiile de stat și private	171	15,2	153	18,1	18	6,5
6	Profesori	16	1,4	11	1,3	5	1,8
7	Șomeri	35	3,1	31	3,7	4	1,4
8	Studenti	18	1,6	11	1,3	7	2,5
9	Elevi	5	0,4	4	0,5	1	0,4
10	Invalizi	4	0,4	2	0,2	2	0,7
11	Lucrători medicali	6	0,5	3	0,4	3	1,1
12	Alte profesii	103	9,2	87	10,3	16	5,8
	Total	1125	100	847	100	278	100

Tabelul 4

Repartizarea persoanelor examinate după stagiul de muncă și sex

Nr.	Stagiul de muncă	Total		Sex			
				Bărbați		Femei	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
1	Până la 1 an	80	7,1	52	6,1	28	10,1
2	De la 1 la 3 ani	93	8,3	74	8,7	19	6,8
3	De la 3 la 5 ani	214	19,0	181	21,4	33	11,9
4	De la 5 la 10 ani	315	28,0	282	33,3	131	47,1
5	Mai mult de 10 ani	423	37,6	258	30,5	67	24,1
	Total	1125	100	847	100	278	100

Tabelul 5

Repartizarea persoanelor examinate după condițiile de trai și sex

Nr.	Condiții de trai	Total		Sex			
				Bărbați		Femei	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
1	Bune și foarte bune	183	16,3	86	10,2	97	34,9
2	Satisfăcătoare	852	75,7	679	80,2	173	62,2
3	Nesatisfăcătoare	85	7,6	77	9,1	8	2,9
4	Nu are apartament sau casă	5	0,4	5	0,6	0	0,0
	Total	1125	100	847	100	278	100

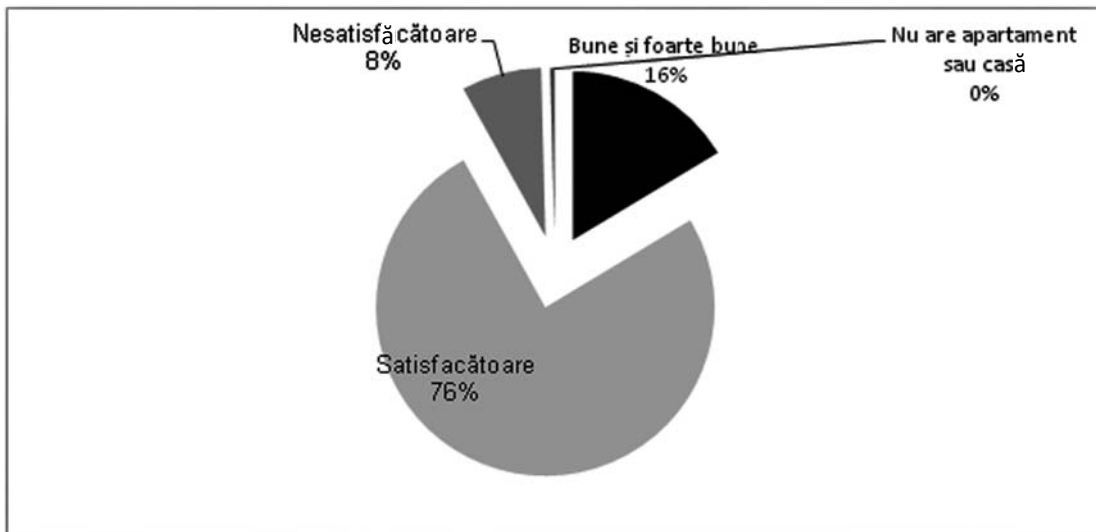


Fig. 2. Condiții de trai

Tabelul 6

Repartizarea persoanelor examinate după prezența la locul de muncă a noxelor profesionale și sex

Nr.	Noxe profesionale	Sex					
		Total		Bărbați		Femei	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
1	Temperatură ridicată	81	7,2	73	8,6	8	2,9
2	Temperatură scăzută	154	13,7	116	13,7	38	13,7
3	Umeditatea	87	7,7	69	8,1	18	6,5
4	Curenți de aer	132	11,7	95	11,2	37	13,3
5	Praf	281	25,0	205	24,2	76	27,3
6	Zgomot	97	8,6	68	8,0	29	10,4
7	Substanțe chimice	128	11,4	101	11,9	27	9,7
8	Alcool	62	5,5	36	4,3	26	9,4
9	Fumatul	53	4,7	48	5,7	5	1,8
10	Altele	50	4,4	36	4,3	14	5,0
	Total	1125	100	847	100	278	100

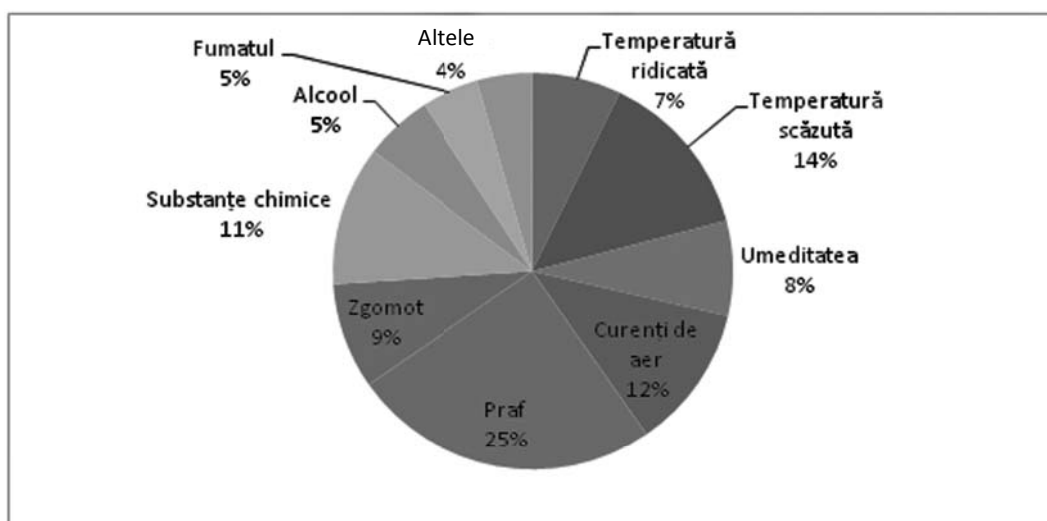


Fig. 3. Repartizarea persoanelor examinate după prezența la locul de muncă a noxelor profesionale și sex

Tabelul 7

Repartizarea persoanelor examinate după timpul în care ei suportă simptomele afecțiunilor urogenitale și sex

Nr.	Perioada în care persistă simptome ale afecțiunilor urogenitale	Total		Bărbați		Femei	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
1	1- 3 ani	272	24,2	209	24,7	63	22,7
2	4-5 ani	284	25,2	208	24,6	76	27,3
3	6-7 ani	178	15,8	125	14,8	53	19,1
4	8-10 ani	203	18,0	154	18,2	49	17,6
5	mai mult de 10 ani	188	16,7	151	17,8	37	13,3
	Total	1125	100	847	100	278	100

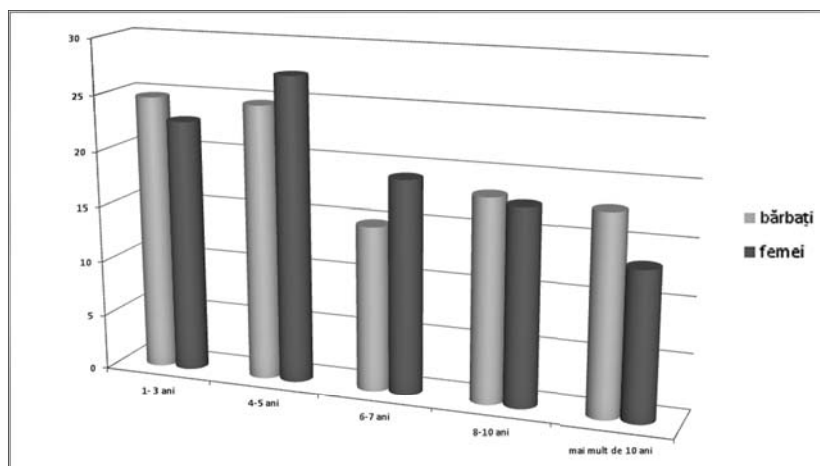


Fig. 4. Timp în care persoanele examinate prezentau acuze

Tabelul 8

Repartizarea persoanelor examinate după caracterul plângerilor cu adresarea la medic

Nr.	Plângerile	Numărul de persoane examinate	Cifre abs.	%
1	Durerea în regiunea lombară	1125	1030	91,6
2	Durerea în regiunea lombară acută	1125	340	30,2
3	Durerea în regiunea lombară surdă	1125	690	61,3
4	Durerea în regiunea lombară permanentă	1125	140	12,4
5	Durerea în regiunea lombară la efort	1125	517	46,0
6	Durerea în regiunea lombară la repaos	1125	99	8,8
7	Durerea în regiunea lombară periodică	1125	274	24,4
8	Dereglări de mictiune	1125	857	76,2
9	Slăbiciune generală	1125	1025	91,1
10	Greață	1125	254	22,6
11	Cefălee	1125	363	32,3
12	Febră	1125	417	37,1
13	Vărsături	1125	181	16,1
14	Pierderea capacității de muncă	1125	14	1,2
15	Pierderea capacității de muncă temporară	1125	13	1,2
16	Pierderea capacității de muncă permanentă	1125	1	0,1
17	Discomfort	1125	43	3,8
18	Transpirații	1125	67	6,0
19	Microhematuria	1125	54	4,8
20	Macrohematuria	1125	17	1,5
21	Aspectul urinei tulbure	1125	418	37,2
22	Retenții de urină	1125	28	2,5
23	Incontinență de urină	1125	12	1,1
24	Senzații de prurit în regiunea suprapubiană	1125	23	2,0
25	Senzații de apăsări în regiunea suprapubiană	1125	14	1,2
26	Altele (edeme și altele)	1125	182	16,2
	Total	1125	7073	

Numai 50,0% din cei examinați se adresează la medic în primii 5 ani de la îmbolnăvire fapt confirmat și în alte tabele și figuri. De aceste date trebuie să se conducă medicul de familie în activitatea sa și să

întreprindă acțiuni în ameliorarea situației la acest capitol.

Din datele prezentate în tab. 8 și în figura 6 putem concluda că cele mai dese plângeri pe care le prezintă bolnavii cu patologie a tractului urogenital sunt:

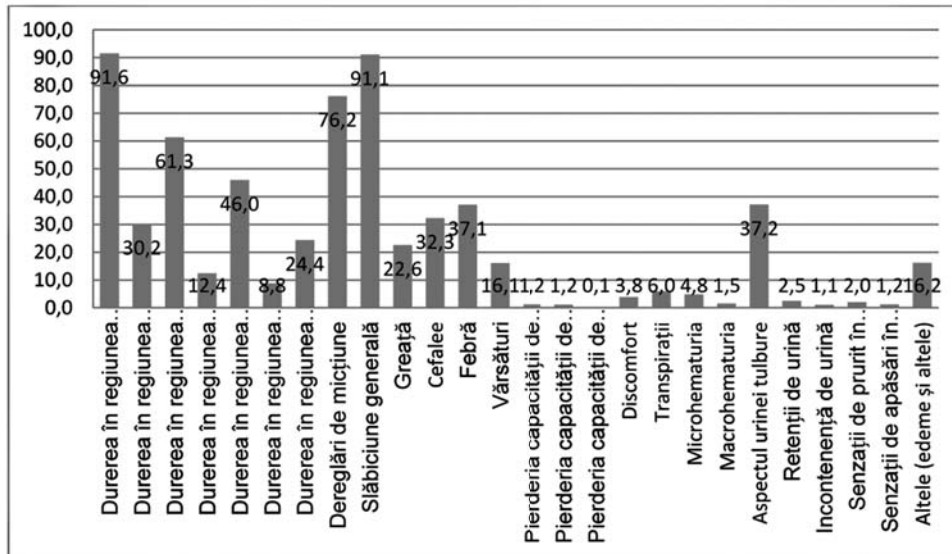


Figura 5. Plângerile persoanelor examinate așa dar

- Durerea în regiunea lombară
- Deregări în micțiuni
- Aspectul tulbure a urinei
- Simptome cu caracter general. Aceste date subiective pot sta la baza diagnosticului preventiv efectuat de medicul de familie.

Tabelul 9

Repartizarea pacienților după caracterul durerii

Nr.	Durerea și caracterul	DUREREA			
		Acută		Surdă	
	Denumirea durerii	cifre abs.	%	cifre abs.	%
1	Permanentă	22	6,47	118	17,1
2	Periodică	62	18,24	212	30,72
3	În repaos	29	8,53	70	10,15
4	La efort	227	66,76	290	42,03
	Total	340	100	690	100

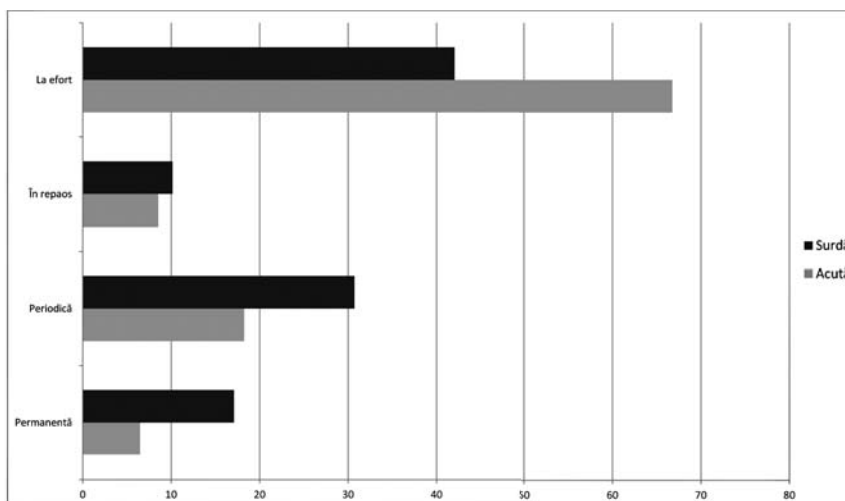


Figura 6. Caracteristica durerii

Tabelul 10

Repartizarea pacienților după localizarea durerii și după caracterul ei

Nr.	Caracterul durerii	DUREREA			
	Localizarea durerii	Acută		Surdă	
		cifre abs.	%	cifre abs.	%
1	Lombară	167	49,12	293	42,47
2	Inghinală	128	37,64	207	30,00
3	Perinială	45	13,24	190	27,53
	Total	340	100	690	100

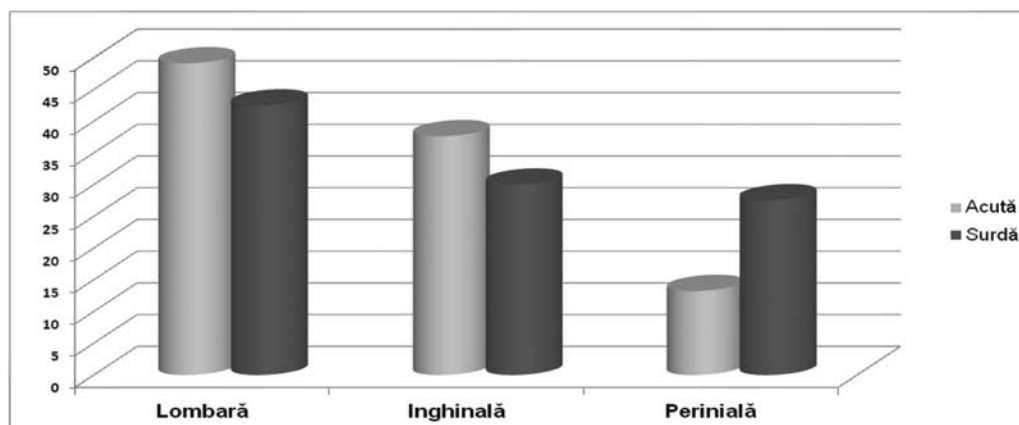


Fig. 7. Localizarea durerii

Tabelul 11

Rezultatul examenului obiectiv la pacienții cu patologie urogenitală

Nr.	Semne obiective la pacienții examinați	Cifre abs.	%
1	Edem periorbital și a membrilor inferioare	182	16,17
2	Fistule	28	2,48
3	Procedeul Oraștov-Stragescu	36	3,2
4	Simptomul Pasternățchii	975	86,66
5	Manevra Giordani	860	76,44
6	Palpația bimanuală a vizicii urinare	327	29,06
7	Palpația bimanuală a prostatei	463	41,15
8	Percuția vizicii urinare	526	46,75
9	Reacția pacientului la palparea superficială a ureterului	320	28,44
10	Reacția pacientului la palparea profundă a ureterului	185	16,44

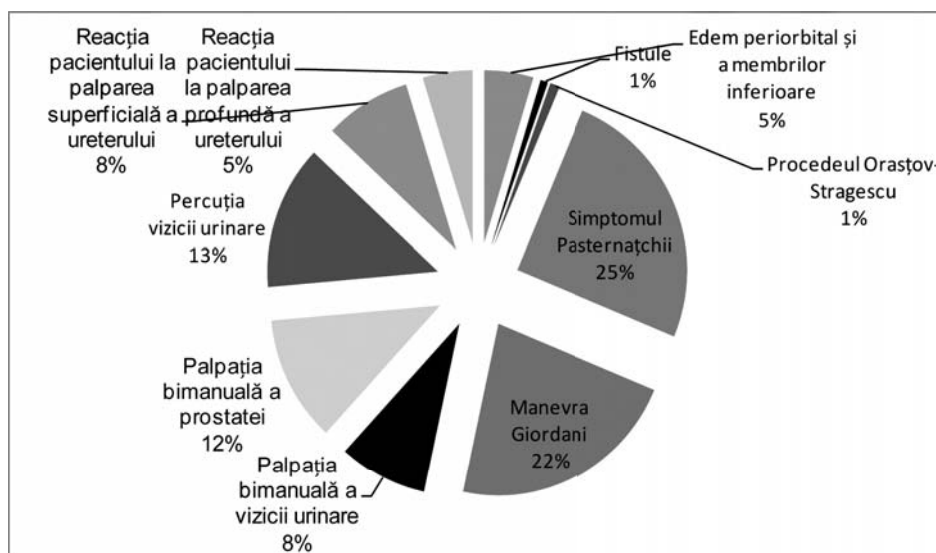


Fig. 8. Datele obiective

Tabelul 12

Repartizarea pacienților cu Adenom de prostată după nivelul și caracterul plângerilor

Nr.	Denumirea plângerilor bolnavilor cu Adenoma de prostată	Cifre absolute	%
1	Tulburări urinare nocturne	101	89,38
2	Dișuria	97	85,84
3	Nicturia	89	78,77
4	Polachiuria diurnă	86	76,11
5	Diminuarea jetului urinar	78	69,03
6	Microhematuria	35	4,13
7	Macrohematuria	13	1,53
8	Erecții nocturne	26	3,07
9	Poluții nocturne	27	3,2
10	Senzații de corp strein în rect	67	7,9
11	Polachiuria nocturnă	75	8,85
12	Apatia	48	42,48
13	Somnolența	56	49,56
14	Grețuri	29	25,67
15	Vărsături	17	2,0
16	Edemul membrilor inferioare	39	34,52
17	Poloarea tegumentelor	64	7,55
18	Alte plângeri	21	2,5
	Total	968	

Din datele prezentate în tabelul 12 putem concluziona că cele frecvente și specifice plângeri la bolnavii cu adenom de prostată sunt: Tulburări urinare nocturne, disuria, nicturia, polachiuria, diminuarea getului urinar.

Tabelul 13

Morbiditatea populației rurale prin afecțiuni a tractului urogenital în cifre absolute și procente

Nr.	Afecțiuni ale tractului urogenital	Numărul de persoane examinate	cifre abs	%
1	Pielonefrita	1125	331	29,4
2	Cistita	1125	223	19,8
3	Adenom de prostată	847	113	13,3
4	Prostatita	847	93	11,0
5	Litiază renală	1125	90	8,0
6	Traumatism urogenital	1125	49	4,4
7	Hidronefroza	1125	48	4,3
8	Hipertensiune renovasculară	1125	37	3,3
9	Tumori benigne	1125	31	2,8
10	Varicocel	847	25	3,0
11	Hidrocel	847	23	2,7
12	Fimoz	847	22	2,6
13	Colica renală	1125	22	2,0
14	Ptoza renală	1125	20	1,8
15	Incontinența de urină	1125	12	1,1
16	Corpi străini urogenitali	1125	11	1,0
17	Parafimoz	847	9	1,1
18	Chist testicular	847	8	0,9
19	Epispadie	847	4	0,5
20	Balanopostit	847	3	0,4
21	Orhiepidimită	847	3	0,4
22	Tumori maligne	1125	2	0,2
23	Criptorhism	1125	1	0,1
24	Alte afecțiuni	1125	27	2,4
	Total		1207	

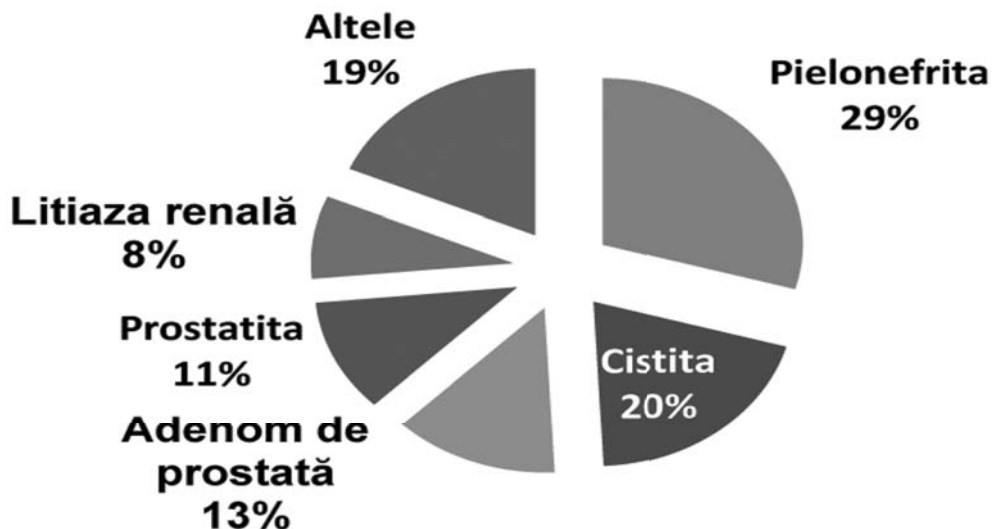


Fig. 9

Primul loc în incidența afecțiunilor urogenitale îl ocupă pielonefrita - 29,4%, locul doi cistita 19,8%, locul 3 adenoma de prostată 13,3%, locul 4 prostatita.

Tabelul 14

Rezultatele examenelor instrumentale și imagistice la bolnavii cu diagnosticul de adenom de prostată N 113

Nr.	Denumirea examenului	Cifre abs.	%
1	Examenul ultrasonor transrectal	91	80,53
2	Puncția prostatei	37	32,74
3	Antigenul specific al prostatei [PSA]	37	32,74
4	Rezonanța magnetică nucleară	47	41,59
5	Analiza generală de urină	99	87,61
6	Urografia excretorică	87	76,99
7	Cistografia	53	46,90

Pentru stabilirea diagnozei este necesar următoarele examinări: analiza generală de urină, examenul ultrasonor transrectal, urografia excretorică R.M.N, PSA și puncția prostatei, au stat la baza diagnosticului diferenciat al adenomului de prostate

Concluzii:

1. Adenomul de prostată [H.B.P] este una din cele mai frecvente afecțiuni ale bărbaților la vârsta de 40-60ani. După datele noastre adenomul de prostată a fost diagnosticat la 13,3% dintre cele 847 de persoane care s-au adresat la medicul urolog și medicul de familie.

2. Anamneza personală precum și cea eridocolaterală prezintă pivotal principal în diagnosticarea corectă și timpurie a H.B.P.

3. Caracterul și incidența acuzelor bolnavilor cu adenoma de prostată a fost următoarele.

- Tulburări urinare nocturne au comunicat – 89,38% de pacienți.
- Disurie -85,84%
- Nicturie-78,8%
- Polachiuria diurnal-76,11%
- Diminuarea jetului urinar-69,03%

4. Examenul obiectiv precum și investigațiile de laborator și imagistice au fost utilizate pentru confirmarea adenomului de prostată.

5. Rezultatele acestui studiu ne dă posibilitatea de a afirma că diagnosticul de adenomă de prostată este posibil de a fi stabilit chiar de medicul de familie care se va folosi de următorul algoritm de diagnostic.

6. Algoritm de diagnostic al adenomului de prostată.

- Studierea minuțioasă a anamnezei.
- Analiza și compararea, plângerilor bolnavilor cu semnele obiective a adenomului de prostată.

- Efectuarea analizei de urină, examenul ultrasonor transrectal, urografia excretorică, R.M.N, PSA și puncția prostatei.

Bibliografie

1. Abrams P. Chapple C. Khoury S et al. J International Scientific Committee.Evaluation and tratment of lower urinary tract syptoms in alder men. J.Urol,2009 Apr.,181[4] :1779. Epub. 2009, Feb.23.
2. Alper B. S., and Curry S. H. Urinary Tract Infecțion Children, 2005, 72 [12], 2483 -2487.
3. Anderson J., Roehrborn C., Schalken J. et al.The progression of benign prostatic hiperplasia examining the evidence and determining the risk [Eur. Urol. 2001 , 39[4],390-399.
4. Andriole G. Kirby R. Safety and tolerability of the dial 5 alfa Reductase Inhibitor dutasteride în the treatment of benign prostatic hiperplasia [Eur. Urol. 2003, 44, [1] 82-88.
5. AUA practice guideline Committel, AUA guidelines on management of benign practic hiperplasi [American Urological Association Education ond Reseorch, Jnc, j.Urol,2003,170, [2pt 1],530 547 Up dated 2006.
6. Auffmanberg G.B. Established medical therapy for benign prostatic hiperplasia –urol clin north Am-November, 2009, 36 [4], 443-459.
7. Balagura Marcel Incidența pielonefritei la persoanele locuitoare în condiții rurale.Info-Med. Drept medical 3 [25] p.29-41.
8. Balanuța Marina, Radu M.Revenco Ninel et al. Factori de risc prenatal și perinatali în infecțiile urogenitale. Buletin de perinatologie, 2-3, 2004, Chișinău, p. 229-230.
9. Barkin J. Guimaraes M. Iacobi G. et al. Alfa-bloker therapy con be withdrann in the majority of men following inițial combination therapy with the dual 5-alfareductasa inhibitor ductosteride [Eur. Urol. 2003, 44 [4] 461-466.
10. Bope Kellerman, Treatment of BP H., Conn s Current Therapy 2014, 1 st ed.
11. Burke N., Whelon j. p. Goeree L. et al. Systematic review and meta-analysis of transurethral resection of the prostatic versus minimally invasive procedures for the treatment of benign prostatic obstrucțion.Urology 2010 May 75[5], 1015-22. Epub 2009 oct. 24.
12. Davidson J.H. Chutka D. S. Benign Prostatic Hiperplasia, treat or wait? J. Fam.Pract. 2008 jul 57 [7] 454-63.
13. De Castro J. Impoving therapeutic outcomes BPH through diagnoses, treatment ond pacient compliance,-Am j Med 01-Aug 2008, 121 [8 suppl 2] 527 -33.
14. De la Rosette J., Aliviyatos G., Modersbacher S. et al. Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia [European Associa'ion of Urology, 2008 p 60.
15. Dedhia R., Mc vany K. [2008] Phytotherapy for lower Urinary Tract simptome secondary to Benign Prostatic Hperplasia. The journal of urology 179 [6], 21-19 doi. 10,10,16 j jurnal 2008 01. 094 PMJD 18423748.
16. Djavan B. Treatment. Monogament Benign Prostatic Hiperplasia Current clinical practice. Prim Care 01-sep-2010, 36 [4] 443-459.

17. Dumbrăveanu Ion. Aspecte contemporane de diagnostic și tratament a prostatitei cronice .Arta-Medica. Ediție specială al cincelea congres de urologie , dializa și transplant renal din R.Moldova cu participare Internațională 1-3 iunie 2011 p. 38-41.
18. Fagelman E., Lowe F., Herbal medications in the treatment of benign prostatic hyperplasia [BPH] urol.clin. North Am. 2002, 29 [1], 23-239.
19. Gheoghiu V., Costache C., Radu V. Urologie, 2002, Iași, România 138 pag.
20. Ghicavii V. Adenomul de prostată. Concepții noi de diagnostic și tratament. Info-Med. Drept Medical 3, 2014 p. 41-46.
21. Hartung R., Ley H., Liapi C. et al. Coagulating intermitlent cutting Improved highfrequency surgerg in trnsuretral prostatectomy. Eur urol, 2001. 39 [6], 676-681.
22. Paolone D.R. Diagnosis of Benign prostatic Hyperplasia [includes Tabl]-Clin Geriatr. Med 01-May-2010, 26 [2] 223-39.
23. Ricca do Bartoletti, BPH and Inflammation, A. Satellite Symposium of the 28 th Annual Congres Milan, Italy, 17 March 2013 volum 12, Issue 5, Pages 99-122.
24. Ronald M., Kanner Secrots of the treatment of pain. Moscow, 2006, 400 p.
25. Silva Joaoe b. c, Silva Carlos Martinsa b.c.Cruz, Franciscoe. Curent Medical tratment of lower urinary tract symploms [BHP] do wehove a slandard ? 2014 v.24 Js 1-p.21-28.
26. Tănase Andrian et al. Urologia și nefrologie chirurgicală Chișinău 2005, 354 p.
27. Tănase Adrian, Ghicavii V., Cepoida P., Adenomul de prostată. Protocol clinic Național [PCN-77], 2008, 44 p.
28. Testemițanu N. A. Scientific substantiation elimination of significant differences in the level of health caz to the urban ond rural population on the experience of the MSSR Author s abstract of the dissertation of the doctor of medical sciences. Riga, 1971, 51 p.
29. Thoner D. A. Signa Symtomes of Benign Prostatic Hiperplasia. Symptomes, symptom scores, and autcome measunes. Urol. Clin North Am-november 2009, 36, [4] 417-429.
30. Țibîrnă Gheorghe. Ched clinic de oncologie. Chișinău, 2003, 628 p.
31. Wasserman Neil F. [September 2006] „Benign Prostatic Hiperplasia: A. review ultrasoud clasification: Radiologic clinics of North America 44 [5]: 689-710, doi 10.1016/j.rcb 2006, 07,005 PMJD 17030221.

PAIN-PRIMARY SYMPTOM IN THE DIAGNOSIS OF UROGENITAL DISEASE PREVENTIVE

Marcel Balagura,

Department of Urology, Territorial Medical Association, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: ma.bal@mail.ru. tel 069368454

Rezumat. Durerea în diagnosticul preventiv al afecțiunilor urogenitale

În această lucrare autorul de prima dată a efectuat un studiu asupra morbidității urogenitale în rândul populației rurale din Republica Moldova. Au fost examinați 1125 de persoane care s-au adresat la medicul urolog în centrul medicilor de familie din 40 de sate ale Republicii Moldova. Accentul s-a pus pe acuzile (plângerile) pacienților. S-a studiat amănunțit anamneza bolnavilor. Autorul a stabilit că cea mai frecventă întâlnită plângere a bolnavilor cu patologie urogenitală este durerea. De asemenea s-a propus un algoritm de diagnostic tratament și supraveghere al pacienților cu patologii urogenitale pentru medicii de familie.

Cuvinte-cheie: durerea, lombară, inghinală, perinială, suprapubiană, diagnosticul, clasificarea, caracterul ei, pacienți rurali

Summary. The role of pain symptoms in the diagnosis of urogenital pathology

In this paper, the author, a practicing urologist highest category for the first time in Moldova conducted a study of genitourinary diseases among the rural population of Moldova. They were surveyed 1125 people who turned to the urologist or family doctor at the center of family doctors in 40 villages in Moldova. Emphasis was placed on the patient's complaints. The author concluded that pain is the most common complaint of patients with pathology of the urogenital system. They also proposed an algorithm for the diagnosis and treatment of urogenital diseases for family physicians.

Key words: pain, lower back, groin, suprapubic, diagnosis, classification, its character, rural patients

Резюме. Роль симптома боль в диагностике урогенитальной патологии

В данной работе автор, практикующий врач уролог высшей категории впервые в Молдове провел исследование мочеполовой заболеваемости среди сельского населения Молдовы. Им были обследованы 1125 человек, которые обратились к урологу или семейному врачу в центре семейных врачей в 40 селах Молдовы. Акцент был сделан на жалобы больного. Автор пришел к выводу, что боль является наиболее частой жалобой больных с па-

тологией урогенитальной системы. Также им предложен алгоритм для диагностики и лечения урогенитальных заболеваний для семейных врачей.

Ключевые слова: боль, поясница, в паху, надлобковой, диагностика, классификация, ее характер, сельские пациенты

Actualitatea studiului

Omenirea din toate vremurile a avut ca scop fundamental – îmbunătățirea calității vieții persoanelor conlocuitoare. Deaceea eforturile societăților în întregime și a componentilor aparte prin munca acestora contribuie la creșterea nivelului și a calității vieții tuturor care formează această societate. Sănătatea oamenilor prezintă indicatorul principal al stării socio-economice a unui stat. Sănătatea presupune nu numai lipsa unei afecțiuni anatomico-funcționare ale oamenilor dar ea, adică sănătatea reflectă starea socio-economică a comunităților. Pentru a asigura o sănătate a oamenilor în concepția Organizației Mondiale a Sănătății trebuie ca fiecare persoană să se simte socio-profesional și cultural împlinit, adică societatea trebuie să progreseze în dezvoltare. Se știe, de exemplu, că progresul are ca scop ridicarea nivelului calității vieții. În cazul nostru este vorba de faptul că medicul trebuie să aibă posibilitatea de a pune un diagnostic corect deoarece eficacitatea tratamentului afecțiunilor depinde de precocitatea diagnosticului. Însă pentru a face acest lucru medicul trebuie:

- Să fie bine instruit în ceea ce privește diagnosticarea corectă a afecțiunilor, inclusiv a afecțiunilor urogenitale.

La catedrele preclinice și cele clinice studenții și rezidenții au posibilitatea de a însuși metodele de examinare a pacienților și de a pune un diagnostic preventiv și defenitiv a afecțiunilor.

- Să aibă tot arsenalul de instrumente și aparataj pentru a face un examen complex de laborator și imagistic la prima vizită a bolnavului.

Studiile pe care le face studentul și rezidentul la catedrele și clinicile universitare respective sunt suficiente pentru ca medical să poată stabili un diagnostic corect.

Reieșind din realitățile existente în ceea ce privește posibilitățile medicilor de la prima etapă de asistență medicală-medical de familie este foarte important de a propune medicilor de familie o cale sigură spre un diagnostic corect și la timp având la dispoziția lor numai datele anamnezei și a unor date de examen obiectiv al bolnavilor.

Anamneza bolnavilor în structura semiologiei a afecțiunilor după importanță ocupă primul loc și are o valoare hotărâtoare în stabilirea unui diagnostic preventiv corect.

Semiologia afecțiunilor a tractului urogenital este diferită și multiplă. Ea poate fi împărțită în câteva grupe de simptome:

- Semne subiective specifice
- Semene subiective nespecifice
- Semne obiective specifice
- Semne obiective nespecifice
- Semne obiective specifice de laborator
- Semne obiective specific imagistice.

Dintre semiologia subiectivă specifică a afecțiunilor urogenitale face parte Durerea intensitatea, localizarea și iradierea ei.

Asociația Internațională care se ocupă cu studierea simptomului „Durerea”, face următoarea definiție a ei - Ea adică „Durerea” este o senzație neplăcută din punct de vedere fizic și emoțional, senzație provocată de o leziune reală a țesuturilor și descrierea acestei traume.

Ronald M.Canner, 2006 afirmă, că durerea este totul ce îl deranjează mai mult pe pacient.

Actualmente s-a conturat terenul de explorare ale unei noi discipline medicale aparte-algologia, care are drept scop realizarea conceptului de combatere a durerii în activitatea clinică [15].

Una dintre problemele fundamentale a medicinei a fost și va rămâne diagnosticul preventiv al afecțiunilor în general și a celor din domeniul tractului urogenital în special [2,3,4,5,12,13,19,26].

Această problemă este deosebit de actuală anume în momentul de față deoarece astăzi pacientul de prima dată în viața sa în cazurile necesare se adresează la medicul de familie. Ultimul trebuie să fie bine informat despre simptomatologia afecțiunilor urogenitale și stabilirea unui diagnostic corect.

Medicul practician inclusiv și medicul de familie pentru a pune un diagnostic corect și la timp se folosește în primul rând de acuzele pe care le comunică bolnavul [8,9].

Printre principalele plângeri a bolnavilor cu patologie urogenitală „Durerea” ocupă primul loc [1,11,14,27,29,32].

Acest simptom are mai multe explicații:

1. Durerea îl impune pe pacient să se adreseze la medic.

2. Durerea indică medicului curent calea sau căile care trebuie de întreprins pentru a pune un diagnostic de afecțiune a tractului urogenital.

3. Durerea și, mai ales, intensitatea ei depinde de evoluția procesului patologic.

4. Durerea cu intensitatea ei îi permite medicului de a se pronunța asupra eficacității tratamentului.

Durerea localizată în regiunea lombară a fost

constată în caz de pielonefrită, pilonefroză, litiază pilo-ureterală, hidronefroză, cistită, insuficiență renală acută, tuberculoză renală, colică renală ș.a.m.d [16,17, 20,23,24].

H.C. Савченко (1991) afirmă că durerea este semnalul principal și nefavorabil care însoțește toate fără excepția afecțiunilor urogenitale.

Isabelle Baszanger, (1995) descrie în cartea sa că în Canada este o clinică unde sunt spitalizați pacienți cu scopul de a determina originea durerii precum și pentru a trata această suferință [14].

Necătând la faptul că medicina contemporană are la dispoziția sa diverse aparate și metode noi menite să îmbunătățească activitatea medicală, diagnosticarea afecțiunilor tractului urogenital rămâne o problemă dificilă [29,31,32].

Stabilirea unui diagnostic precoce a afecțiunilor tractului urogenital, prevenirea complicațiilor provocate de această patologie, tratamentul adecvat și profilaxia îmbolnăvirii populației rurale prin infecții urogenitale constituie o problemă nu numai a medicinei, dar și a societății în întregime [1,6,7,10,16,18,21,22,23,25,28,30,33,34].

Prin analize minuțioase a anamnezei care include:

- Prezența sau absența factorilor de risc a patologiei urogenitale.
- Intensitatea, localizarea și iradiera durerii.
- Acuzele specifice a bolnavilor.
- Depistarea patologiilor asociate la acești pacienți, medicul de familie va putea pune un diagnostic preventiv a patologiei urogenitale. Iar examenul obiectiv, consultațiile urologului precum și altor specialiști confirmă patologia urogenitală și vor determina tratamentul pacienților.

Reieșind din cele relatate mai sus ne-am pus ca scop:

„Studierea sindromului „Durerea” în patologia urogenitală la pacienții care locuiesc în satele Republicii Moldova”.

Sarcinile studiului:

1. Studiarea literaturii științifice la capitolul „Diagnosticul afecțiunilor tractului urogenital a populației din ultimii 10-15 ani”.
2. Eliberarea unei fișe medicale pentru acumularea rezultatelor studiului.
3. Analiza frecvenței și structurii acuzelor pacienților.
4. Stabilirea rolului simptomelor specifice în stabilirea patologiei urogenitale.
5. Determinarea rolului simptomului „Durerea” în morbiditatea urogenitală a populației rurale.
6. Propunerea unui algoritm de diagnostic și supraveghere a pacienților cu afecțiuni urogenitale.

Material și metode

„Simptomatologia subiectivă” la acești pacienți. Au fost examinați 1125 pacienți care s-au prezentat la urolog în oficiile medicilor de familie din cele 40 de sate ale Republicii Moldova.

Fișa medicală a examenului la bolnavul cu suspjecție la o afecțiune urogenitală.

Această fișă include următoarele capitole:

Date de pașaport a bolnavului (bibliografice).

Anamneza bolnavului. Acuzele, antecedente eredocolaterale și personale, plângerile cu care bolnavul s-a prezentat la medicul urolog.

Examenul obiectiv. Inspecția. Palpația și percuția regiunilor: rinichilor, ureterelor, vezicii urinare. Alte regiuni, organe.

Examenul de laborator. Analiza generală a sângelui, urinei, glucozei și altele.

Examenul Instrumental

Tratamentul

Complicații

Diverse

I. Date de pașaport.

1. Numele de familie
2. Prenumele
3. Data examenului
4. Bărbat
5. Femeie
6. Copil până la 18 ani
7. Vârsta (ani)
8. Căsătorit (da/nu)
9. Studii (superioare, medii, fără studii)
10. Localitatea unde trăiește (satul și raionul, orașul, adresa, telefonul)
11. Condițiile de trai, are locuință (da/nu), bună, satisfăcătoare, fără locuință
12. Profesia (muncitor, profesor, medic, inginer, jurist, pensionar, jurnalist, elev, student, nu lucrează, alte profesii)
13. Condițiile de muncă, factorii nocivi: temperatură ridicată, temperatură scăzută, umeditatea, curenți de aer, praf, zgomot, substanțe chimice, alcool, fumatul, altele.

14. Locul de muncă (uzină, fabrică, agricultură, spital, policlinică, școală, primărie, facultate și altele)

15. Stajul de muncă (ani) 1-ani, 3-ani, 5-ani, 10-ani, mai mult de 10 ani.

16. Aveți copii și câți 1, 2, 3 mai mulți de 3.

II. **Anamneza bolnavului.** Antecedente personale și eredocolaterale. Plângerile cu care bolnavul s-a prezentat la medic.

1. Durere în regiunea urogenitală

- Acută: permanentă, periodică, în repaos, la efort
- Surdă: permanentă, periodică, în repaos, la efort

2. **Localizarea durerii:** lombară, inghinală, perineu

3. **Iradierea:** da / nu

Deregări de micțiune

- Diureza mai mult de 1500 ml în 24 ore
- Diureza mai mică de 1500 ml în 24 ore

Volumul 250-300 ml în 24 ore

Volumul mai mic de 250-300 ml în 24 ore

Frecvența (3-5) în 24 de ore, mai mult de (3-5), mai puțin de (3-5)

Polachiuria de zi, nocturnă, permanentă

Olachiuria, oligochiuria

Nicturia

Stranguria

Dizuria

Micțiuni imperioase

Incontinență de urină

Nereținerea urinei

Retenție de urină acută și retenție cronică de urină

III. Poliuria peste 2000 ml în 24 ore

Anuria

Piuria

Proteinuria

Stranguria

Hematuria

Onurezisul

Analiza de sânge

Hemoleucograma

Eritrocite

Indicii de culoare

Leucocite

Neutrofile

Segmente

Nesegmentare

Bazofile

Trombocite

Euzinofile

Monocite

VSh

Proteina totală

Ureea

Createnina

Acid uric

ALAT

ASAT

Glucoza

Bilirubina indirectă

Bilirubina directă

Colesterolul

Analiza de urina

1. Cantitatea

2. Culoarea

3. Densitatea

4. Reacția

5. Transparența

6. Epitelia

7. Leucocite

8. Eritrocite

9. Proteinele

10. Glucoza

11. Altele

Investigații instrumentare de control a pacientului

1. Radiografia reno-vezicală pe gol

2. Urografia intravenoasă

3. Uretropilografia retrogradă

4. Pneumopilografia

5. Pilografia antegradă

6. Ţistografia retrogradă

7. Tomografia computerizată

8. Renograma izotopică

9. Renograma excretorică

10. Ecografia

11. RMN

12. Altele

Dureri de origine urogenitală

I. Acute: permanente, periodice, la efort fizic, în repaos, iradiere

Surde: permanente, periodice, la efort fizic, în repaos

II. Localizarea durerii

Lombară, inghinală, perineu, alte localizări

III. Deregări de micțiune

Diureza, mai mult de 1500 ml în 24 de ore

Diureza, mai mică de 1500 ml în 24 de ore

- Micțiuni frecvente (Polachiuria)

- Polachiuria de zi

- Polachiuria nocturnă

- Polachiuria permanentă

- Oligochiuria

- Nicturia

- Stranguria

- Disuria

- Micțiuni imperioase

- Incontinență de urină

- Nereținerea urinei

- Reținere de urină: acută, cronică

IV. Modificări cantitative și calitative de urină

- Poliuria

- Oliguria

- Anuria

V. Acuze generale a pacienților

- Dureri de cap – cefalee

- Faticabilitate

- Accese de tuse

Date obiective

Inspeția organelor urinare: Rinichii

- Inspeția regiunii lombare: Depresiune, edem, tumefracție, fistule s.a.

- Palparea regiunii lombare...

• Pcedeul Guyon +/-; Israel +/- Glenord+/-; Obraztov-Stragesco+/-

- Percuția: manevra Giordano

Vezica urinară

- Inspecția: Fistule, cicatrice, glob vezical
- Palparea per vaginum, per rectum
- Percuția
- Volumul prostatei-castone, mai mare, mai mică

Examen de laborator

- Urina
- Volumul
- Culoarea: galbenă strălucitoare; roșuniu; brună; închisă; laptoasă
- Transparențe: transparentă; tulbure; puroi; sânge; mucus

- Reacția: slab acidă; alcalină
- PH- 5,8-7,4
- Densitatea urinei: 1010-1030; 1001-1020; 1001-1030; 1001-1040

- Examenul microscopic
- Leucocituria
- Hematuria
- Urocultura

Explorarea instrumentală a aparatului urinar

1. Examenul ultrasonor
2. Renograma
3. Scintografia
4. Tomografia computerizată
5. Rezonanța magnetică

Consultația specialiștilor

1. Consultația cardiologului
2. Consultația medicului de familie
3. Consultația endocrinologului
4. Consultația otorinolaringologului
5. Consultația oftalmologului
6. Consultația reumatologului
7. Alte consultații

Rezultate și discuții

Conform planului și a scopului precum și sarcinei lucrării prezentăm satele și raioanele unde au fost examinați pacienții

Tabelul 1

Reprezentarea satelor și raioanelor unde au fost examinate persoanele care prezentau plângeri caracteristice bolilor urogenitale

Nr. d/o	Satul	Raionul	Numărul de persoane	Procentul
1	Cărbuna	Ialoveni	26	2,3
2	Chirca	Anenii Noi	29	2,6
3	Carahasani	Ștefan Vodă	28	2,5
4	Caplan	Ștefan Vodă	29	2,6
5	Morești	Ialoveni	26	2,3
6	Măgdăcești	Criuleni	25	2,2

7	Gura Băcului	Anenii Noi	27	2,4
8	Ulmu	Ialoveni	28	2,5
9	Lopatnic	Edineț	27	2,4
10	Untești	Ungheni	31	2,8
11	Chiliceni	Telenești	29	2,6
12	Mășcăuți	Criuleni	30	2,7
13	Cornești	Hâncești	28	2,5
14	Petricani	Călărași	31	2,8
15	Mărăndeni	Fălești	29	2,6
16	Drăgănești	Sângerei	26	2,3
17	Dubăsarii Vechi	Criuleni	27	2,4
18	Bălăbănești	Nisporeni	30	2,7
19	Cărpineni	Hîncești	31	2,8
20	Răuțal	Fălești	32	2,8
21	Mălăiești	Orhei	29	2,6
22	Vorniceni	Strășeni	25	2,2
23	Nicolaenco	Orhei	32	2,8
24	Sudarca	Dondușeni	30	2,7
25	Tătărauca Veche	Soroca	29	2,6
26	Slobozia Dușca	Criuleni	29	2,6
27	Măgureni	Ungheni	28	2,5
28	Drâslăceni	Criuleni	27	2,4
29	Hârbovățul Vechi	Anenii Noi	25	2,2
30	Boșcana	Criuleni	24	2,1
31	Zăicana	Criuleni	26	2,3
32	Malovata Nouă	Dubăsari	29	2,6
33	Coșerța	Criuleni	28	2,5
34	Ișnovăț	Criuleni	26	2,3
35	Inești	Telenești	30	2,7
36	Hârtopul Mare	Criuleni	29	2,6
37	Cimișeni	Criuleni	28	2,5
38	Trușeni	Chișinău	27	2,4
39	Grătiești	Chișinău	26	2,3
40	Hulboaca	Chișinău	29	2,6
	Total	40 localități	1125	100,0

Analizând datele prezentate în tabelul 1 putem face următoarele concluzii:

1. Au fost examinate 1125 de persoane care au cuprins 40 de comune (sate) din 16 raioane ale Republicii Moldova.

2. Persoanele examinate reprezentau toate zonele geografice ale Republicii Moldova; centru, sudul și nordul Moldovei.

3. În mijlociu, în fiecare zi au fost examinați 26-30 de bolnavi.

În tabelul ce urmează vor fi analizate rezultatele studiului după mai multe criterii.

Tabelul 2

Repartizarea pacienților după vârstă și sex

Nr. d/o	Vârsta (ani)	Numărul de persoane	%	SEX			
				B		F	
				Nr. de pers.	%	Nr. de pers.	%
1	0-10	3	0,3	2	0,2	1	0,4
2	11-20	5	0,4	3	0,4	2	0,7
3	21-30	121	10,8	79	9,3	42	15,1
4	31-40	185	16,4	98	11,6	87	31,3
5	41-50	354	31,5	295	34,8	59	21,2
6	51-60	241	21,4	209	24,7	32	11,5
7	61-70	187	16,6	137	16,2	50	18,0
8	71-80	21	1,9	18	2,1	3	1,1
9	Peste 80 ani	8	0,7	6	0,7	2	0,7
		1125	100	847	100	278	100

Bărbații – 847 persoane sau 75,3% femei – 278 ce constituie 24,7%. Majoritatea pacienților examinați aveau vârsta între 21-70 de ani ce constituie peste 95% de pacienți. O importanță deosebită în afecțiunile urogenitale o au mai mulți factori. Vom analiza pe rând acești factori.

Tabelul 3

Repartizarea pacienților după profesie și sex

	Profesie	Cifre absolute		Bărbați		Femei	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
1	Muncitor la fabrici, uzine	70	6,2	49	5,8	21	7,6
2	Muncitori în agricultură	180	16,0	111	13,1	69	24,8
3	Muncitori la alte întreprinderi	230	20,4	187	22,1	43	15,5
4	Pensionari	287	25,5	198	23,4	89	32,0
5	Funcționari din instituțiile de stat și private	171	15,2	153	18,1	18	6,5
6	Profesori	16	1,4	11	1,3	5	1,8
7	Șomeri	35	3,1	31	3,7	4	1,4
8	Studenți	18	1,6	11	1,3	7	2,5
9	Elevi	5	0,4	4	0,5	1	0,4
10	Invalizi	4	0,4	2	0,2	2	0,7
11	Lucrători medicali	6	0,5	3	0,4	3	1,1
12	Alte profesii	103	9,2	87	10,3	16	5,8
	Total	1125	100	847	100	278	100

Dintre persoanele examinate pe primul loc au fost pensionarii 287 (25,5%) pe locul doi sau situat muncitorii de la diferite întreprinderi 230 persoane ce constituie 20,4%, iar pe locul trei se plasează muncitorii din ramura agriculturii. Datele prezentate în tabelul 3 corespund și vin în concordanță cu datele din tabelul 2.

Tabelul 4

Repartizarea pacienților după stagiul de muncă și sex

	Stagiul de muncă	Total		Sex			
		Total		Bărbați		Femei	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
1	Până la 1 an	80	7,1	52	6,1	28	10,1
2	De la 1 la 3 ani	93	8,3	74	8,7	19	6,8
3	De la 3 la 5 ani	214	19,0	181	21,4	33	11,9
4	De la 5 la 10 ani	315	28,0	282	33,3	131	47,1
5	Mai mult de 10 ani	423	37,6	258	30,5	67	24,1
	Total	1125	100	847	100	278	100

Rezultatele prezentate în tabelul 4 ne arată că 85% din cei examinați aveau un stagiul de muncă mai mult de 3 ani. Acest raport se atestă atât la bărbați, cât și la femei.

Tabelul 5

Repartizarea pacienților după condițiile de trai și sex

	Condiții de trai	Total		Sex			
		Total		Bărbați		Femei	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
1	Bune și foarte bune	183	16,3	86	10,2	97	34,9
2	Satisfăcătoare	852	75,7	679	80,2	173	62,2
3	Nesatisfăcătoare	85	7,6	77	9,1	8	2,9
4	Nu are apartament sau casă	5	0,4	5	0,6	0	0,0
	Total	1125	100	847	100	278	100

Toate persoanele examinate au condiții de trai bune, foarte bune și satisfăcătoare, numai 0,4% dintre cei examinați nu aveau locuință personală, iar 7,6% persoane aveau condiții nesatisfăcătoare de trai. Aceste date ne permit să afirmăm că condițiile de trai puteau

influența la dezvoltarea unor patologii urogenitale la unii pacienți dar nu la majoritatea dintre ei.

Tabelul 6

Repartizarea pacienților după prezența la locul de muncă a noxelor profesionale și sex

	Noxe profesionale	Total		Sex			
				Bărbați		Femei	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
1	Temperatură ridicată	81	7,2	73	8,6	8	2,9
2	Temperatură scăzută	154	13,7	116	13,7	38	13,7
3	Umeditatea	87	7,7	69	8,1	18	6,5
4	Curenți de aer	132	11,7	95	11,2	37	13,3
5	Praf	281	25,0	205	24,2	76	27,3
6	Zgomot	97	8,6	68	8,0	29	10,4
7	Substanțe chimice	128	11,4	101	11,9	27	9,7
8	Alcool	62	5,5	36	4,3	26	9,4
9	Fumatul	53	4,7	48	5,7	5	1,8
10	Altele	50	4,4	36	4,3	14	5,0
	Total	1125	100	847	100	278	100

Din datele prezentate din tabelul 6 putem constata că cei mai frecvenți factori ai mediului de producție care au putut influența negativ asupra sănătății persoanelor examinate au fost (praful, temperatura scăzută (adică răceala), substanțele chimice, curenții de aer).

Tabelul 7

Repartizarea pacienților după timpul în care ei suportă simptomele afecțiunilor urogenitale și sex

	Perioada în care persistă simptome ale afecțiunilor urogenitale	Total		Bărbați		Femei	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
1	1- 3 ani	272	24,2	209	24,7	63	22,7
2	4-5 ani	284	25,2	208	24,6	76	27,3
3	6-7 ani	178	15,8	125	14,8	53	19,1
4	8-10 ani	203	18,0	154	18,2	49	17,6
5	mai mult de 10 ani	188	16,7	151	17,8	37	13,3
	Total	1125	100	847	100	278	100

Analizând rezultatele studiului prezentate în tabelul 7 se poate face următoarea concluzie: Numai 50% dintre cei examinați se adresează în primii ani a îmbolnăvirilor.

Tabelul 8

Repartizarea pacienților după simptomul durerii

Denumirea durerii	Durerea și caracterul	Durerea			
		Acută		Surdă	
		cifre abs.	%	cifre abs.	%
1	Permanentă	22	6,47	118	17,1
2	Periodică	62	18,24	212	30,72
3	În repaos	29	8,53	70	10,15
4	La efort	227	66,76	290	42,03
	Total	340	100	690	100

Din totalul de 1125 de pacienți examinați 1030 au prezentat dureri ca un simptom subiectiv și specific al afecțiunilor de tract urogenital ce constituie 91,5%. Aceste date sunt foarte importante și ele facilitează efectuarea corectă și la timp a diagnosticului de patologie urogenitală. Ele, adică aceste date orientează pe medicul de familie în diagnosticare corectă a patologiei respective. La 690 de pacienți s-a constatat (67%) că durerea avea un caracter surd și la 340 din cei 1030 de pacienți aveau un caracter acut ce constituie (33%).

Tabelul 9

Repartizarea pacienților după localizarea durerii și după caracterul ei

Localizarea durerii	Caracterul durerii	Durerea			
		Acută		Surdă	
		cifre abs.	%	cifre abs.	%
1	Lombară	167	49,12	293	42,47
2	Inghinală	128	37,64	207	30,00
3	Perinială	45	13,24	190	27,53
	Total	340	100	690	100

Datele prezentate în tabelul 9 ne arată că durerea acută cu localizarea ei în regiunea lombară a fost depistată la 167 de persoane ce constituie 49,12%.

Localizarea durerii în regiunea inghinală la 128 de pacienți ce constituie 37,64% și cu localizare în regiunea perinială s-a stabilit la 45 de pacienți ce constituie 13,24%. Rezultate asemănătoare se observă și în caz de durere „Surdă”. Pe locul 1 se situează durerea surdă cu localizarea în regiunea lombară – 293 de pacienți examinați constituie 42,47%; localizarea în regiunea inghinală examinați 207 pacienți ce constituie 30% și localizarea în regiunea perinială examinați 190 pacienți ce constituie 27,53%.

Tabelul 10

Rezultatul examenului obiectiv la pacienții cu patologie urogenitală

	Semne obiective la pacienții examinați	Cifre abs.	%
1	Edem periorbital și a membrilor inferioare	182	16,17
2	Fistule	28	2,48
3	Procedeu Oraștov-Stragescu	36	3,2
4	Simptomul Pasternatchii	975	86,66
5	Manevra Giordani	860	76,44
6	Palpația bimanuală a vezicii urinare	327	29,06
7	Palpația bimanuală a prostatei	463	41,15
8	Percuția vezicii urinare	526	46,75
9	Reacția pacientului la palparea superficială a ureterului	320	28,44
10	Reacția pacientului la palparea profundă a ureterului	185	16,44

La pacienți cu patologie urogenitală dintre cele 10 simptome obiective înregistrate la momentul examinării cel mai des întâlnit este Simptomul Pasternatchii s-a depistat la 975 (86,66%); Manevra Giordani la 860 (76,44%); Percuția vezicii urinare la 526 (46,75%).

Tabelul 11

Repartizarea pacienților după dereglări de micțiune

	Numărul de bolnavi și procentul	Cifre abs.	%
Dereglări de micțiune			
1	Frecvențe mai mult de 3-5 ori în 24 ore	193	17,15
2	Nicturia	185	16,44
3	Stranguria	45	4
4	Dizuria	256	13,9
5	Incontinența de urină	142	26,8
6	Retenție de urină acută	67	5
7	Retenție de urină cronică	101	8,9
8	Piuria	11	1
9	Proteinuria	402	35,73
	Total dereglări	1402	

Din totalul de 1125 de pacienți examinați dereglări de micțiune au fost stabilite la 1098 de persoane examinate ce constituie 97,6% iar la 277 de bolnavi au fost depistate mai mult de o singură dereglare de micțiune.

Tabelul 12

Repartizarea pacienților în cifre absolute și în procente după sindromul clinic

Nr. d/o.	Denumirea sindromului	Cifre abs.	%
1	Sindromul „Durere”	1030	91,6
2	Sindromul „Micțional”	1102	98,0
3	Sindromul „Semne generale”	1042	92,6

Din datele prezentate în tabelul 12 din 1125 de pacienți examinați locul 1 îl ocupă Sindromul „Micțional” ce constituie 98%, locul 2 Sindromul „Semne generale” ce constituie 92,6% și locul 3 Sindromul „Durere” ce constituie 91,6%.

Tabelul 13

Morbiditatea populației rurale prin afecțiuni a tractului urogenital

Nr. d/o	Afecțiuni ale tractului urogenital	Cifre abs.	%
1	Pielonefrita	331	29,4
2	Cistita	223	19,8
3	Adenom de prostată	113	13,3
4	Prostatita	93	11,0
5	Litiaza renală	90	8,0
6	Traumatism urogenital	49	4,4
7	Hidronefroza	48	4,3
8	Hipertensiune renovasculară	37	3,3
9	Tumori benigne	31	2,8
10	Varicocele	25	3,0
11	Hidrocele	23	2,7
12	Fimoz	22	2,6
13	Colica renală	22	2,0
14	Ptoza renală	20	1,8
15	Incontinența de urină	12	1,1
16	Corpi străini urogenitali	11	1,0
17	Parafimoz	9	1,1
18	Chist testicular	8	0,9
19	Epispadie	4	0,5
20	Balanopostit	3	0,4
21	Orhiepidimită	3	0,4
22	Tumori maligne	2	0,2
23	Criptohism	1	0,1
24	Alte afecțiuni	27	2,4
	Total	1207	

Concluzii:

1. În procesul de diagnosticare a afecțiunilor urogenitale rolul principal îl are anamneza corectă și detaliată.

2. Plângerile bolnavului cu afecțiuni a tractului urogenital sunt multiple și diverse.

3. Simptomul subiectiv principal al patologiilor cu caracter acut și cronic din sistemul urogenital este – durerea. Ea s-a depistat la 91,5% dintre persoanele examinate.

4. De prima dată în Republica Moldova s-a efectuat un studiu asupra morbidității urogenitale a populației rurale.

5. Rezultatele acestui studiu au arătat că patologia urogenitală este destul de răspândită, fapt ce impune organele abilitate să întreprindă măsuri economice, sociale și medicale întru a micșora cât posibil această morbiditate, sau mai bine zis de a o preveni.

6. Cele mai răspândite afecțiuni urogenitale sunt: pielonefrita, cistita și prostatita.

7. Datele prezentate în tabele și figuri sunt prelucrate statistic și ele sunt veridice și obiective, reflectă situația morbidității urogenitale a populației rurale din Republica Moldova, deoarece au fost examinați pacienți din cele trei zone geografice a Moldovei:

- centru, sudul și nordul.

8. Medicii de familie au posibilitatea de a pune un diagnostic precoce și preventiv – conform acestor date și de a folosi algoritmul de diagnostic, tratament și supraveghere a pacienților cu afecțiuni urogenitale în practica cotidiană de medic de familie.

Bibliografie

- Alper B.S, and Curry S.H. Urinary Tract Infection children, 2005;72 (12): 2483-2487.
- Bernic Jana; Infecțiile de tract urinar în urologie malformative la copil. Aspecte clinico-paraclinice și medico-chirurgicale. Autoreferat de doctor habilitat în medicină. Chișinău 2008, 54 pagini.
- Bernic Jana, Curajos Boris, Dzero Vera etc. Malformațiile ale aparatului urinar la copii. Principii de diagnosticare și tratament. Recomandări metodice. Chișinău 2012, 39 p.
- Borda Angela, Berger Nicolae, Annick Vierllefond. Chid de diagnostic în patologia urologică. Tîrgu-Mureș, 2006, 274 pagini.
- Ceban Emil. Semiologia bolilor urologice. Chișinău, 2006, Indicații metodice, 16 pagini.
- Ceban Emil. Banov Pavel. Golearschii Andrei etc. Rolul preparatului Bior în tratamentul complex al adenomului de prostată. Arta Medica Ediție specială al cincilea congres de urologi dializa și transplant renal din Republica Moldova cu participarea internațională 1-3 iunie 2011, p. 14-19.
- Cepoida Petru, Lupașco Constantin, Tanase Adrian Tratamentul antibacterian secvențional al infecțiilor uronefrotoice. Arta Medica ediție specială al cincilea congres de urologie dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participarea internațională 1-3 iunie 2011, p. 132-134.
- Ciocîlteanu A, Mănescu M, Radulescu D. Infecțiile tractului urinar în nefrologie București, 2001, p. 443-523.
- Costică I. Infecțiile tractului urinar în „Medicina Internă”. Bolile aparatului renal București 2002 p. 243-261.
- De la Rossette f Alivizatos G., Modesbagher S. et al. Greidelines on Bening Prostatic Hyperplasia. II European Association of Urology, 2008, 60 pp.
- Dragoș-Daniel V Dragomir. Durerea cronică gini-cologică. Iași, 1992, 125 pagini.
- Dumbrăvianu Ion. Aspecte contemporane de diagnostic și tratament a prostatitei cronice. Arta medica Ediție specială al cincilea congres de urologie dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participarea internațională 1-3 iunie 2011, p. 38-41.
- Gudumac Eva. Diagnosticul precoce al abdomenului acut chirurgical la copii. Instruirea specialiștilor pentru asistența medicală primară. Chișinău 2003, p. 312.
- Izabelle Barzanger. Douleur et Medecine fin d'un oubli Paris, 1995, 467 p.
- Moldovan Ion. Sindroame algice acute și tratamentul lor. Curierul medical 4-6, 1999, p. 60-61.
- Oprea Andrei. Pitserschi Alexandru, Pleșco Sergiu et al. Fosfomicin, tromezamol, (manural 3 G) în tratamentul empiric a infecției urinare la femei. Arta Medica 2 (45) p. 123-125.
- Platon Vasile, Lupașco Constantin, Boguș M. Pielonefrită acută. Etiologie. Corelații clinico evolutive, tratament. Arta Medica 2, 2011, p. 120-122.
- Popa Vladimir. Rolul anamnezei în diagnosticul afecțiunilor. Recomandări metodice, Chișinău 2011, 21 p.
- Popescu Emil A. Semiologie anatomo-clinică, bi-ochimică și fiziopatologică. București 1998, pag. 41.
- Proca E. Țistită interstițială. Revista română de urologie N 1-2, 2008, volumul 7, p. 125.
- Revenco N., Beniș S., Ciuntu A. et al Factorii de risc, particularitățile clinice și diagnostice în infecții de tract urinar la sugaci. Buletin de perinatologie 2 (58) – 3 (59), 2013, p. 33-38.
- Schilling F.D. Hultgren S.J. Recent advance into the pathogenesis of reeurent urinary tract infections: the bladder as a reservoir for uropathogenic Eschirichia Coli: Int j Antimicrob Agents, 2002, 14-47: 457-60.
- Sinestru I. Gluck G. Tratat de urologie. București 2008 p. 875-932.
- Stanley L., Wiener. Diagnosticul diferențial în durerea acută. București, 1998, 698 pagini.
- Talan D.A. Naber K.G. Palouj et. Al. Extendet-release ciproloxacin for treatment of urinary tract infections. Int Antimicrob, 2004, 23 supl p. 1-554-66.
- Tanase Adrian et al Urologie și nefrologie chirurgicală Chișinău 2005; 354 p.
- Богомильский Н. Г. Симптомы и синдромы в урологии 1989, 35 стр.
- Curajos Boris B., Petrovici B., Bernic J., et al. Определение морфологических изменений почек при гидронефрозе у детей методом пункционной биопсии. Aspecte științifice 2006, volumul V, p. 52-55.
- Каменев Ф. Природа хронической боли. Москва 2003 N 4, 96 стр.
- Loran O.B., Sinyakova L.A., Kosovo I.V. The role of urogenital infections in the etiology of cystitis and uncomplicated pyelonephritis in women. Urology 2, 2006, art. 76-79.
- Рональд М. Каннер. Секреты лечения боли. Москва, 2006, 400 с.
- Савченко Н.С. Урология для Семейного врача Минск 1991, 238 с.

33. Танако Э. и др Урология по Дональду Смиту // М., Практика. 2005 ст. 278 – 317.

34. Тестемичану Н.А. Научное обоснование лико-видации существенных различий в уровне медицин-

ской помощи городскому и сельскому населению на опыте МССР. Автореферат диссертации доктора медицинских наук Рига, 1971, 51 стр.

INCIDENȚA ȘI DIAGNOSTICUL PROSTATEI ÎN RÂNDUL POPULAȚIEI URBANE ȘI RURALE DIN REPUBLICA MOLDOVA

Marcel Balagura – Medic chirurg-urolog, Centrul Consultativ, Policlinica centrală

Asociația Teritorială Medicală Buiucani,

mun. Chișinău – Specialist principal

ma.bal@mail.ru mob.69368454

Rezumat

Printre infecțiile urogenitale prostatita ocupă un loc important. Nivelul de prostatită în rândul populației rurale și urbane din Republica Moldova precum și diagnosticul de prostatită la aceste persoane efectuate de medicul de familie nu sunt elucidate definitiv. Studiul nostru a inclus 1041 de persoane din orașul Chișinău și 1125 de persoane din 40 de sate ale Republicii Moldova. Prostatita la persoanele din orașul Chișinău a constituit 14,23% dintre cei examinați, iar la locuitorii din satele Republicii Moldova a fost de 11,02. Forma acută a fost diagnosticată la 41,29% din persoanele locuitoare din or. Chișinău și, la 41,93% la locuitorii din satele Republicii Moldova.

Summary. Currently one of the problems is urology prostatitis

The urogenital infections prostatitis prominently. Level prostatitis among rural and urban population in Moldova and diagnosis of prostatitis in these individuals made by the family doctor are not completely elucidated. Our study included 1041's people in Chisinau and 1,125 people from 40 villages of Moldova. Prostatitis people in Chisinau was 14,23% of those examined, and the inhabitants of the villages of Moldova was 11.02. The acute form was diagnosed in 41,29% of people resident in Chisinau and 41,93% for residents of the villages of Moldova.

Резюме. В настоящее время одной из проблем в урологии является простатит

В урогенитальных инфекциях простатит занимает важное место. Среди сельского и городского населения Молдовы, уровень диагностики простатита семейными врачами не полностью выяснены. В наше исследование включены 1041-х людей из Кишинева и 1125 человек из 40 сёл Молдовы. У обследуемых людей из Кишинева простатит был обнаружен 14,23%, у жителей сёл Молдовы 11.02%. Острая форма была диагностирована в 41,29% в Кишиневе и 41,93% для жителей сел Молдовы.

Actualitatea studiului

În pofida succeselor și reușitelor din domeniul medicinei practice – unele din problemele biologiei și a medicinei rămân și până astăzi nesoluționate definitive. Una dintre acestea este infecția, specifică și nespecifică a aparatului urogenital. Afecțiunile cu caracter infecțios constituie o preocupare majoră a medicinei contemporane [1,2,15,22,24,25]. Pentru a înțelege profunzimea și actualitatea studiului vom aduce la cunoștința specialiștilor din domeniul respectiv următoarele argumente [3,8,14].

1. Infecțiile tractului urogenital rămân și până astăzi cele mai frecvent întâlnite în practica cotidiană a urologilor:

2. În cele mai multe cazuri diagnosticul nu se pune în stadiile incipiente a îmbolnăvirilor. La aceasta contribuie faptul că pacienții nu la timp se adresează la medic. Din altă parte multe simptome a unei afecțiuni concrete a tractului urinar coincid cu evoluția simptomatologică a altor afecțiuni urogenitale și de altă natură.

3. Complicațiile pe care le provoacă afecțiunile infecțiilor tractului urogenital sunt diverse, unele din ele au un caracter grav care pot duce la insuficiența renală acută sau cronică.

4. Tratamentul în unele cazuri este ineficient din cauze diferite:

Bolnavii târziu se adresau la medic, unii din ei de

sinestătător se tratează, iar alții nu respectă prescripțiile medicului [10,17,20,21].

5. Profilaxia primară nu se efectuează după un plan bine pus la timp sau nu este eficientă.

6. Nivelul de cunoștințe a medicului și de cultura generală a unei părți a populației nu corespunde cerințelor contemporane de a efectua un diagnostic, tratament și profilaxia prostatitei [9,10,16].

7. Până astăzi lipsesc studii comparative despre morbiditatea populației – locuitoare în satele Republicii Moldova și a celor care locuiesc în orașe.

Dar pentru a afecta o activitate eficientă în ceea ce privește prostatita este necesar de a cunoaște frecvența ei în rândul populației [7]. În al doilea rând este necesar ca un diagnostic de prostatită să fie pus în stadiile incipiente a maladiei [4,19]. În R.Moldova veriga principală în procesul de diagnostic și tratament a bolnavilor îl ocupă medicul de familie [28].

Deaceea, el trebuie să cunoască bine metodele de diagnostic timpuriu a îmbolnăvirilor precum și nivelul de morbiditate [30].

Reieșind din cele relatate mai sus ne-am pus ca scop: - Studierea morbidității populației rurale și urbane din R.Moldova prin nivelul de prostatită în rândul ei.

Sarcinile studiului

1. Stabilirea nivelului de morbiditate a tractului urogenital în rândul populației rurale și urbane din Republica Moldova.

2. Evidențierea celor mai specifice și caracteristice simptome la bolnavii care se adresează la medicul de familie.

3. Efectuarea unei analize comparative dintre morbiditatea populației rurale și urbane prin prostatită.

4. Descrierea celor mai importante semne obiective a prostatitei.

5. Aprecierea valorii metodelor de laborator și imagistice în diferențierea diagnosticului de prostatită.

6. Elaborarea algoritmului de diagnostic, tratament și supravegere a pacienților cu prostatită.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților examinați cu diagnostic de prostatite după mediul de trai și vârstă

N/o	Vârsta ani	URBAN		RURAL	
		Pers. examinat abs.	%	Pers. examinat abs.	%
1	0-20	6	0,58	8	0,7
2	21-40	357	34,30	306	24,20
3	41-60	541	51,97	595	52,89
4	61-80	117	11,24	187	16,63
5	Peste 80 ani	20	1,91	29	2,58
	Total	1041	100,0	1125	100,0

Material și metode

Datele prezentate în tabelul 1 ne arată că atât în mediul urban, cât și în cel rural bolnavii care se adresează la urolog preponderent au vârstă de la 41-60 de ani. Acești pacienți au constituit, mai mult de 50,0% din bolnavi. Iar majoritatea absolută a persoanelor care s-au prezentat la medicul urolog aveau vârsta de la 21-80 ani. Cota acestor persoane este de 97,51% - mediul urban și 96,72% din mediul rural. Aceste date ne oferă posibilitatea de a face concluziile respective, deoarece cifrele pot fi comparate între ele – fapt ce va duce la ameliorarea rezultatelor activităților medicilor urologi și a medicului de familie.

Tabelul 2

Repartizarea pacienților cu diagnosticul de prostatită după mediul de trai și vârstă

N/o	Vârsta ani	URBAN		RURAL	
		abs.	%	abs.	%
1	0-20	4	0,53	5	0,59
2	21-40	249	32,51	177	20,90
3	41-60	408	53,27	504	59,51
4	61-80	89	11,6	137	16,18
5	Peste 80 ani	16	2,09	24	2,82
	Total	766	100,0	847	100,0

Analiza datelor prezentate în tab. 2 ne impune să facem următoarele concluzii.

Tabelul 3

N/o	Vârsta ani	URBAN					RURAL				
		Acută		Cronică		total	Acută		Cronică		total
		abs.	%	abs.	%		abs.	%	abs.	%	
1	0-20	1	0,13	-	-	1/0,13	1	0,12	-	0,12	-
2	21-40	19	2,48	28	3,66		17	2,01	24	2,84	41/4,84
3	41-60	16	2,09	21	2,75		15	1,77	19	2,25	34/4,02
4	61-80	6	0,79	9	1,18		4	0,48	7	0,83	11/1,30
5	Peste 80 ani	3	0,40	6	0,79		2	0,24	4	0,48	6/0,71
6	Total	45/41,29	5,88	64/58,71	8,36	109/14,23	39/41,93	4,61	54/58,07	6,62	93/11,0

1. Bărbații care suferă de prostatită au o vârstă de la 21-80 de ani.

2. Datele sunt indentice în ambele grupe de bolnavi. Ele alcătuiesc ca locuitorii din oraș - 97,39%, iar cei ce locuiesc în satele Republicii Moldova constituie 96,58% din bolnavi.

3. Așadar prostatita se întâlnește atât la sate, cât și la orașe.

4. Ridicarea nivelului de cunoștințe medicale a populației în ceea ce privește prostatita constituie o problemă importantă pentru medicii de familie în primul rând.

Datele tabelului 3 constată că morbiditatea populației urbane și rurale este la același nivel. Prostatita la persoanele din mediul urban a fost stabilită la 14,23% din cei prezentați la medic, iar la cei din satele Moldovei acest procent este egal cu 11,0%. Forma acută s-a diagnosticat la 41,29% la pacienții din oraș, și 41,93% la locuitorii din satele Republicii Moldova. Prostatita cronică a constituit 58,71% și 58,07% - corespunzător. Numărul de bolnavi precum și repartizarea pacienților după vârstă sunt comparabile ce ne permite de a face concluziile necesare.

Concluzia care reiese din analiza datelor din tabelul 4 sunt următoarele:

- Semnele anamnestice caracteristice pentru o prostatită sunt – durerea în regiunea perinială. Aceste simptome au fost pozitive la 95,6% la pacienții cu prostatită acută locuitori din Chișinău și 94,88% la bolnavii din satele Republicii Moldova.

- O pondere înaltă în stabilirea diagnosticului de prostatită îl ocupă Mialgiile - ce constituie 91,11%,90,63% - prostatita acută la orașeni și cei ce locuiesc la sate.

- Febra deasemenea este un simptom important în diagnosticarea prostatitei.

- O importanță deosebită în diagnosticul prostatitei îl au: - alterația stării generale a pacienților. După datele din tab. 4 se vede că starea generală la pacienții examinați a fost alterată la 91,12% din cei examinați: - așa semene cum ar fi urina tulbure polachiurie. Disurie – sunt semne importante pentru un diagnostic de prostatită.

- Numărul de semne anamnestice depășesc cu mult numărul de bolnavi cu o formă sau alta de prostatită. La pacienții din Chișinău aceste simptome alcătuiesc 401 la 45 de bolnavi cu prostatită acută și 459 la 64 de bolnavi de prostatită cronică.

Acest fapt se lămurește că unul și același bolnav prezintă mai multe plângeri. În mijlociu un bolnav prezintă până la 8 acuze.

Concluziile la tab. 5 sunt următoarele:

Semnele patognomonice, spectice obiective a prostatei sunt:

- Mărirea în volum a prostatei -100,0%
- Forma păstoasă a glandei-98,0-95,7%
- Durere la palparea prostatei-95,42-97,85%
- Urocultura pozitivă -93,58-98,93%
- Bacteriuria -94,50-96,78%
- Leucociturie-88,99-92,48
- Leucocitoză -89,91-93,55

Tabelul 4

Repartizarea pacienților cu diagnosticul de Prostatită după mediul de trai de forma prostatitei și a plângerilor bolnavilor

Nr.	Plângerile pacienților	URBAN N 109				RURAL N 93			
		Forma clinică				Forma clinică			
		Acuta - 45		Cronică - 64		Acută - 39		Cronică - 54	
		abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
1	Dureri perineale	43	95,56	59	92,19	37	94,88	50	92,60
2	Dureri în bazinet	2	4,45	5	7,82	2	5,12	4	7,40
3	Febră	39	86,67	25	39,07	33	84,62	24	44,45
4	Frisoane	23	51,12	18	28,13	18	46,16	17	31,49
5	Mialgii	41	91,11	58	90,63	35	89,75	49	90,74
6	Artralгии	27	60,0	47	73,44	23	58,98	39	72,23
7	Starea generală alterată	41	91,12	43	67,19	25	64,11	33	61,12
8	Retenție de urină	5	11,12	1	1,57	4	10,26	2	3,71
9	Micțiune dificilă	31	68,89	28	43,75	26	66,67	28	51,86
10	Polakiuria	40	88,89	31	48,44	34	87,18	36	66,67
11	Imperiozitate micțională	27	60,0	33	51,57	24	61,54	29	53,71
12	Dișurie	33	73,34	47	73,44	29	74,36	40	74,08
13	Urina tulbure	44	97,78	57	89,07	36	92,31	51	94,45
14	Alte semne anamnestice	5	11,12	7	10,94	4	10,26	6	11,12
	Total	401	409	459	330	330		408	

Tabelul 5

Rezultatele examenului obiectiv la pacienții cu diagnosticul de prostatită după mediul de trai și semnele obiective

N/o	Semne obiective	URBAN N 766		RURAL N 847	
		abs.	%	abs.	%
1	Edem periorbital și a membrilor inferioare	3/2,76	2,76	1	1,00
2	Fistule	0		1/1,08	1,00
3	Procedeele Obroștov-Strajescu	4/3,67		3/3,23	
4	Simptomul Pasternățchii	5/4,59		3/3,23	
5	Manevra Giordani	7/6,43		5/5,38	
6	Palpația bimanuală a vezicii urinare	9/8,26		7/7,53	
7	Percuția vezicii urinare	6/5,51		4/4,31	
8	Reacția pacientului la palparea superficială a ureterului	7/6,43		6/6,46	
9	Reacția pacientului la palparea profundă a ureterului	3/2,76		2/2,15	
10	Mărirea în volum a prostatei	109/100,0		93/100	
11	Durerea la palparea prostatei	104/95,42		91/97,85	
12	Forma păstoasă a prostatei la palpare	107/98,17		89/95,70	
13	Urocultura pozitivă	102/93,58		92/98,93	
14	Leucocitoza	98/89,91		87/93,55	
15	Bacteriurie	103/94,50		90/96,78	
16	Leucociturie	97/88,99		86/92,48	

Tabelul 6

Cazurile și factorii favorizanți în etiopatogenia prostatitei acute la populația urbană și rurală

N/o	Cauzele și factorii favorizanți a prostatitelor acute	URBAN N 45		RURAL N 39	
		abs.	%	abs.	%
1	Germeii gram negative- E.Coli, Clebsiela	38	84,45	35	89,75
2	Germeii gram pozitiv Stafilococcus-aureus	3	6,65	2	5,13
3	Alți germeni. Chlamidia trachomatis	2	4,45	1	2,57
4	Diferite afecțiuni a aparatului urogenital	2	4,45	1	2,57
5	Malformații și anomalie a aparatului urinar	2	4,45	1	2,57
6	Afecțiuni acute și cronice a aparatului urinar	5	11,12	6	15,39
7	Afecțiuni acute și cronice trac. gastrointestinal	3	6,65	2	5,13
8	Afecțiuni endocrinometo-bolice [Diabet zaharat] etc.	2	4,45	1	2,57
9	Tumori a aparatului urogenital	-	-	-	-
10	Tumori a organelor abdominale	1	2,23	-	-
11	Tratament medicamentos cu imunodepresante	-	-	-	-
12	Constipație	12	26,67	11	28,21
13	Adinamie	8	17,78	7	17,95
14	Poziția la locul de muncă-preponderent, șezând	13	28,89	8	20,58
15	Răceala	18	40,0	19	48,72
16	Alcoolul	11	24,25	12	30,77
17	Tabagismul	6	13,39	4	10,26
18	Stresul-psihoemoțional	5	11,2	5	12,82
19	Altele	7	15,56	6	15,39
	Total	138		122	

Tabelul 7

Cauzele și factorii favorizanți în etiopatogenia prostatitei cornice la populația urbană și rurală

N/o	Cauzele și factorii favorizanți în dezvoltarea prostatitei cornice	Urban N 64		Rural N 54	
		abs.	%	abs.	%
1	Germeți gram negat., E.Coli, Pseudomonas-aeruginosa, Clebsiela, Enterobacter	46	73,24	40	74,08
2	Germeți gram pozitiv, Stafilococcus aureus,	1	1,57	2	3,71
3	Alți germeți, Chlamida –trahomatis, funghi	2	3,13	1	1,86
4	Asocieri de germeți	15	23,44	11	20,37
5	Afecțiuni acute și cronice a aparatului urogenital	3	4,69	1	1,86
6	Malformații și anomalii a aparatului urogenital	2	3,13	2	3,71
7	Afecțiuni acute și cronice a aparatului respirator	7	10,94	7	12,97
8	Afecțiuni acute și cronice a tractului gastrointestinal	6	9,38	5	9,26
9	Afecțiuni endocrine-metabolice [Diabet zaharat etc.]	3	3,13	2	3,71
10	Tumori a aparatului urogenital	1	1,57	1	1,86
11	Tumori a organelor abdominale	-	-	1	1,86
12	Tratament medicamentos cu imunodepresante	1	1,57	1	1,86
13	Constipație	13	20,32	14	25,13
14	Adinamie	11	17,19	9	16,67
15	Poziția la locul de muncă preponderant „șezând	15	23,44	16	29,63
16	Răceala	21	32,82	23	42,60
17	Alcoolul	11	17,19	13	24,08
18	Tabacismul	5	7,82	4	7,41
19	Stresul psihoemoțional	7	10,99	8	14,82
20	Altele	5	7,82	6	11,12
21	Total	175		167	

Așadar pentru stabilirea corectă și la timp a prostatitei respectiv la pacienții din orașul Chișinău și la persoanele din satele Republicii Moldova este necesar de a efectua și de a analiza minuțios rezultatele examenului obiectiv al bolnavilor. Aceste date sunt foarte concludente. Medicul de familie poate pune un diagnostic corect și la timp dacă se va folosi de aceste rezultate.

La bolnavii cu prostatită s-au depistat și alte semne obiective însă rolul lor în stabilirea corectă a diagnosticului de prostatită este minor.

Concluzii asupra datelor din tab. 6

- Factorii determinați infecțioși a prostatitei acute sunt E.Coli, Pseudomonas-aeruginosa, Clebsiela-84,45%, 89,75%, Staphilacoccus aureus - 6,65-5,13%

Chlamidia trachomates 4,45-2,57.

- Cei mai des întâlniți factori favorizanți la acești bolnavi au fost: Răceala, poziția șezândă la locul de muncă, constipațiile și alcoolul.

Factorii decesivi în etiologia prostatitei cornice îl constituie infecția. Dintre particularitățile acestei infecții putem menționa că E.Coli, Pseudomonas-aeruginosa, Clebsiela și Enterobacterul constituie 73,44% la bolnavii din Chișinău și 74,08 la cei din satele Republicii Moldova. Asocieri de germeți s-au constatat la 23,44% la bolnavii din Chișinău și la 20,37% la persoanele locuitoare în satele Moldovei.

Printre factorii favorizanți s-au depistat: Răceala constipațiile, alcoolismul, stresul psihoemoțional și afecțiunile din alte organe și sisteme a organismului.

La fiecare bolnav au acționat 1,74 factori favorizați în prostatita cronică la pacienții din oraș și 2,12 factori la persoanele locuitoare în satele Moldovei.

Concluzii generale

1. Nivelul de prostatită atât în rândul populației urbane, cât și a persoanelor care locuiesc în satele Republicii Moldova este la un nivel înalt și constituie 14,23% și 11,0% - respectiv la cei ce locuiesc în or. Chișinău și în satele Republicii Moldova.

2. Prostatita acută constituie 41,29% la persoanele din or. Chișinău și 41,93% locuitoare din satele Republicii Moldova cea cronică constituie -58,7% și 58,07%.

3. Cele mai importante semne anamnestice care sunt caracteristice prostatitei sunt:

- Durerea în regiunea perimială, mialgiile, febra, aspectul tulbure a urinei, disurie etc.

- Dintre semnele obiective cele mai importante sunt:

- mărimea în volum a prostatei
- forma păstoasă a prostatei
- durere la palparea prostatei
- urocultura pozitivă
- bacteriuria, leucocituria, leucocitoza

4. În etiopatogenia prostatei rolul principal îl au:
- infecția
- factorii favorizanți și afecțiunile cornice și acute ale organismului.

Bibliografie

- Abrams P., Chapple C., Khoury S. et al. J. International Scientific Committee. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J. Urol.*, 2009 Apr, 181 [4], 1779, Epub. 2009, feb. 23.
- Alper B. S., and Curry S.H. Urinary Tract Infection children, 2005, 72 [12]: 2483-2487.
- Anderson J., Roehrborn C., Schalken J. et al. The progression of benign prostatic hyperplasia examining the evidence and determining the risk. *Eur. Urol.*, 2001: 39 [4]: 390 -399.
- Andriole G., Kirby R., Safety and tolerability of the 5 α -Reductase Inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.*, 2003: 44 [1] 82-88.
- AUA practice guideline Committee. AUA guidelines on management of benign prostatic hyperplasia [American Urological Association Education and Research, Inc, *J. Urol.*, 2003, 170 [2pt1]: 530-547 Updated 2006.
- Aufhenberg G.B. Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia-*Urol. Clin North Am*-November, 2009: 36 [4], 443-459.
- Balagura Marcel Incidența pielonefritei la persoanele locuitoare în condiții rurale. *Info-Med. Drept medical*, 3 [25] p. 29-41.
- Balanuța Marina, Rudi M., Revenco Nineli et al. Factorii de risc prenatali și perinatali în infecțiile urogenitale. *Buletin de perinatologie*, 2-3, 2004, Chișinău, p. 229-230.
- Barkin J., Guimoraes M., Iacobi G. et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride [*Eur. Urol.* 2003, 44 [4]: 461-466.
- Bope Kellerman, Treatment of BPH, *Current Therapy* 2014, 1st ed.
- Burke N., Whelan J. p., Goeree L., et al. Systematic review and meta-analysis of transurethral resection of the prostate versus minimally invasive procedures for the treatment of benign prostatic obstruction. *Urolog*, 2010 May; 75 [5]: 1015-22 Epub 2009 Oct. 24.
- Davidson J.H. Chutkan D.S., Benign Prostatic Hyperplasia: treat or wait? *J. Fam. Pract.* 2008, iul, 57 [7]: 454-63.
- De Castro J. Improving therapeutic outcomes BPH through diagnosis, treatment and patient compliance. *Am. J. Med* 01-Aug 2008: 121 [8 supl - 2]: 527-33.
- de la Rosette J., Alivizatos G., Madersbacher S. et al. Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia European Association of urology, 2008 p. 60.
- Dedhia R., Mc Vany K. [2008], Phytotherapy for lower Urinary Tract symptoms secondary to Benign Prostatic Hyperplasia *The journal on urology* 179 [6]: 21-19. doi: 10.1016/J. June 2008 01.094 PMJD 18423748.
- Djavan B. Treatment. Management Benign Prostatic Hyperplasia *Current clinical practice. Prim Care* -01-sep-2010, 36 [4] 443-459.
- Dumbrăveanu Ion. Aspecte contemporane de diagnostic și tratament a prostatitei cornice. *Arta-Medica. Ediție Specială al cincilea congres de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova cu participarea Internațională*, 1-3 iunie, 2011 p. 38-41.
- Fagelman E. Lowe F., Herbal medications in the treatment of benign prostatic hyperplasia [BPN] *Urol. Clin. North. Am.* 2002, 29 [1]: 23-239.
- Gheorghiu V. Costache C., Radu V. *Urologie*, 2002, Iași, România 138 pag.
- Ghicavii V. Adenomul de prostată. Concepții noi de diagnostic și tratament *Info-Med Drept Medical* 3, 2014, p. 41-46.
- Hartung R., Leu H., Liapi C. et al. Coagulating intermittent cutting Improved high frequency surgery in transurethral prostatectomy. *Eur. UROL.*, 2001: 39 [6]: 676-681.
- Paolone D.R., Diagnosis of Benign prostatic Hyperplasia [Includes Tabl].-*Clin Geriatr. Med* 01-May 2010, 26 [2] 223-39.
- Ricca do Bartoletti, BPH and Inflammation: A Satellite Symposium of the 28th Annual Congress Milan, Italy, 17 March 2013 volum 12, Issue 5, Pages 99-122.
- Ronald M., Kanner Secrets of the treatment of pain. Moscow, 2006, 400p.
- Silva Joare B.C., Silva Carlos Martins B.C. Cruz Francisco. Current Medical treatment of lower urinary tract symptoms [BHP]: do we have a standard? 2014, v. 24 Js 1-p21-28.
- Tănase Adrian et al. *Urologia și nefrologie chirurgicală Chișinău* 2005, 354 p.
- Tănase Adrian, Ghicavii V. Cepoida P. Adenomul de prostată. Protocol clinic Nacional [PCN-77], 2008, 44p.
- Testimianu N.A. Scientific Substantiation elimination of significant differences in the level of health care to the urban and rural population on the experience of the MSSR. Authors abstract of the dissertation of the doctor of medical sciences. Riga, 1971, 51p.
- Thorner D.A. Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia. Symptoms, symptom scores and outcome measures. *Urol. Clin North Am*-November, 2009, 36 [4], 417-429.
- Tîbîrnă Gheorghe. *Ched clinic de oncologie. Chișinău*, 2003, 628 p.
- Wasserman Neil F. [September 2006], Benign Prostatic Hyperplasia: A review ultrasound classification: Radiologic clinics of North America 44 [5]: 689-710, doi 10.1016/J. Feb. 2006, 07 005, PMJD 17030221.

DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL ANEVRIȘMULUI AORTAL ȘI SINDROMULUI AORTAL ACUT

* **Marian Arion** – IMSP INN, șef serviciu Radiologie și Imagistică;
Tatiana Pleșcan – IMSP ACSR a Cancelariei de Stat a RM,

Secția Radiologie, medic-imagist

Corresponding author: Plescan.t@gmail.com, 079706280

Rezumat

Patologiile aortei reprezintă morbiditate cardiovasculară semnificativă și mortalitate la nivel înalt în plan mondial. Incidența leziunilor aortice crește împreună cu creșterea vârstei populației. În ultimul deceniu, a evoluat diagnosticul patologiilor aortice, ceea ce permite diagnosticarea precoce și intervenția terapeutică sau chirurgicală. Diagnosticarea precisă, exactă și rapidă a sindromului aortic acut și/sau a anevrismului aortic este esențială în screening-ul, planificarea intervenției chirurgicale și, supravegherea după tratament endovascular sau intervenție chirurgicală deschisă. Angiografia prin Tomografie Computerizată (CTA) și Angiografia prin Rezonanță Magnetică (MRA) sunt tehnici de elecție pentru analiza aortei în întregime și a ramurilor vasculare principale. Majoritatea studiilor recente multicentrice au arătat o precizie și eficiență înaltă a CTA și MRA în diagnosticul patologiilor aortice acute și cronice, care frecvent prezintă pericol pentru viața pacienților.

Summary. Imaging diagnosis of acute aortic syndrome and aortic aneurysm

Diseases of the aorta account for significant cardiovascular morbidity and mortality worldwide. The incidence of aortic diseases is expected to rise with the increasing age of the population. Diagnostic evaluation of aortic disorders has improved in the last decade, allowing earlier diagnosis and therapeutic or surgical intervention. Accurate, precise and fast diagnosis of acute aortic syndrome and/or aortic aneurysm are essential for screening, planning surgical intervention, and follow-up after endovascular or open-surgery repair. Computed Tomography Angiography (CTA) and Magnetic Resonance Angiography (MRA) are the preferred techniques to define the entire thoracic aorta and its branch vessels. Most of recent large multicenter studies have shown a very high accuracy and efficiency of CTA and MRA in the diagnosis of acute and chronic aortic pathologies, which are often life-threatening for the patients.

Резюме. Диагностика аневризмы аорты и острого аортального синдрома

Патологии аорты представляют значительную часть мировой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Частота заболеваний аорты растет параллельно с увеличением возраста населения. За последнее десятилетие значительно улучшилась диагностика заболеваний аорты, что позволяет проводить раннее обнаружение патологии и терапевтическое или хирургическое вмешательство. Раннее, точное и быстрое диагностирование острого аортального синдрома и/или аневризмы аорты необходимо для проведения скрининга, планирования хирургического вмешательства и наблюдения после эндоваскулярного или открытого хирургического вмешательства. Ангиография КТ (АКТ) и Ангиография МР (АМР) являются техниками выбора для анализа аорты на всем протяжении и ее главных сосудистых ветвей. Большинство современных многоцентровых исследований показали высокую точность и эффективность АКТ и АМР в исследовании хронических и острых патологий аорты, которые представляют опасность для жизни пациентов.

Introducere

În ultimul timp, dezvoltarea metodelor imagistice, în deosebi Multi Slice CT și IRM, au condus la faptul ca ele au devenit investigații de elecție pentru evaluarea întregului spectru patologiilor aortei [1]. Cele mai frecvente patologii, care afectează artera principală a corpului uman, sunt anevrismul aortal și sindromul aortal acut.

Anevrismul aortal, definiția. Anevrismul este o dilatare permanentă a aortei, dimensiunile fiind mai mari decât norma pentru fiecare nivel anatomic [2]. Din această definiție reiese întrebarea - care sunt dimensiunile normale aortale. Diferiți autori numesc cifre aproximativ egale, dar cu mici devieri în depen-

dență de design-ul și volumul studiului: A. R. Erbel, F. Alfonso et al. în anul 2001 [3] au numit dimensiunile exacte dar cu devieri de 3 mm în fiecare segment anatomic (tabelul 1), însă D. Litmanovich, A. Bankier et al. [2] în anul 2009 au publicat valorile generalizate, care sunt mai ușor de utilizat în echipele medicale multidisciplinare în practica clinică de rutină și urgentă (tabelul 2).

Tabelul 1

R. Erbel, F. Alfonso 2001 [3]

Diametru	Bărbați	Femei
Inel aortal	2.6+-0.3 cm	2.3+-0.2 cm
Sinus Valsalva	3.4+-0.3 cm	3.0 0.3 cm
Baza aortală	<3.7 cm	

Aorta ascendentă proximală	2·9+0·3 cm	2·6+0·3 cm
Aorta ascendentă	<3·8cm (2·5–3·8)	
Aorta descendentă	<2·8cm (1·7–2·8)	
Grosimea peretelui aortal	<4 mm	

Tabelul 2

D. Litmanovich, et al. 2009 [2]

Segment	Dimensiuni (cm)
Ascendent	4
Descendent toracal	3
Abdominal	2

Anevrismul afectează atât aorta toracală, cât și aorta abdominală. Prevalența aneurismului aortal toracal crește paralel cu vârsta, arătând incidența generală 450 per 100,000 și predomină în populația masculină 3:1[4]. Într-o treime de cazuri patologia aortei toracale este asociată cu aneurismul aortei abdominale [5]. Complicațiile aneurismului aortei sunt destul de grave (“mass-efect”, disecție, ruptură) și cresc paralel cu extinderea segmentului dilatat. Viteza de dilatare a aneurismului aortal este de 0.12 cm pe an [6]. Riscul rupturii crește paralel cu mărirea diametrului aortal cu riscul crescut al complicațiilor (rupturi și disecții) la 6 cm pentru aorta ascendentă și 7 cm pentru descendentă [7,8]. De exemplu, riscul anual pentru rupturi, disecție sau mortalitate în cazul de aneurism al aortei toracale mai mare de 6 cm este 14% [7]. Pentru aneurismul aortei abdominale cu diametru transversal mai mare de 7 cm, riscul rupturii constituie 20% pe an [9] (Tabelul 3).

Tabelul 3

Riscul anual al rupturii aneurismului abdominal

Dimensiunile aneurismului (cm)	< 4	4–5	5–6	≥ 8
Riscul anual (%)	0	0.5–5	10–20	30–50

Clasificarea aneurismelor, după localizare [33] (Fig. 1-A):

- 60%- sinusurile Valsalva și/sau aorta ascendentă
- 40% - aorta descendentă
- 10% - arcul aortal
- 10% - segmentul toraco-abdominal
- 20-30% - implicarea polisegmentară

Clasificarea aneurismelor după caracteristicile patomorfologice [33]:

1-anevrismele adevărate - sunt implicate toate 3 componente ale peretelui aortal - intima, media și adventiția - fără ruptura oricărui strat. Mai des sunt fusiforme (Fig. 1-B).

2-false (pseudoanevrisme) - intima și media sau numai intima sunt rupte, sângele este limitat de adventiția și țesuturile periadventițiale. Mai des sunt saculare.

Pseudoanevrismele posttraumatice sunt de obicei localizate în istmusul aortal, dar cauzate de ulcer aortic penetrant – în aorta descendentă.

Aneurismele abdominale afectează în 80% cazuri segmentul infrarenal [34].

Clasificarea aneurismelor toracoabdominale – Crawford și De Natale [35]:

Tip 1 – aorta descendentă toracală + aorta abdominală superioară

Tip 2- aorta descendentă toracală + partea majoră a aortei abdominale

Tip 3- aorta toracală distală + aorta abdominală

Tip 4 – se începe la nivelul diafragmei și se extinde caudal

Patologii aortale acute

Spre deosebire de aneurismele necomplicate, care deseori sunt asimptomatice, patologiile aortale acute (disecție aortală, hematomul intramural, ulcer aortic penetrant) sunt diagnosticate la pacienții cu dureri acute toracice.

Clasificarea aneurismelor aortale

Fig. 1. A - Anatomia segmentelor aortale. B - Angiografie CT. Aneurism fusiform adevărat al aortei abdominale. Stenoza postanevrismală a segmentului proximal al arterei iliace comune pe dreapta (indicator). C. - Angiografie CT. Aneurism fusiform adevărat al aortei toracale ascendente. D.- Angiografie prin IRM. Aneurism fusiform adevărat al arcului aortal, segmentul arterei subclavie

Disecția aortei este patologia aortală acută cel mai des întâlnită, cu incidența 0,2-0,8% și poartă cel mai înalt risc de mortalitate [10]. Din această cauză, diagnosticul precoce are o importanță deosebită. Disecția aortală este cauzată de ruptura intimei în peretele aortal schimbat patologic, subțiat. Ulterior jetul sanguin pătrunde în peretele aortal cu distribuirea distală și proximală și deplasarea internă a intimei. Complicațiile sunt foarte grave și des mortale: hemoragie pericardială și tamponadă, ruptura valvei aortale cu insuficiența aortală acută, disecția arterei coronare sau deplasarea arterei coronare în lumenul fals cu ischemie acută a miocardului și infarctul miocardic, disecția arterei carotidiene și ictus cerebral; expansiunea disecției în ramurile aortale cu ocluzia ramurii, ce induce infarct renal, intestinal sau a splinei; formarea anevrismului sau hemotoraxului [11].

Disecția aortei. Clasificarea Stanford:

- Tip A (este antrenată aorta toracică ascendentă)
- Tip B (fără antrenarea aortei ascendente)

Clasificarea De Bakey:

- Tip 1 (antrenarea aortei ascendente până la artera subclavia stângă).
- Tip 2 (este antrenată numai aorta toracică ascendentă).
- Tip 3 (este antrenată aorta descendentă distal de artera subclavă din stânga).

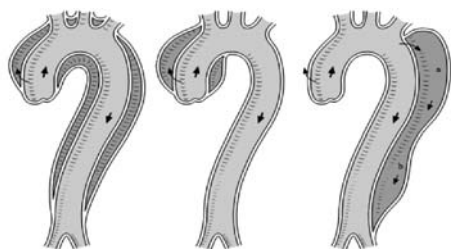


Fig. 2. Tipurile morfologice de disecție aortală R. Erbel, F. Alfonso [3]

Hematomul intramural – este hemoragia din vasa vasorum în stratul medial al peretelui aortal, fără circulație sanguină în sectorul patologic, îngroșarea peretelui aortal. Etiologia poate fi ulcer aortic penetrant sau traumatic [12]. Hematomul intramural poate evolua în disecție [13].

Ulcer Aortic Penetrant (UAP) apare când placa aterosclerotică se rupe cu ruptura intimei cu extinderea sângelui până la media peretelui aortal, ce poate provoca formarea hematomului intramural, sau câteodată, poate progresa în disecție sau ruptura peretelui aortal până la adventiție. Cea mai periculoasă complicație este embolizarea arterelor distale prin materialul ulcerului [14]. La 40% din pacienți UAP progresează în formarea anevrismului, ruptură sau disecție [15, 16].

Ultima clasificare, se consideră hematom/hemoragie intramurală și ulcer aortic ca subtip, care evoluează în disecție aortală (DA) [62]:

Class 1- DA clasică, se determină intima între lumenul fals și adevărat.

Class 2 - Hemoragie/ hematom intramural.

Class 3 - DA locală, nu se determină hematom, există dilatarea excentrică la nivelul de ruptură.

Class 4 - Ulcer aortic, ca de obicei este înconjurat de hematom sub-adventițial.

Class 5 - DA iatrogen sau traumatic.

Diagnostic imagistic

Imagistica joacă un rol foarte important în diagnosticul precoce, alegerea tacticii de tratament și planificarea tratamentului chirurgical în cazul patologiei aortei [39].

Radiografie. Aneurismul sau disecția aortei pot fi suspectate în timpul unei radiografii simple a cutiei toracice (incidența postero-anterioară și/sau laterală) în prezența următoarelor semne radiografice: dilatarea opacității mediastinale, mai ales mediastinul superior, mărirea arcului aortal, devierea traheei de la linia mediană [36] (Fig. 3). Alte semne suspecte a aneurismului sau disecției aortei sunt: calcifieri, deplasate de la proiecția obișnuită a opacității aortale, kinking aorta, opacifierea ferestrei aorto-pulmonare [37]. Dar totuși, pe radiografie nu se diferențiază aneurismul/disecția aortei de la aorta sinuoasă, și multe cazuri de aneurism/ disecție a aortei nu sunt diagnosticate. A fost efectuat studiul de Kodolitsch, Y., Nienaber, C.A. et al. [36] cu un lot de 36 pacienți, care au suportat intervenție chirurgicală din cauza aneurismului rupt sau disecția aortei. Retrospectiv au fost studiate radiografiile acestor pacienți. Leziuni patologice au fost detectate numai în 22 cazuri (61%). 39% din radiografii n-au evidențiat modificări patologice. Investigațiile prin radiografie nu sunt suficiente pentru diagnosticarea patologiei aortale acute [38]. Din această cauză suspiciunea patologiei aortei la radiografie trebuie să fie tratată ca argument pentru indicarea investigației tomografice (CT sau IRM) pentru evaluarea anatomiei aortale [37].

Metodele imagistice tomografice – computer tomografie (CT) și investigație prin rezonanță magnetică (IRM)

Diagnosticarea precisă a patologiei aortale depinde de calitatea efectuării investigației. Protocolurile de scanare atât la CT, cât și la IRM trebuie să fie ajustate cu rezoluție spațială și temporală optimală. La CT trebuie să fie utilizat rândul maxim de detectoare și achiziția cu secțiune subțire. Cantitatea substanței de contrast - este de preferință cel mai puțin 100 ml de contrast nonionic (320 mg I/ml), injectată cu ajutorul infuziei rapide (4-5 ml/s). Nivelul de opa-



Fig. 3. Radiografia cutiei toracice. A- Anevrismul masiv al aortei descendente (săgeata albă). Pleurezie masivă pe stânga, în rezultatul rupturii anevrismului (săgețile negre). B- Anevrismul aortei toracale descendente, indicator negru arată conturul lateral aortic. C- Anevrismul masiv arcului aortal

cifere a aortei pentru inițierea scanării este de 250 UH [2].

Pentru o caracterizare optimală sunt utilizate tehnicile de postprocesare: reformare multiplanară ("MPR-multiplanar reformation" în secțiuni sagitale, axiale, coronare și oblice) (Fig. 4-A), proiecție de intensitate maximă ("MIP-maximum intensity projection") (Fig. 4-B) și generarea structurilor tri-dimensionale ("3D volume rendering") [17, 35]. De exemplu, MPR (îndeosebi reformat în plane deviate) este mai precis în aprecierea diametrului anevrismului aortei, comparativ cu imaginile axiale, îndeosebi în regiunea aortei descendente unde lumenul dilatat, deseori, se află sub un unghi spre axul scanării. Trombii parietali și plăcile ateromatoase sunt de asemenea apreciate mai bine la MPR sagital, coronar și oblic, decât la imaginile axiale [18]. Reformarea în plane deviate foarte informativă când este suspectată disecția de aortă.

MIP - este o tehnică care eluminează voxelul de captare maximă a substanței de contrast, are o aplicare relativ limitată în evaluarea aortei, din cauza

vizualizării simultane a fluxului sanguin contrastat hiperdens și a plăcilor ateromatoase hiperdense, de aceea prin această metodă este imposibil de a evidenția separat lumenul aortal de calcifierile parietale. Alt dezavantaj al tehnicii MIP este imposibilitatea de a diferenția vasele suprapuse din cauza lipsei adâncimii spațiale ale imaginii. Este foarte utilă și tehnica "shaded-surface display 3D volume rendering" (Fig. 4-C) pentru aprecierea relațiilor spațiale ale anevrismului fals sau adevărat cu structurile anatomice adiacente, ceea ce este foarte important în planificarea intervenției cardiocirurgicale.

CTA a arătat o precizie înaltă în diagnosticarea anevrismului aortal și a rupturii de anevrism. Studiul F. Biancari et al. a raportat (sensibilitate de 98,3% (95% CI 90,9e99,6), specificitate de 94,9% (95% CI 83,1e 98,6), valoare predictivă pozitivă de 96,6% (95% CI 88,5e99,1), valoarea predictivă negativă 97,4% (95% CI 86,5e99,5)) la interpretarea datelor CTA la admitere, dar cu înregistrarea diagnosticelor fals-negative și fals-pozitive ale rupturii anevrismului aortei [23].

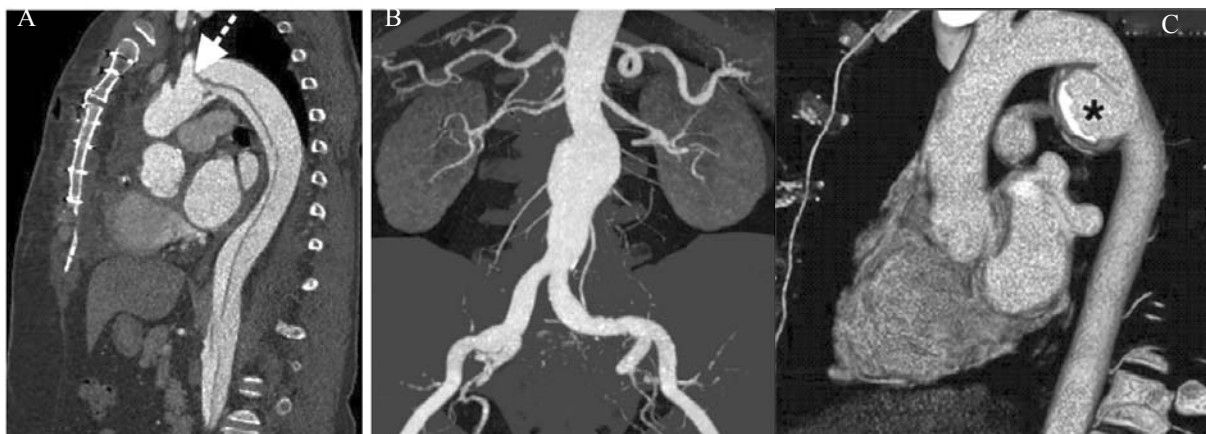


Fig. 4. Angiografie-CT. A- MPR (reformat multiplanar oblic prin centrul lumenului aortal) – disecția aortală Stanford tip A, indicatorul arată localizarea rupturii inițiale. B - MIP în proiecție coronară, anevrismul aortei abdominale. C - imagine 3-dimensională în plan sagital oblic. Anevrismul fals sacular al segmentului proximal aortei descendente (steluța)

Atât la CT, cât și la IRM caracteristica esențială pentru aprecierea anevrismului este diametrul maxim al aortei, forma și lungimea lui, implicarea ramurilor aortale; relația topografică cu structurile adiacente (cum ar fi bronșiile și esofagul); prezența trombilor parietali (îndeosebi dacă pacientul prezintă simptome de embolism periferic) [19]. Multi Detector CT este foarte util în detectarea calcifierilor aortale. Trebuie să fie analizate detaliat și structurile adiacente, cum ar fi arterele coronariene și fluxul sanguin arterial intercostal spre cordonul medular spinal la nivelul toracal inferior-lombar superior [20, 21]. Ambele investigații prin CT și IRM au arătat precizie excelentă pentru aprecierea acestor caracteristici [22]. CT este mai superior în evaluarea detaliată a trombilor. Trombii și plăcile ateromatoase, de obicei, sunt localizate la periferia lumenului, tomodensitometric sunt hipodense, cu localizare mediană de calcifierile parietale. Expansiunea grosimii a plăcilor mai mult decât 4 mm și ulcerarea mai mare de 2 mm, prezența trombilor mobili poartă un risc înalt pentru infarctul miocardic [24,25], fiind markerii pentru boala arterelor coronariene [26,27].

Imagistica prin Rezonanța Magnetică reprezintă un instrument performant pentru evaluarea patologiilor aortale. RM-angiografie cu administrarea agentului de contrast (RMA) a demonstrat precizia înaltă în aprecierea localizării, lungimei, diametrului anevrismului sau disecției și relațiile lor cu ramurile aortale [28-31]. În procesul de interpretare a imaginilor RM, este important să ținem minte că măsurările trebuie să fie efectuate pe imaginile primare neprelucrate, unde se evidențiază peretele vascular, pentru că MIP reprezintă datele numai lumenului, fapt ce duce la subaprecierea dimensiunilor anevrismului [32]. IRM vizualizează trombii parietali ca substanță cu semnal intermediar pe imaginile standard spin-echo T1- ponderate, nu evidențiază fiabil calcifierile peretelui aortal. Dezavantajul tehnicii este artefactul, care poate imita trombii intralumenali, produs de semnalul intralumenal de fluxul sanguin lent. Această problemă poate fi evitată prin combinarea secvențelor spin-echo cu gradient-recalled echo (GRE) în regim de cinema [39].

Recent, a fost introdusă „imagistica sângelui luminous” în timp real, în regim de cinema, care poartă diferite denumiri comerciale: balanced steady-state free precession (SSFP) imaging, true FISP (fast imaging with steady-state precession), FIESTA (fast imaging employing steady-state acquisition) [40]. Aceste protocoale oferă posibilitatea de a diferenția efecte de saturație de flux sanguin lent sau absent [41, 42]. Un alt avantaj al acestei tehnici este posibilitatea evaluării concomitente a valvei aortale la pacienții cu

anevrism al segmentului ascendent, fapt ce ne oferă informație extrem de importantă pentru planificarea tratamentului [32]. IRM oblică sagitală a aortei permite vizualizarea aortei pe întregul traiect, ce prezintă un avantaj performant pentru vizualizarea anevrismelor toracoabdominale [43]. Alt avantaj al IRM-ului este lipsa radiației ionizante pentru pacienții care au necesitatea de monitoring prin investigații multiple și posibilitatea efectuării la pacienții cu contraindicații la substanțe iodate de contrast [44].

Disecție

Odată cu apariția suspjecției clinice la disecția aortei, este necesară efectuarea investigației tomografice angiografice urgente. Angiografia cu precizie înaltă CT și IRM e destinată pentru confirmarea sau excluderea diagnosticului de disecție [45].

Din punct de vedere istoric, la începutul anilor 1990, IRM-ul a fost considerat metoda de elecție pentru diagnosticul de disecție aortică, cu o sensibilitate și specificitate raportată de 98% [46]. Avantajele majore ale IRM-ului includ lipsa de radiații ionizante și a agentului de contrast iodat, capacitatea de a evalua în același timp aorta integral, valva aortică, vasele mari, cordul, și spațiul pericardic. Când se suspectă disecția aortală, examinarea IRM, de obicei, se începe cu secvențe spin-echo de sânge negru cu vizualizarea deplasării intimei ca o structură liniară patologică. Lumenul adevărat prezintă lipsa de semnal, însă lumenul fals prezintă intensitatea de semnal mai caracteristic pentru flux turbulent [32].

La pacienții cu indicii vitali stabili, pot fi efectuate secvențe GRE pentru diferențierea fluxului lent cu trombul în lumenul fals. Protocoale FISP/FIESTA oferă o calitate diagnostică înaltă a imaginii, chiar în cazul în care reținerea respirației este sub nivelul optim [42].

Dezvoltarea recentă a MR-Angiografiei cu contrast a furnizat mai multe detalii în vizualizarea aortei și vaselor arcului aortal, în același timp, semnificativ s-a micșorat timpul investigației [31, 41]. Ultimele tehnologii oferă posibilitate de a efectua 3D MR Angiografie rapidă cu gadolinium, fără necesitate de ECG-sincronizare, și poate fi efectuată chiar la pacienții care se află în stare gravă. Este importantă evaluarea atât imaginilor native cât și MIP, deoarece imaginile MIP nu întotdeauna evidențiază deplasarea intimei [47].

Actualmente, avantajele de MDCT cuplate cu o mai mare accesibilitate și monitorizare ușoară a pacienților instabili, au diminuat rolul IRM. În prezent, rolul major al IRM-ului constă în monitorizarea pacienților tratați în mod conservator și în supravegherea postoperatorie [22]. Progresele recente în MDCT rezultă în timpul mai scurt de scanare, capacitatea mai

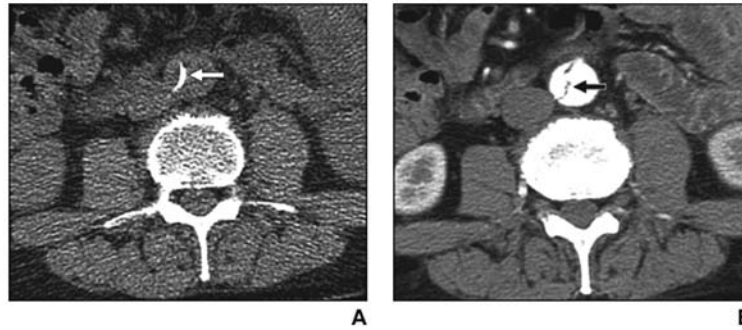


Fig. 5. A – CT nativă cu doză mică de radiații ionizante – deplasarea intimei calcificate (săgeata albă), disecție de tip B Stanford. B- CT după administrarea substanței de contrast – intima deplasată, care separă lumenul fals și adevărat (săgeata neagră)

mare de a monitoriza pacienții instabili în CT comparativ cu IRM, au dus la ascensiunea frecvenței de utilizarea acestei tehnici pentru evaluarea sindromului aortic acut suspectat și, în special, disecției aortei [48-50]. După Sommer și colegii săi [48], CT are o sensibilitate de 100% și specificitate pentru detectarea disecției aortale.

CT fără administrarea agentului de contrast uneori poate fi suficientă pentru stabilirea diagnosticului la pacienții cu insuficiența renală sau pentru monitorizarea repetată. CT nativă evidențiază intima deplasată, care se vizualizează, de obicei, cu convexitate spre lumenul fals, care înconjoară lumenul adevărat (Fig 5). Lumenul fals, de obicei, are fluxul sanguin mai lent, diametru mai mare și poate conține trombi [51]. Extinderea trombului în lumenul fals este un indicator a gradului de comunicare între lumenul adevărat și fals, cu mărirea în timpul lumenului fals, datorită ten-

siunii intramurale și afectării peretelui, ce majorează riscul formării anevrismului și a rupturii.

Diferențierea între lumenul fals și adevărat poate fi dificilă, mai ales, în cazurile când ambele se vizualizează de diametru și opacitate egală. Pentru tipul A de disecție mai caracteristică este localizarea lumenului fals pe peretele antero-lateral drept a aortei ascendente și extinderea distală într-o manieră spirală de-a lungul peretelui posterolateral stâng a aortei descendente. Zona liniară hipodensă poate fi observată în lumenul fals și reprezintă reziduri de disecție incompletă a mediei și este cunoscută ca aspect „pânză de păianjen” - un simptom imagistic specific pentru identificarea lumenului fals. Distincția precisă a lumenului fals și adevărat este extrem de importantă în cazul planificării terapiei endovasculare, deoarece endograful trebuie să fie poziționat în lumenul adevărat [52] și mai puțin importantă când se planifică

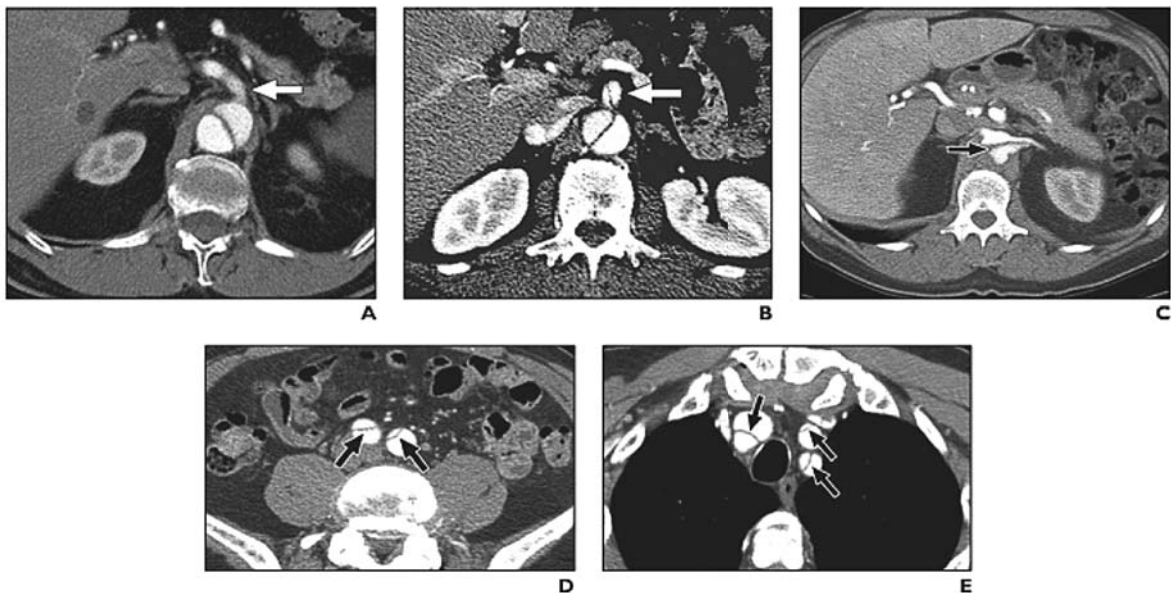


Fig. 6. Exemple de implicarea în disecție a diferitor ramuri aortale. Angiografie prin CT. A) Originea trunchiului celiac din lumenul fals (săgeata albă). B) Disecție Stanford tip B cu extindere la trunchiul celiac (săgeata albă). C) Disecție Stanford tip B cu extindere la artera renală pe stânga (săgeata neagră). D) Disecție Stanford tip B cu extindere la arterele iliace bilaterale (săgețile negre). E) Disecție Stanford tip A cu extindere la ramurile arcului aortal (săgețile negre)

o abordare deschisă chirurgicală. Ambele tactici de tratament necesită localizarea exactă a punctului de ruptură a intimei, pentru că în ambele abordări se efectuează ocluzia punctului de ruptură și trombozarea lumenului [53, 54]. Rolul major al CT constă în aprecierea exactă a gradului de disecție, inclusiv lungimea, diametrul aortei și lumenului adevărat și fals, implicarea ramurilor aortale în proces patologic și distanța de la punctul de ruptură al intimei până la ramurile vitale vasculare [55] (Fig 6).

După stabilirea diagnosticului de disecție aortică, secțiuni tomografice trebuie să fie evaluate la prezența complicațiilor: hemoragie pericardică și tamponadă, ruptura valvei aortice și insuficiență acută aortală, disecție arterelor coronariene sau originea a. coronariene din lumenul fals cu afectuarea perfuziei miocardice, disecție arterei carotide și accident vascular cerebral acut, disecție în ramurile aortale; ocluzie ramurei aortale cu infarct renal/ intestinal/ splenic, formarea anevrismului și hemotorax [55]. MPR joacă un rol complementar important în confirmarea diagnosticului și gradului de implicare a ramurilor aortale [18].

Dificultăți în achiziția imaginilor și interpretare investigațiilor la pacienții cu disecție aortală. Pentru interpretarea investigației de CTA este importantă aprecierea calității achiziției imaginilor, pentru că opacifierea insuficientă vasculară sau diferite artefacte pot împiedica vizualizarea deplasării intimei [56]. Așa-numitul „artefact de pulsație” reprezintă cauza cea mai frecventă a unei pseudodisecții [57], ce este cauzată de mișcarea pulsatilă a aortei ascendente în timpul ciclului cardiac - perioada cuprinsă între finala diastolei și finala sistolei. Partea dreaptă posterioară și stângă anterioară a aortei ascendente cel mai frecvent provoacă artefacte de pulsație [58]. Contrastarea densă a venei brachiocefalice din stânga sau venei cave superioare, clipurile mediastinale, și cateterile pot produce artefacte lineare în aortă, care pot simula disecția. Venele contrastate: stânga brachiocefalică, intercostală superioară sau pulmonară din stânga inferioară pot simula, de asemenea, un lumen fals contrastat. Contrastarea insuficientă vasculară poate să provoace diagnosticul fals-negativ de disecție. Aceste dificultăți pot fi evitate prin alegerea corectă a vitezei de injectare și volumului substanței de contrast administrate intravenos. În cazuri de calitate insuficientă a investigației, examinarea cu contrast trebuie să fie repetată, sau trebuie să fie efectuată MR Angiografie cu contrast [59].

Cu efectuarea achiziției multifazice, poate fi evaluată valva aortică și mitrală [60]. Dezavantajul major al acestui protocol este doza de radiație relativ ridicată [61]. De aceea, acest protocol ar trebui să fie utilizat doar atunci când există o indicație clinică pentru

vizualizarea aortei, a vaselor pulmonare și coronariene. Pe de altă parte, acest protocol permite evaluarea întregului torace și a mediastinului într-o singură scanare astfel pot fi evitate investigațiile suplimentare la pacienții cu durere toracică nespecifică.

Hematomul intramural. În evaluarea aortei prin CT, esențială pentru diagnosticul corect este achiziția nativă fără contrastare, unde se vizualizează îngroșarea hiperdensă a peretelui aortic de forma falciformă cu extindere longitudinală, nespiralată. Spre deosebire de disecție, lumenul aortic este rareori comprimat, și nu se determină deplasarea intimei. Peretele aortal îngroșat nu acumulează agent de contrast. Combinația investigației native CT cu angiografie este asociată cu o sensibilitate de 96% în detectarea hematomului intramural [33]. Ocazional, totuși, diferențierea hematomului intramural cu îngroșarea aterosclerotică a aortei, prezența trombului parietal, sau disecția trombozată, poate fi dificilă la CT. În aceste cazuri, IRM poate ajuta în rezolvarea problemei diagnosticului, în special, în aplicarea secvențelor dinamice gradient-ecou în regim de cinema [41, 42]. IRM-ul oferă adăugător informația despre vârsta hematomului pe baza caracterizării semnalului diferit produs de degradare a hemoglobinei. De exemplu, imaginea T1-ponderată spin-echo arată semnalul intensității intermediare (prezența oxyhemoglobinei) în fază acută și semnalul hiperintens (prezența methemoglobinei) în faza subacută [34].

Ulcer aortic penetrant. Pe secțiuni native CT fără contrastare, ulcer aortic penetrant se vizualizează ca un hematom intramural. Achiziția CT cu contrast în regim angiografic este metoda de elecție pentru diagnosticul de ulcer aortic penetrant [14, 15]. Ulcerația localizată, care penetrează intima aortală în profunzimea peretelui prezintă un semn specific, și de obicei, este localizată între treimea medie și distală a aortei descendente. Îngroșarea focalizată sau hiperdensitatea peretelui aortic adiacent determină hematomul intramural asociat. Un dezavantaj potențial al IRM-ului, în comparație cu CT-ul, este incapacitatea evidențierii calcificărilor intimei, care însoțesc frecvent ulcerul aortic penetrant.

Concluzie

CT-ul și IRM-ul sunt investigații de elecție pentru evaluarea patologiilor aortale, inclusiv a anevrismului aortic și a sindromului aortal acut. Deoarece aceste metode neinvazive oferă informație precisă în aprecierea dimensiunilor structurilor vasculare, vizualizarea pereților aortale și vizualizarea structurilor adiacente, sunt preferate ca metode primare de diagnosticare imagistică la pacienții cu patologii aortale suspectate sau cunoscute. O înțelegere a patofiziologiei și caracteristicilor imagistice a leziunilor aortale,

asociată cu o atenție maximă la efectuarea calitativă a investigației, este cheia de succes în diagnosticul precis și managementul ulterior al pacienților afectați.

Bibliografie

- [1] Suzuki T., Mehta R.H., Ince H., et al. Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: lessons from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *Circulation* 2003; 108[suppl 1]:II312–II317.
- [2] Diana Litmanovich, Alexander A. Bankier, Luce Cantin, Vassilios Raptopoulos, Phillip M. Boiselle. CT and MRI in Diseases of the Aorta. *AJR* 2009; 193:928–940.
- [3] R. Erbel, F. Alfonso, C. Boileau, O. Dirsch, B. Eber, A. Haverich, H. Rakowski, J. Struyven, K. Radegran, U. Sechtem, J. Taylor, Ch. Zollikofer. Internal reviewers: W. W. Klein, B. Mulder and L. A. Providencia. Diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations of the Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2001) 22, 1642–1681.
- [4] Scott R.A., Ashton H.A., Kay D.N. Abdominal aortic aneurysm in 4,237 screened patients: prevalence, development, and management over 6 years. *Br J Surg* 1991; 78:1122–1125.
- [5] Bickerstaff L.K., Pairolero P.C., Hollier L.H., et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery* 1982; 92:1103–1108.
- [6] Coady M.A., Rizzo J.A., Hammond G.L., et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:476–491; discussion 489–491.
- [7] Elefteriades J.A. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:S1877–S1880; discussion S1892–S1898.
- [8] Elefteriades J.A., Tranquilli M., Darr U., Cardon J., Zhu B.Q., Barrett P. Symptoms plus family history trump size in thoracic aortic aneurysm. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1098–1100.
- [9] Zarins C.K., Hill B.B., Wolf Y.G. Aneurysmal vascular disease. In: Townsend C.M., Beauchamp D.R., Evers M.B., Mattox K.L., Sabiston D.C., eds. *Sabiston textbook of surgery*. Philadelphia, PA: Saunders, 2001:1357–1372.
- [10] Levinson D.C., Edmaedes D.T., Griffith G.C. Dissecting aneurysm of the aorta; its clinical, electrocardiographic, and laboratory features; a report of 58 autopsied cases. *Circulation* 1950; 1:360–387.
- [11] Pretre R., Von Segesser L.K. Aortic dissection. *Lancet* 1997; 349:1461–1464.
- [12] Stanson A.W., Kazmier F.J., Hollier L.H., et al. Penetrating atherosclerotic ulcers of the thoracic aorta natural history and clinicopathologic correlations. *Ann Vasc Surg* 1986; 1:15–23.
- [13] Cho K.R., Stanson A.W., Potter D.D., Cherry K.J., Schaff H.V., Sundt T.M. 3rd. Penetrating atherosclerotic ulcer of the descending thoracic aorta and arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1393–1399; discussion 1399–1401.
- [14] Coady M.A., Rizzo J.A., Elefteriades J.A. Pathologic variants of thoracic aortic dissections: penetrating atherosclerotic ulcers and intramural hematomas. *Cardiol Clin* 1999; 17:637–657.
- [15] Kazerooni E.A., Bree R.L., Williams D.M. Penetrating atherosclerotic ulcers of the descending thoracic aorta: evaluation with CT and distinction from aortic dissection. *Radiology* 1992; 183:759–765.
- [16] Harris J.A., Bis K.G., Glover J.L., Bendick P.J., Shetty A., Brown O.W. Penetrating atherosclerotic ulcers of the aorta. *J Vasc Surg* 1994; 19:90–98; discussion 98–99.
- [17] Saini S.R., Rubin G.D., Kalra M.K., eds. *MDCT: a practical approach*. Milan, Italy: Springererlag Italia, 2006:111–121.
- [18] Rubin G.D. Helical C.T angiography of the thoracic aorta. *J Thorac Imaging* 1997; 12:128–149
- [19] Quint L.E., Francis I.R., Williams D.M., et al. Evaluation of thoracic aortic disease with the use of helical CT and multiplanar reconstructions: comparison with surgical findings. *Radiology* 1996; 201:37–41.
- [20] Litmanovich D., Zamboni G.A., Hauser T.H., Lin P.J., Clouse M.E., Raptopoulos V. ECG-gated chest CT angiography with 64-MDCT and tri-phasic IV contrast administration regimen in patients with acute non-specific chest pain. *Eur Radiol* 2008; 18:308–317.
- [21] Yoshioka K., Niinuma H., Ehara S., Nakajima T., Nakamura M., Kawazoe K. MR angiography and CT angiography of the artery of Adamkiewicz: state of the art. *RadioGraphics* 2006; 26 [suppl 1]:S63–S73.
- [22] Hartnell G.G. Imaging of aortic aneurysms and dissection: CT and MRI. *J Thorac Imaging* 2001; 16:35–46.
- [23] F. Biancari a,*, R. Paone a, M. Venermo b, V. D'Andrea a, J. Perälä. Diagnostic Accuracy of Computed Tomography in Patients with Suspected Abdominal Aortic Aneurysm Rupture. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* Volume 45 Issue 3 March/2013.
- [24] Saini S.R., Rubin G.D., Kalra M.K., eds. *MDCT: a practical approach*. Milan, Italy: Springer-Verlag Italia, 2006:111–121.
- [25] Jones E.F., Kalman J.M., Calafore P., Tonkin A.M., Donnan GA. Proximal aortic atheroma: an independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995; 26:218–224.
- [26] Fazio G.P., Redberg R.F., Winslow T., Schiller N.B. Transesophageal echocardiographically detected atherosclerotic aortic plaque is a marker for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 144–150.
- [27] Witteman J.C., Kannel W.B., Wolf P.A., et al. Aortic calcified plaques and cardiovascular disease (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1990; 66: 1060–1064.
- [28] Krinsky G., Rofsky N., Flyer M., et al. Gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography of acquired arch vessel disease. *AJR* 1996; 167:981–987.
- [29] Krinsky G.A., Rofsky N.M., DeCorato D.R., et al. Thoracic aorta: comparison of gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography with conventional MR imaging. *Radiology* 1997; 202: 183–193.
- [30] Neimatallah M.A., Ho V.B., Dong Q., et al. Gadolinium-enhanced 3D magnetic resonance angiography of the thoracic vessels. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10:758–770.

- [31] Russo V., Renzulli M., Buttazzi K., Fattori R. Acquired diseases of the thoracic aorta: role of MRI and MRA. *Eur Radiol* 2006; 16:852–865.
- [32] Sakamoto I., Sueyoshi E., Uetani M. MR imaging of the aorta. *Radiol Clin North Am* 2007; 5:485–497, viii.
- [33] Boiselle P.M., White C.S. New techniques in cardiothoracic imaging. New York, NY: Informa HealthCare, 2007:105–126.
- [34] Bengtsson H., Bergqvist D., Sternby N.H. Increasing prevalence of abdominal aortic aneurysms: a necropsy study. *Eur J Surg* 1992; 158:19–23.
- [35] Iezzi R., Santoro M., Dattesi R. et al Multi-detector CT angiographic imaging in the follow-up of patients after endovascular abdominal aortic aneurysm repair (EVAR). *Insights Imaging* 3 (2012):313–321.
- [36] Kodolitsch Y., Nienaber C.A., Dieckmann, C., et al. Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome. *Am J Med* 2004; 116:73.
- [37] Eric M. Isselbacher. Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms."Circulation" -Journal of the American Heart Association. 2005, 111:816-828.
- [38] Hartnell G.G., Wakeley C.J., Tottle A., Papouchado M., Wilde R.P. Limitations of chest radiography in discriminating between aortic dissection and myocardial infarction: implications for thrombolysis. *J Thorac Imaging* 1993; 8: 152–5.
- [39] Moll F.L., Powell J.T., Fraedrich G., Verzini F., Haulon S., Waltham M., et al, European Society for Vascular Surgery. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41(Suppl. 1):S1e58.
- [40] Naidich D.P., Webb W.R., Müller N.L., Vlahos I., Krinsky G.A., eds. Computed tomography and magnetic resonance of the thorax, 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:87–216.
- [41] Pereles FS, McCarthy RM, Baskaran V, et al. Thoracic aortic dissection and aneurysm: evaluation with nonenhanced true FISP MR angiography in less than 4 minutes. *Radiology* 2002; 223:270–274.
- [42] Lohan D.G., Krishnam M., Saleh R., Tomasian A., Finn J.P. MR imaging of the thoracic aorta. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008; 16:213–234, viii.
- [43] Dinsmore R.E., Liberthson R.R., Wismer G.L., et al. Magnetic resonance imaging of thoracic aortic aneurysms: comparison with other imaging methods. *AJR* 1986; 146:309–314.
- [44] Kawamoto S, Bluemke DA, Traill TA, Zerhouni EA. Thoracoabdominal aorta in Marfan syndrome: MR imaging findings of progression of vasculopathy after surgical repair. *Radiology* 1997; 203:727–732.
- [45] Shiga T., Wajima Z., Apfel C.C., Inoue T., Ohe Y. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006; 166:1350–1356.
- [46] Nienaber C.A., von Kodolitsch Y, Nicolas V, et al. The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. *N Engl J Med* 1993; 328:1–9.
- [47] Bogaert J., Meyns B., Rademakers F.E., et al. Follow-up of aortic dissection: contribution of MR angiography for evaluation of the abdominal aorta and its branches. *Eur Radiol* 1997; 7:695–702.
- [48] Sommer T., Fehske W., Holzknicht N., et al. Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging. *Radiology* 1996; 199:347–352.
- [49] Kaji S., Nishigami K., Akasaka T., et al. Prediction of progression or regression of type A aortic intramural hematoma by computed tomography. *Circulation* 1999; 100[19 suppl]:II281–II286.
- [50] Kaji S., Akasaka T., Horibata Y., et al. Long-term prognosis of patients with type A aortic intramural hematoma. *Circulation* 2002; 106[12 suppl 1]:I248–I252.
- [51] LePage M.A., Quint L.E., Sonnad S.S., Deeb G.M., Williams DM. Aortic dissection: CT features that distinguish true lumen from false lumen. *AJR* 2001; 177:207–211.
- [52] Garzon G., Fernandez-Velilla M., Marti M., Acitores I., Ybanez F., Riera L. Endovascular stentgraft treatment of thoracic aortic disease. *RadioGraphics* 2005; 25[suppl 1]:S229–S244.
- [53] Kouchoukos N.T., Dougenis D. Surgery of the thoracic aorta. *N Engl J Med* 1997; 336:1876–1888.
- [54] Nienaber C.A., Fattori R., Lund G., et al. Nonsurgical reconstruction of thoracic aortic dissection by stentgraft placement. *N Engl J Med* 1999; 340: 1539–1545.
- [55] Garzon G., Fernandez-Velilla M., Marti M., Acitores I., Ybanez F., Riera L. Endovascular stentgraft treatment of thoracic aortic disease. *RadioGraphics* 2005; 25 [suppl 1]:S229–S244.
- [56] Batra P., Bigoni B., Manning J., et al. Pitfalls in the diagnosis of thoracic aortic dissection at CT angiography. *RadioGraphics* 2000; 20:309–320.
- [57] Posniak H.V., Olson M.C., Demos T.C. Aortic motion artifact simulating dissection on CT scans: elimination with reconstructive segmented images. *AJR* 1993; 161:557–558.
- [58] Loubeyre P, Angelie E, Grozel F, Abidi H, Minh VA. Spiral CT artifact that simulates aortic dissection: image reconstruction with use of 180 degrees and 360 degrees linear-interpolation algorithms. *Radiology* 1997; 205:153–157.
- [59] Webb W.R., Higgins C.B. Thoracic imaging, pulmonary and cardiovascular radiology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 642–654.
- [60] Willmann JK, Weishaupt D, Lachat M, et al. Electrocardiographically gated multi-detector row CT for assessment of valvular morphology and calcification in aortic stenosis. *Radiology* 2002; 225: 120–128.
- [61] Johnson T.R., Nikolaou K., Wintersperger B.J., et al. ECG-gated 64-MDCT angiography in the differential diagnosis of acute chest pain. *AJR* 2007; 188:76–82.
- [62] Kim-Nhien Vu., Y. Kaitoukov, F. Morin-Roy, C. Kauffmann, M.F. Giroux, É. Thérasse, G. Soulez, An Tang. Rupture signs on computed tomography, treatment, and outcome of abdominal aortic aneurysms. *Insights Imaging* 2014; 5:281–293.

ICTUSUL MIGRENOS – VIZIUNI MODERNE

Violeta Maticiu – medic neurolog,

IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

violetamaticiu@yahoo.com tel. 079614921

Rezumat

Cercetările ultimilor ani au constatat cert, că migrena prezintă un factor de risc confirmat pentru un accident cerebro-vascular. Această ipoteză a fost confirmată printr-o multitudine de cercetări bazate pe investigații contemporane (PET, IRM-BOLD, fMRI, angiografie, arteriografia, determinarea substanțelor vasoconstrictoare, factorului von Willebrand). Au fost aduse argumente suficiente care demonstrează impactul migrenei (din cauza proceselor patofiziologice dezvoltate în timpul cefaleei) în apariția ictusului migrenos. Fiecare dintre mecanismele în perioada ictală, au o mare probabilitate de a dezvolta o ischemie cerebrală. Rămâne de elucidat ponderea fiecărui factor de risc, care este disponibilitatea patofiziologică a migrenei la subiectul concret și cine dintre pacienții cu migrenă va declanșa unul sau celalalt factor de risc. Aceasta este foarte important pentru o vigilență sporită în vederea prevenției unui ictus migrenos.

Summary. Migrainous infarction – modern insights

Research in recent years has certainly stated that migraine is a confirmed risk factor for a cerebrovascular accident. This hypothesis was confirmed by a variety of research based on contemporary investigations (PET, IMR-BOLD, fMRI, angiography, arteriography, determination of vasoconstrictor substances, von Willebrand factor). There have been given sufficient arguments which demonstrate the impact of migraine (due to pathophysiological processes developed during headache) in the occurrence of a migraine ictus. Each mechanism in ictal period has a high probability of developing cerebral ischemia. It remains to be elucidated the share of each risk factor; what is the pathophysiological availability on a specific subject and who of the patients with migraine will initiate one or another risk factor. This is very important for an increased vigilance in the prevention of a stroke migraine.

Резюме. Мигренозный инсульт – современные взгляды

Исследования последних лет безусловно подтвердили что мигрень является фактор риска для инсульта. Эта гипотеза была подтверждена с помощью различных исследований на основе современных исследований (ПЭТ, BOLD-MPT, фМРТ, МРТ, ангиография, артериографии, определение сосудосуживающих веществ, фактор Виллебранда, ЭЭГ). Были приведены достаточно аргументов, которые демонстрируют влияние мигрени (из-за патофизиологических процессов, возникающих во время головной боли) в развитии мигренозного инсульта. Каждый из механизмов развивающийся в иктальный период имеют высокую вероятность развития ишемии головного мозга. Предстоит еще выяснить доля каждого фактора риска, наличие патофизиологических механизмов мигрени у конкретного пациента, которые будут инициировать тот или иной фактор риска. Это очень важно для того чтобы проявлять бдительность в предотвращение мигренозного инсульта.

Introducere

Charcot a fost, probabil, primul care a recunoscut că migrena ar putea provoca un accident vascular cerebral când a scris că „oricare dintre simptomele care apar în timpul „migrenei oftalmice” pot deveni permanente” [1, 2].

Rezidentul lui, Fere a raportat un caz de „migrenă oftalmică cu atacuri repetate, urmate de moarte la un om în vârstă de 53 ani, care a avut atacuri de migrenă cu aură oftalmologică și disfazie încă din copilărie și care a murit după 2 luni cu dureri de cap pe stânga, tulburări vizuale și hemiplegie (nespecificată). Cazul acesta este de obicei menționat ca primul caz de accident vascular cerebral migrenos letal, dar în absența necropsiei, cauza exactă a morții a rămas necunoscută [3].

Înainte de prima Clasificare Internațională a Tulburărilor Cefalalgice (1998), multe cazuri de „infarct migrenos” au fost raportate, inclusiv tulbu-

rări diverse cum ar fi „accidente vasculare cerebrale care apar la migrenosi”, „accident vascular cerebral cu caracter migrenos”, „accident vascular cerebral cu dureri de cap” și chiar „deficit neurologic de durată, fără accident vascular cerebral” [2].

Aspecte epidemiologice

Migrena este o tulburare neurovasculară a creierului, care este estimată că afectează 13% din populația adultă, dintre ei 20% și 40% se confruntă cu migrenă cu aură (MA) [4].

Migrena, în special cea cu aură (MA), se consideră un factor de risc vascular asociat cu o probabilitate dublă de accident vascular cerebral ischemic, în special la femeile tinere, fără alți factori de risc tradiționali [5].

Studiile contemporane au arătat incidența ictusului migrenos, care din numărul total de accidente cerebrovasculare (AVC) poate constitui cca 0,8% în toate categoriile de vârstă [6] și până la 10-14% a

accidentelor ischemice cerebrale la pacienții sub 45 ani [7].

Ictusul migrenos- criterii de diagnostic (IM)

Criterii de diagnostic al IM (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version).

A) Atacul prezent la un pacient cu migrenă cu aură este tipic, (*identic crizelor precedente*) cu excepția că unul sau mai multe simptome ale aurei persistă mai mult de 60 min.

B) Neuroimagingistica demonstrează infarctul ischemic într-o zonă relevantă.

C) Nu este atribuită altor maladii [8].

Mecanismele care pot induce un proces ischemic cerebral

Din multitudinea de cercetări care au fost efectuate, pentru stabilirea acelor procese ce au loc în timpul cefaleei migrenoase, s-au identificat următoarele mecanisme, care au o importanță clinică: **vasospasmul, hipercoagulabilitatea și depresia corticală răspândită** [9].

Vasospasmul

În debutul atacului de migrenă vasospasmul este considerat a fi mecanismul principal de aură migrenoasă. Acest mecanism este un presupus efect al eliberării în perioada acută ale substanțelor vasoconstrictoare puternice cum ar fi endotelina și serotonina, însă acest fenomen poate fi și ca o consecință a utilizării de către pacient a medicamentelor vasoconstrictoare așa ca triptanele, ergotriptanele [10]. Se presupune, că substanțele vasoconstrictoare eliberate ictal în circulația sistemică ar putea provoca, de asemenea, spasm coronarian, reprezentând asociere între angina pectorală și migrenă [11].

Hipercoagulabilitatea

Când se produce o hipoxie, peptidul asociat genei calcitoninei (CGRP) (eliberat de terminațiile trigeminale în timpul migrenei), induc eliberarea de factorul activator plachetar (PAF) de către celulele endoteliale cerebrale, trombocite și mastocite care, la rândul său, au ca țintă neuronii, celulele microgliale și gliale, celulele endoteliale, monocite și macrofagii. Acest proces fiind implicat în ischemia neuronală și apoptoză [12].

Un inductor puternic al activării și agregării trombocitare, PAF generează, de asemenea, eliberarea factorului von Willebrand (FVW), o glicoproteină derivată din endoteliu, care afectează trombocite. Factor von Willebrand, activează indirect trombocitele prin intermediul receptorilor IIb/IIIa fapt crucial în fixarea fibrinogenului, ceea ce duce la hemostază primară [13].

Studiile clinice au confirmat aceste ipoteze, demonstrând că la pacienți în timpul crizelor de Mg, se constată concentrații crescute ale agregării plache-

tare, niveluri crescute de PAF și de FVW comparativ cu măsurările interictale [12, 14].

Se presupune, că tromboza este potențată de vasospasm în timpul atacului de migrenă [9].

Alte studii arată că atacurile de migrenă cu aură, au fost asociate cu trombocitoză și cu policitemia vera (PCV), ambele afecțiuni asociate cu risc crescut de afectări ischemice [15, 16].

Se consideră că contraceptivele orale măresc concentrația de fibrinogen [17], proteină care leagă trombocitele activate și, prin urmare, pot duce la o interacțiune de risc la pacienții suferinzi de migrenă ce le folosesc. Contraceptivele orale cresc atât probabilitatea de migrenă [18], cât și riscul de accident vascular cerebral ischemic la persoanele cu migrenă [19].

Depresia corticală răspândită

Durerea în cadrul unui atac de migrenă a fost atribuită dilatării vasculare, inflamației perivascularare și activării cailor nociceptive [20]. Nervul trigemen joacă un rol cheie (în apariția cefaleei), care provine din trunchiul cerebral și inervează „sistemul vascular”, deși natura exactă a conexiunii între aură și durere rămâne evazivă. Migrenă cu aură, odată atribuită vasospasmului intracranian, este acum în general acceptată ca o consecință a depresiei corticale răspândite (DCR) descrisă și publicate pentru prima dată în 1944 de Leão [21]. El a efectuat cercetări în domeniul „epilepsiei experimentale” pe cortexul cerebral.

Leão a studiat activitatea electrică a unui creier de iepure aflat sub anestezie generală. După stimularea electrică a creierului (pentru cercetarea activității electrice a creierului) rezultatele obținute au fost neașteptate și contradictorii. S-a observat, că activitatea electrică a creierului în zona cea mai apropiată plasării electrozilor, nu a crescut, dar a încetat aproape în întregime. Răspunsul s-a constatat a fi o reducere a activității electrice, marcată, de durată, care apare pentru prima dată în regiunea în care a fost stimulat creierul, apoi se extinde de la această regiune în toate direcțiile, care implică succesiv mai multe și mai îndepărtate părți ale cortexului cerebral. Recuperarea durează de obicei, 5-10 minute. S-a presupus, că anume procesul de DCR ar putea fi legat de migrenă cu aură, provocând lent scotoame și simptome senzoriale ale migrenei cu aură [22].

Într-o a doua lucrare Leão a descris un val de dilatare marcată a vaselor, care traversează ambele emisfere cerebrale [21].

Depresia corticală răspândită este un val de depolarizare de scurtă durată ce traversează creierul cu o viteză de 3- 5 mm/min. Scurta fază de excitație neuronală și a rețelei astrogliale este urmată

imediat de depresie celulară. Acest proces induce o „scurgere” de aminoacizi din celulele nervoase, îmbunătățește metabolismul energetic și modificări ale genelor, factorilor de creștere, neurotransmițătorilor, neuromodulatorilor și ai mediatorilor inflamatori. CSD, de asemenea, generează schimbări microvasculare, care sunt marcate de o scurtă hiperemie corticală răspândită, urmată de o durată mai lungă oligemie corticală răspândită [9].

Relația dintre DCR și migrenă pentru prima dată a fost studiată în anii 1980, când oligemia răspândită a fost observată în timpul migrenei cu aură. Olesen et al. [23] a propus acest mecanism de migrenă, când măsurarea fluxului sanguin cerebral regional în timpul aurei de migrenă, a demonstrat o hiperemie inițială urmată de o oligemie răspândită. El a studiat aproximativ 250 de pacienți supuși arteriografiei carotidiene, utilizând un cateter plasat în arteria carotidă, prin tehnica Seldinger și angiografia cerebrală. Lucrarea lui Olesen și colaboratorii, cu privire la fluxul sanguin cerebral regional la pacienții cu migrenă cu aură și investigațiile lor de cercetare ale rCBF și CSD, au avut un impact important asupra conceptului „migrena ca o boală de creier” [23].

Lauritzen et al., în 1982 folosind autoradiografie cantitativă, au investigat fluxul sanguin cerebral regional (rCBF) la șobolani în timpul și în urma DCR. Fluxul sanguin cortical a crescut cu 218% în timpul valului CSD, dar, mai important, a scăzut la 15% - 27% după hiperemie pentru mai mult de 1 oră după DCR. Schimbările în fluxul de sânge s-au limitat în mare parte la cortexul cerebral. Aceasta a fost prima dată când oligemia a fost observată în legătură cu DCR și autorii au presupus că „oligemia răspândită de migrenă cu aură poate fi un fenomen fiziologic legat de constatare de oligemie după DCR [24].

În 2001 Hadjikhani et al., investigat de 3 pacienți în timpul aurei vizuale folosind imagistica prin rezonanța magnetică funcțională (fMRI). În perioada de aură provocată de exerciții, au arătat o creștere focal în semnal BOLD (probabil reflectă vasodilatație), dezvoltat în cadrul cortexul extrastriate și această schimbare în semnalul BOLD a progresat lent (3 mm / minut). Apoi semnalul BOLD diminuat (posibil vasoconstricție reflectând). Acest lucru a indicat că un eveniment electrofiziologic precum CSD generat aura în cortexul vizual [25].

Într-un studiu recent de imagistică prin PET (Positron emission tomography) în timpul de atacuri de migrenă spontană, fără aură investigate în termen de 4 ore de la debut, a fost observată o hipoperfuzie occipitală bilaterală. Această constatare a pus la îndoială separarea migrenei cu și fără aură orientându-se după aspectele fiziopatologice [26]. Modificările cor-

textului cerebral în semnal BOLD (*Blood oxygen level dependent* - imagerie indirectă a extracției de oxigen) au fost interpretate în primul rând, ca o creștere a fluxului sanguin cu durata de câteva minute, urmată de o scădere de durată mai mare a fluxului sanguin care a scăzut sub valorile inițiale. Autorii au concluzionat că această succesiune de evenimente este similară cu ceea ce se observă în timpul depresiei corticale răspândite și documentate în mod repetat în cortex la pisici și la rozătoare [26].

Concluzii:

1. Pe parcursul anilor, datorită metodelor performante de examinare, s-au efectuat cercetări fundamentale în patogeneza migrenei și în special a cefaleei de tip migrenos.
2. Cercetătorii, au demonstrat că aura migrenoasă, datorită procesului de oligemie care sta la baza ei, poate provoca un ictus ischemic migrenos.
3. Recentele cercetări bazate pe imagistica contemporană au confirmat că pacienții cu migrenă au un creier „compromis”.
4. Ictusul migrenos prezintă o entitate clinică relativ nouă, care cere o vigilență din partea specialiștilor, în vederea stabilirii acestui diagnostic și aprecierea tratamentului specific.

Bibliografie

1. Fere C. Contribution à l'étude de la migraine ophthalmique. Rev Med. 1881;1:625-49.
2. Bousser M.G., Welch K. Relation between migraine and stroke. Lancet Neurol 2005;4:533-42.
3. Fere C. Note sur un cas de migraine ophthalmique à accès répétés suivis de mort. Rev Med (Paris). 1883;3:194-201.
4. 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(5):343-9.
5. Schurks 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;339:b3914.
6. Bono G., Minonzio G., Mauri M., Clerici A.M. Complications of migraine: migrainous infarction. Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993). 2006;28(3-4):233-42.
7. Arboix A., Massons J., Garcia-Eroles L., Oliveres M., Balcells M., Targa C. Migrainous cerebral infarction in the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. Cephalalgia. 2003;23(5):389-94.
8. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.
9. Tietjen G.E. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications. Cephalalgia. 2007;27:981-7.
10. Meschia J.F., Malkoff M.D., Biller J. Reversible segmental cerebral arterial vasospasm and cerebral infarc-

tion: possible association with excessive use of sumatriptan and Midrin. Arch Neurol. 1998;55(5):712-4.

11. Rose K.M., Carson A.P., Sanford C.P., Stang P.E., Brown C.A., Folsom A.R., et al. Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease. Neurology. 2004;63(12):2233-9.

12. Sarchielli P., Alberti A., Coppola F., Baldi A., Gallai B., Floridi A., et al. Platelet-activating factor (PAF) in internal jugular venous blood of migraine without aura patients assessed during migraine attacks. Cephalalgia. 2004;24(8):623-30.

13. 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. Annals of biomedical engineering. 1995;23(6):787-93.

14. G.E. T. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications. Cephalalgia. 2007;27:981-7.

15. Michiels J.J., Berneman Z., Schroyens W., Koudstaal P.J., Lindemans J., Neumann H.A., et al. 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;17(8):528-44.

16. Matijevic N., Wu K.K. Hypercoagulable states and strokes. Current atherosclerosis reports. 2006;8(4):324-9.

17. Conard J., Samama M.M. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and haemostasis. Cephalalgia. 2000;20(3):175-82.

18. Whitty C.W., Hockaday J.M., Whitty M.M. The effect of oral contraceptives on migraine. Lancet. 1966;1(7442):856-9.

19. Chang C.L., Donaghy M., Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Bmj. 1999;318(7175):13-8.

20. Moskowitz M. Pathophysiology of Headache—Past and Present. Headache. 2007;47 [Suppl 1]:S58-S63.

21. Leão A., P., P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. Journal of neurophysiology. 1944;7:359-90.

22. Leão A. A., P. Pial circulation and spreading depression of activity in cerebral cortex. Journal of neurophysiology. 1944;7:391-6.

23. Olesen J., Larsen B., Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. Ann Neurol. 1981;9(4):344-52.

24. Lauritzen M., Jorgensen M.B., Diemer N.H., Gjedde A., Hansen A.J. Persistent oligemia of rat cerebral cortex in the wake of spreading depression. Ann Neurol. 1982;12(5):469-74.

25. Hadjikhani N., Sanchez Del Rio M., Wu O., Schwartz D., Bakker D., Fischl B., et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2001;98(8):4687-92.

26. Denuelle M., Fabre N., Payoux P., Chollet F., Gerard G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. Headache. 2007;47(10):1418-26.

UN CAZ DE CHISTADENOCARCINOM MUCINOS GIGANTIC ABDOMINAL

Alexandru Babin – conf. univ., dr. în med., USMF „Nicolae Testemițanu”,

Victor Curca – conf. univ., dr. în med., USMF „Nicolae Testemițanu”,

Ion Garștea – medic patomorfolog, SCM 1,

Ala Cerbadji – șef-sectie patomorfologie, SCM 1,

Corespondența: alexababin@rambler.ru; tel: 069046467

Rezumat

Neoplasmele chistice mucinoase ale pancreasului sunt tumori primare rar întâlnite. Neoplasmele chistice mucinoase de pancreas afectează de obicei femeile de vârstă mijlocie și apar în corpul și coada pancreasului. Diagnosticul necesită combinarea examenului Ecografic abdominal, tomografiei computerizate cu examenul macroscopic și histologic.

Cuvinte-cheie: pancreas, abdomen, neoplasm chistic mucinos

Summary: Mucinous cystadenocarcinoma giant event of abdominal

Mucinous cystic neoplasms of the pancreas are rare primary tumors encountered. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas usually affects middle-aged women and occur in the body and tail of the pancreas. Diagnosis requires a combination Eco-graphic examination, abdominal computed tomography, macroscopic and histological exam.

Key words: the pancreas, abdomine, mucinous cystic neoplasms

Резюме: Случай гигантской муцинозной абдоминальной кистаденокарциномы

Муцинозные кистозные новообразования поджелудочной железы являются редкими первичными

опухолями. Кистаденокарциномы поджелудочной железы обычно поражает женщин среднего возраста и возникают в теле и хвосте поджелудочной железы. Диагностика требует сочетания абдоминального ультразвукового исследования, компьютерной томографии, *MRCP*, лапароскопии, макроскопического и гистологического анализа.

Ключевые слова: поджелудочная железа, брюшная полость, муцинозная кистозная опухоль

Introducere

Neoplasmele glandulare sunt un grup de tumori care derivă din țesutul glandular. Conform clasificării ICD-O 8010-8589 din tumorile glandulare fac parte adenomul/adenocarcinomul (8140-8429) cu localizare diferită, tumoarea chistică, mucinoasă, seroasă (8440-8499) ș.a. Actualmente, conform clasificării internaționale ICD-10 entitățile nozologice au punct de reper evidențierea organului afectat. Astfel, tumorile organelor abdominale sunt înregistrate cu C15–C26, dintre care tumorile pancreasului sunt: 1. tumorile exocrine (adenocarcinoma), carcinoma; 2. adenoma microcistică seroasă (*SCN - Serous cystic neoplasms*), neoplasmul intraductal papilar mucos (*IPMN - intraductal papillary mucinous neoplasms*), neoplasmul chistic mucinos (*MCN - Mucinous cystic neoplasm*) și neoplasmul pseudopapilar solid; 3. Pancreatoblastoma.

Tumorile mucinoase sunt neoplasmele care generează din celulele ce produc mucin, care câpтуșesc organele interne. Există mai multe tipuri de tumori care produc mucus. Ele pot fi localizate în anumite organe interne. Aceste tumori pot fi benigne și maligne. Tumorile benigne, de obicei, nu invadă țesutul normal sau se extind în alte zone ale corpului. De obicei, pentru un pacient cu un astfel de diagnostic, speranța de supraviețuire poate fi de până la 10 ani, în cazul în care invazia este absentă [5]. Tumorile mucinoase ale pancreasului sunt mai des benigne, formatoare de chisturi neoplazice cu stroma de tip ovarian. De obicei solitar, mărimea lor variază între 5 și 35 cm, cu o capsulă groasă, fibroasă, netedă și fără comunicare cu sistemul ductal [7, 12, 19].

Neoplasmele chistice mucinoase ale pancreasului se întâlnesc mai frecvent la femei în raport de 20:1 (sex feminin - masculin) și o vârstă medie la diagnostic de între 40 și 50 de ani [9]. Localizarea neoplasmului este în corpul și coada pancreasului la 95% -98% din cazuri. Pe când în capul pancreatic, mai frecvent este constatat chistadenocarcinoma mucinoasă [13].

Diagnosticul diferențial preoperator al *MCN* include alte leziuni neoplazice chistice: chistadenoma/chistadenocarcinoma seroasă, neoplasmul intraductal mucinos papilar și leziunile chistice non-neoplazice (pseudochisturi pancreatice). Nu există nici un test singur, dar diagnosticul preoperator depinde de combinarea rezultatelor examenului clinic cu markerii tumoralii, tomografia computerizată abdominală, RMN

(rezonanța magnetică nucleară), PET (tomografie cu emisie de pozitroni), USG (Eco-grafia) și examinarea conținutului chistic. Valorile crescute ale CEA și CA 19-9 arată o valoare predictivă pozitivă pentru malignitatea chistului pancreatic [1, 4]. Terapia chirurgicală este indicată pentru toate tipurile de tumori care produc mucus.

Va prezentăm un pacient cu chistadenocarcinom mucinos gigantic abdominal, în discuție cu referirea la literatura de specialitate.

Caz clinic

Bolnava de sex feminin, 55 ani, se internează în mod planic în secția de chirurgie aseptice pe data de 25.XI.2013, cu acuze la prezența unei formațiuni de volum în regiunea mezogastrică pe dreapta. Alte acuze nu prezintă. Din *anamnesis morbi* se consideră bolnavă timp de o lună, când a determinat de sine stă-tător prezența acestei formațiuni.

Rolul ecografiei transabdominale este considerat modest pentru diagnosticul precoce în cazul formațiunilor de volum, datorită sensibilității și specificității mici comparativ cu *CT* convențional. Chiar în condițiile utilizării unor sisteme ecografice performante metoda este înalt dependentă de operator, cu sensibilitate de maxim 90% în articolele recente [6, 11]. Deși, acestea ecografia transabdominală rămâne explorarea de elecție imediat după evaluarea clinică, datorită accesibilității mari, costului redus și rezoluției suficiente pentru vizualizarea organelor abdominale, ficatului, căilor biliare extrahepatice.

Pacienta a fost examinată la ecografia transabdominală pe 31.X.2013. La examinarea ecografică la pacienta dată (lobul drept al ficatului 14,63 cm; lobul stâng 4,93 cm; *v. portae* 0,94 cm) au fost descrise formațiunile de volum *anecogene* în segmentul *S₇* și *S₈* a lobului drept a ficatului, cu structura rotundă 7,40 x 9,40 cm cu capsulă hiperecogenă, neuniformă egală cu 2,5 mm și aceeași formațiune *anecogenă* (filială), diametrul 2,30 cm cu conținut econeomogen (predominant hiperecogenă) – „*chist parazită a lobului drept al ficatului*”.

Tomografia computerizată (*CT HR spiral*) este considerată actual modalitatea de elecție pentru diagnosticul și evaluarea inițială a pacienților cu suspiciune clinică și ecografică de proces de volum (*ex cancer pancreatic*) sensibilitatea *CT HR spiral* este 70-80%, net superioară ecografiei transabdominale și *CT* convențional cu sensibilitatea sub 50-75% [10].

Pacienta a fost supusă pe 04.XI.2013 examinării CT 64-slice a abdomenului cu contrast (100 ml Iopamiro 370). Tomografia computerizată spirală cu substanță de contrast a permis vizualizarea la pacienta dată (Fig.1, 2) „formațiunea de volum în abdomen 10x8x9 cm – caracteristici preponderent benigne: necesită de diferențiat cu un proces neoplazic (desmoid?, GIST?, proces secundar?) și leziune de origine inflamatoare-infecțioasă (echinococ?). Formațiuni hipervasculare în parenchimul hepatic (până la 1,5 cm) – hemangioame capilare? Dilatarea endocolului uterin cu formațiune internă (polip? 1x0,5 cm) – se recomandă consultația ginecologului”.

Tehnologia RM (rezonanța magnetică) permite o ameliorare semnificativă a acurateței diagnostice la pacienți cu suspiciunea de cancer pancreatic, prin utilizarea de achiziții în expir profund, urmate de reconstrucții coronale și axiale pentru vizualizarea imaginilor de colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP) [7]. Tehnicile MRCP permit vizualizarea căilor biliare extrahepatice și a ductului pancreatic, fără artefacte respiratorii, indicând posibila obstrucție (terminarea bruscă la nivelul capului pancreatic) sau „semnul de dublu canal”, care decelează calea biliară și ductul pancreatic dilatat și este foarte sugestiv pentru carcinoamele pancreatice sau ampulare [14]. Cu regret această metodă n-a fost efectuată la pacienta noastră.

Pe data de 11.XI.2013 este efectuată fibroesofagogastroduodenoscopia. Concluzie: „gastropatie erozivă antrală. Deformația moderată a bulbului duodenal (s-au prelevat 3 bioptate pentru examen citomorfologic – de exclus concreșterea din exterior)”.

Examinarea biochimică a evidențiat bilirubina totală 12,7 μmol/l, conjugată 4,33 μmol/l, liberă 8,37 μmol/l; ALT 9,40 u/l, AST 14,20 u/l; colesterolul total 5,14 mmol/l; hemoleucograma fără deosebiri, indice protrombinic – 88%, fibrinogen – 4,2g/l. Markerii infecțioși (11.XI.2013): *Opisthorchis* - anticorpi IgG,

Toxocara canis - anticorpi IgG, *Echinococcus* - anticorpi IgG – negativi.

În mod planic 26.XI.2013 se efectuează intervenția chirurgicală: laparotomie mediană (Fig. 1, 2). A fost apreciată formațiunea chistică lichidiană rotundă 12 cm, relativ mobilă localizată posterior de ligamentul gastrocolic (bursa omentală) pe baza largă implicând procesul uncinat al pancreasului, mezocolonului cu *a.* și *v. colica media*, fără implicarea stomacului duodenului și colonului transvers. Mobilizat pe etape cu ligaturarea și secționarea structurilor adiacente perichistice. Având în vedere implicarea, vaselor mezocolonului s-a deschis cavitatea chistului cu eliminarea unui lichid vâcos, ciocolatiu – aspirat: interiorul chistului aparent tapetat cu epiteliu și septuri; exteriorul format de o capsulă fibroasă dură. Din considerente ablactice oncologice a fost luată decizia de excizie radicală a formațiunii chistice. Chistectomia cu protejarea structurilor vasculare sus-numite. Drenarea cavității abdominale. **Diagnosticul postoperator:** chistadenom (chistadenocarcinom) mucinos cefalopancreatic? mezocolonic? Pseudochist pancreatic matur.

Macropreparat: formațiunea chistică 12x12 cm cu capsulă fibroasă (Fig. 1, 2), aparent tapetat cu epiteliu și septuri. Trimis la examenul histologic.

Perioada postoperatorie fără complicații. Plaga s-a cicatrizat primar. Se externează pe 03.XII.2013 (a 7-a zi postoperator) în starea satesfăcătoare.

Examenul histologic, nr.20308: capsula chistului fibros cu infiltrarea limfocitară pronunțată acoperită din partea lumenului cu epiteliu glandular cu diferențierea înaltă de tip intestinal cu resturi al mucinei (Fig. 3). Fragment al peretelui cu strat muscular îngroșat cu structuri adenocarcinom tubular (Fig. 4).

Discuții

Deși, până în anul 1987, Warshaw și colegii săi [20] au considerat că pseudochisturile reprezintă majoritatea leziunilor chistice pancreatice, în zilele



Fig. 1. Formațiunea chistică intraoperator (posterior - partea posterioară a stomacului, distal – mezocolonul)



Fig. 2. Aspectul chistului intraoperator. Distal - partea cefalică a pancreasului din care concrește chistul

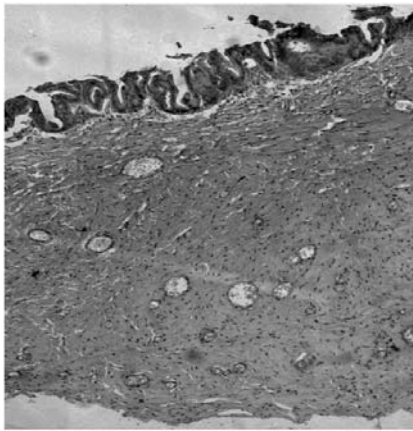


Fig. 3. Capsula chistului fibros cu infiltrarea limfocitară pronunțată

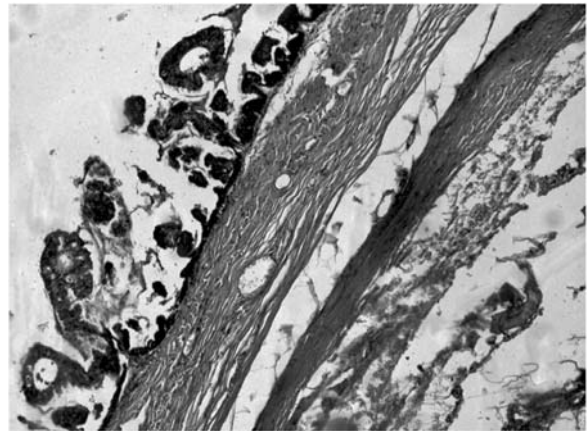


Fig. 4. Fragmente de perete cu structuri adenocarcinom mucinos tubular

noastre se cunoaște că tumorile chistice mucinoase și seroase reprezintă 50% - 60% din toate leziunile chistice [16]. Neoplasmele chistice pancreatice, cu toate acestea apar cu o frecvență mai redusă decât cele solide [17, 18]. Incidența carcinomului invaziv din tumorile chistice variază între 6% și 36% [18]. Deci, *MCN* sunt neoplasmele mai rar întâlnite comparativ cu *SCN* și *IPMN* [8].

Chisturile neoplazice mucinoase sunt în creștere lentă și asimptomatică. Aspectul clinic tipic este caracterizat prin compresia epigastrică și senzația de plinătate, prin masa abdominală, greață, vărsături. Un simptom specific asociat cu riscul de malignitate este considerată creșterea anorexiei și scăderea în greutate [20].

Este stabilit că prezența stromei de tip ovarian la examenul histologic a fost obligatorie pentru a diagnostica neoplasmul chistic mucinos și că acest lucru nu a fost găsit în alte neoplasme pancreatice [2]. Originea stromei ovariene a pancreasului este încă în curs de dezbateri, deoarece muguri a tractului genital și ale pancreasul (cu accent pentru corpul și coada pancreasului) sunt adiacente în timpul embriogenezei, iar această particularitate din ontogeneza ar putea explica predilecția neoplasmului chistic mucinos, anume, în corpul și coada pancreasului [6].

Examinarea Eco-grafică abdominală are importanță în *screening*-ul neoplasmelor chistice ale pancreasului în proporție de 50% [15].

Recent, Kim și echipa sa a definit unele caracteristici importante imagistice pentru diferențierea diferitor neoplasme pancreatice, cum ar fi: *MCN*, *SCN* și *IPMN*. Conform structurii, fiind considerată forma solitară a chistului în *MCN*; multichistică, lobulată - în *SCN* și suspiciune pentru consistență solidă în *IPMN*. Altă caracteristică este legătura afectării ductului pancreatic. Este implicat ductul pancreatic în tumorile *IPMN* și ca de obicei, fără implicarea ductului în *MNC* [8].

Factorii care influențează tratamentul includ caracteristicile histologice tumorale, vârsta pacientului, riscul chirurgical, dimensiunea tumorii și locația ei. În timp ce rezecția chirurgicală este modul standard de tratament, chiar și cistodenocarcinomul mucinos malign operat determină un prognostic mult mai favorabil, decât adenocarcinoamele ductale solide [3].

Există trei metode principale de tratament al adenocarcinomului mucinos: chimioterapie, radioterapie și chirurgie laparoscopică. Persoanele diagnosticate cu adenocarcinom mucinos, necesită o combinație a acestor metode, în funcție de poziția și mărimea tumorii. Excizia chirurgicală este indicată pentru toate neoplasmele mucinoase considerate pre - maligne. După rezecție, în absența carcinomului invaziv, prognosticul de *MCN* este favorabil, cu o rată de supraviețuire globală de 100% [9].

În pofida, evaluării diagnostice complexe a tumorilor chistice mucinoase, diagnosticul preoperator este confirmat corect, doar în mai puțin de o treime de cazuri [18].

Concluzie

Cazul prezentat este interesant din punct de vedere al diagnosticului dificil, frecvenței rare, prognosticului discutabil și rezervat. Este preconizat pentru atenția medicilor interniști, medicilor de familie, chirurgi, oncologi, imagiști și patomorfologi.

Bibliografie

1. Bassi C., Salvia R., Gumbs A.A., Butturini G., Falconi M., Pederzoli P. The value of standard serum tumor markers in differentiating mucinous from serous cystic tumors of the pancreas: CEA, Ca 19-9, Ca 125, Ca 15-3. *Langenbecks Arch Surg* 2002; 387: 281-285.
2. Campbell F., Azadeh B. Cystic neoplasms of the exocrine pancreas. *Histopathology*. 2008;52:539-551.
3. Curry C.A., Eng J., Horton K.M. et al. CT of primary cystic pancreatic neoplasms: can CT be used for patient triage and treatment? *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 175 (1): 99-103.

4. Dullemen H.M., et al. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:383–389.
5. Geoffrey M. Cooper, *Elements of human cancer.* Canada, Copyright, 1992. p. 355.
6. Hamilton S.R., Aaltonen L.A., eds, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. WHO Classification of Tumours.* Lyon: IARC Press; 2000. pp. 237–240.
7. Kalra M.K., Maher M.M., Mueller P.R. et al. State-of-the-art imaging of pancreatic neoplasms. *Br J Radiol.* 2003;76 (912): 857-865.
8. Kim S.Y., et al. *Macrocystic neoplasms of the pancreas: CT differentiation of serous oligocystic adenoma from mucinous cystadenoma and intraductal papillary mucinous tumor.* *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:1192–1198.
9. Le Borgne J., de Calan L., Partensky C. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. *French Surgical Association. Ann Surg.* 1999; 230:152–161.
10. Magno E.P., et al *American Gastroenterological Association Technical Review on the Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.* *Gastroenterology* 1999; 117: 1464-1484.
11. Martinez-Noguera A., et al., *Ultrasound of the pancreas: update and controversies.* *Eur Radiol* 2001; 11: 1594-1606.
12. Reddy R.P., et al. Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:1026–1031.
13. Sarr M.G., et al. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg.* 2000; 231:205–212.
14. Săftoiu A., et al. Rolul metodelor imagistice în diagnosticul precoce a cancerului pancreatic. *Revista pentru educație medicală continuă, gastroenterologie.* Iași, 2007, vol. 6, nr. 1, p. 66-72.
15. Shyr Y.M., Su C.H., Tsay S.H., Lui W.Y. *Mucin-producing neoplasms of the pancreas. Intraductal papillary and mucinous cystic neoplasms.* *Ann Surg.* 1996;223:141–146.
16. Simeone D.M. SSAT/AGA/ASGE state of the art conference on cystic neoplasms of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2008, 12:1475–1477.
17. Testini Mario, et al., *Management of mucinous cystic neoplasms of the pancreas.* *World J Gastroenterol,* 2010; 16(45): 5682–5692.
18. Visser B.C., et al., *Diagnostic evaluation of cystic pancreatic lesions.* *HPB (Oxford)* 2008;10:63–69.
19. Volkan Adsay N. *Cystic lesions of the pancreas* *Pathol.* 2007; 20 Suppl 1:S71–S93.
20. Warshaw A.L., Rutledge P.L. *Cystic tumors mistaken for pancreatic pseudocysts.* *Ann Surg.* 1987; 205:393–398.

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 mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foii, 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 tabelor 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;

в) 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 общей статьи, 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 A4, 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. Ștefan 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 fondatorilor
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 – **Gheorghe Țibîrnă**, 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 Ababii**, academician, rector

3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – **Andrei Galben**, academician, rector

4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – **Sergiu Popa**, director

5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1.

Reprezentant – **Valentina Ciochină**, director

6. IMSP Institutul de Cardiologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – **Mihai Popovici**, academician, director

7. IMSP Institutul Oncologic.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – **Victor Cernat**, profesor cercetător, director

8. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – **Ion Iliciuc**, profesor universitar, director

9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnăv, 13.

Reprezentant – **Constantin Iavorschi**, doctor habilitat, profesor

10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – **Ion Moldovanu**, profesor universitar, director

11. Centrul Național de Sănătate Publică.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – **Ion Bahnarel**, profesor universitar, director

12. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.

Adresa juridică: MD 2072, Chișinău, str. Burebista, 82.

Reprezentant – **Veaceslav Moșin**, profesor universitar, director

13. Centrul Național de Management în Sănătate.

Adresa juridică: MD 2009, Chișinău, str. A. Cozmescu, 3.

Reprezentant – **Oleg Barbă**, director

14. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Ciobanu**, profesor universitar, director

15. Centrul Health Forever International.

Adresa juridică: MD 2024, Chișinău, str. A. Doga, 24.

Reprezentant – **Mihai 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 10.04.2015

Format 60x84/8

Coli de tipar 62,75

Tiraj 170 ex.

Comanda nr. 13

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8