

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE

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

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

2(16)2008

CHIȘINĂU

2008

REDACTOR-ŞEF
Gheorghe Ghidirim, academician

REDACTOR-ŞEF ADJUNCT
Ion Ababii, academician

SECRETAR RESPONSABIL
Gheorghe Țibîrnă, academician

COLEGIUL DE REDACȚIE

Vasile Anestiade, academician
Gheorghe Paladi, academician
Vitalie Bețșor, membru corespondent
Ion Corcimar, membru corespondent
Eva Gudumac, academician
Nicolae Opopol, membru corespondent
Mihai Popovici, academician
Nicolae Costin, profesor universitar, Cluj-Napoca, România
Victor Botnaru, doctor habilitat
Anatol Cernâi, doctor habilitat
Anatol Ciubotaru, doctor habilitat
Stanislav Groppa, membru corespondent
Aurel Grosu, doctor habilitat
Boris Parii, doctor habilitat
Silviu Sofronie, doctor habilitat
Constantin Spânu, doctor habilitat
Mihai Ciocanu, doctor
Fergana Precup, cercetător științific

Redactor: *Dumitru Boicu*
Copertă: *Ion Timotin*

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

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Adresa redacției:
Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);
MD 2001, Chișinău, Republica Moldova;
Tel./fax (37322) 27-07-57, 21-05-40
e-mail: sectiamed@asm.md

SUMAR

SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI MANAGEMENT SANITAR

- I. Ababii, M. Maniuc.** Aspecte actuale ale 7
chirurgiei rinosinuzale la copii.
- V. Prisacari, Elena Roic.** Particularități 13
epidemiologice în infecțiile neuro-
chirurgicale.
- Gr. Friptuleac, Marina Lupu.** Evaluarea 22
igienică a impactului calității aerului
atmosferic asupra morbidității populației din
or. Chișinău.
- Gh. Ostrofeț, Aliona Tihon, Cătălina 26
Croitoru, Elena Ciobanu.** Caracteristica
morbidității cu incapacitate temporară de
muncă la operatorii centrului de calcul
(CC) și serviciului de informație (SI) din
telecomunicații.
- Alina Ferdohleb.** Riscul social al 29
managementului calității în serviciul asistenței
primare prestat populației pediatrice cu vârsta
sub 5 ani.

STUDII ȘI SINTEZE

- Gh. Paladi, Luminița Mihalcean.** Sarcina 34
oprită în evoluție: aspecte medico-sociale
(reviul literaturii).
- V. Rîvneac, V. Gudumac, N. Eșanu, Elena 41
Rîvneac.** Participarea catepsinei L la
biodegradarea colagenului în procesul de
regresie a cirozei hepatice experimentale.
- Olga Tagadiuc.** Modificările intensității 48
oxidării peroxidice a lipidelor induse de
Carnozină și complexul Carnozină-Zn în
țesutul osos și serul șobolanilor.
- Angela Bîțca, V. Lutan.** Alterarea celulară 52
în șocul hemoragic și proprietățile acidului
hialuronic.
- Svetlana Protopop.** Modificări ale 57
lipoproteinelor pro- și antiaterogene la
pacienții cu tiroidită autoimună.

SUMMARY

PUBLIC HEALTH MANAGEMENT

- I. Ababii, M. Maniuc.** Current aspects of the 7
endoscopic sinus surgery in children.
- V. Prisacari, Elena Roic.** Epidemiological 13
peculiarities in the neurosurgical infections.
- Gr. Friptuleac, Marina Lupu.** Hygienic 22
evaluation of influence of atmospheric air's
quality upon the population's morbidity of
Chisinau – city.
- Gh. Ostrofeț, Aliona Tihon, Cătălina 26
Croitoru, Elena Ciobanu.** The characteristic
of disease with temporary disablement for
the operators Centre Calculus in Service
information.
- Alina Ferdohleb.** Social risk of quality 29
management in primary health care from
pediatrician's population under 5 years.

RESEARCHES AND SYNTHESSES

- Gh. Paladi, Luminița Mihalcean.** 34
Pregnancy stopped in evolution: medical
and social risk factors (review of literature).
- V. Rîvneac, V. Gudumac, N. Eșanu, Elena 41
Rîvneac.** Cathepsin L participation in
collagen biodegradation during the recovery
from experimental hepatic fibrosis.
- Olga Tagadiuc.** Changes of lipid 48
peroxidation's intensity in bone and blood
serum of rats induced by carnosine and
carnosine-Zn complex.
- Angela Bîțca, V. Lutan.** Cell alterotion 52
in hemorrhagic shock and hyaluronic acid
properties.
- Svetlana Protopop.** Modifications of pro- 57
and anti atherogenic lipoproteins in patients
with autoimmune thyroiditis.

- Tamara Hacina.** Rolul unor particularități morfologice ale aortei în afectarea ei aterosclerotică. 62 **Tamara Hacina.** Role of some morphological peculiarities of the aorta in atherosclerosis affection.
- V. Popescu, Cristina Butovscaia, Anastasia Zuieva, Diana Carp, Valeria Pantea, E. Simionică.** Evaluarea purității și cantităților de ADN genomic uman extras din sânge decongelat. 66 **V. Popescu, Cristina Butovscaia, Anastasia Zuieva, Diana Carp, Valeria Pantea, E. Simionică.** Purity and quantity evaluation of human genomic dna extracted from defrozen blood.
- Gh. Rojnovceanu, Gh. Ghidirim, S. Rusu, I. Mișin, I. Gagauz, R. Gurghiș, Gh. Zastavnițchi ș.a.** Adezivul glutaralbuminic în leziunile traumatice ale ficatului: eficacitate și histopatologie - studiu experimental. 70 **Gh. Rojnovceanu, Gh. Ghidirim, S. Rusu, I. Mișin, I. Gagauz, R. Gurghiș, Gh. Zastavnițchi et al.** Albumin-glutaraldehyde sealant in liver injury: efficiency and pathology – experimental study.
- E. Guțu, Vl. Iacub, D. Casian.** Pancreatojejunostomia cu sutură monoplanică continuă în pancreatoduodenectomie. 75 **E. Guțu, Vl. Iacub, D. Casian.** Pancreaticojejunostomy with one-layer running suture during pancreaticoduodenectomy.
- N. Costin, D. Mihu, Carmen M. Mihu, A. Măluțan, R. Ciortea, C. Iuhas.** Sindromul antifosfolipidic catastrofal Asherson. 79 **N. Costin, D. Mihu, Carmen M. Mihu, A. Măluțan, R. Ciortea, C. Iuhas.** The syndrom of antiphospholipidic catastrophal Asherson.
- V. Topalo, Atamni Fahim, D. Sîrbu, A. Gumeniuc, O. Dobrovolschi, Il. Suharschi.** Elevația planșeului sinusului maxilar (SM) prin abord crestal cu instalarea simultană a implantelor dentare endosoase. 90 **V. Topalo, Atamni Fahim, D. Sîrbu, A. Gumeniuc, O. Dobrovolschi, Il. Suharschi.** The elevation of the maxillary sinus floor through chrestal aproach with simultaneous insertion of endosseous dental implants.
- O. Zănoagă, V. Topală.** Complicațiile hemoragice după intervenții chirurgicale stomatologice la pacienții cu medicație antitrombotică. 94 **O. Zănoagă, V. Topală.** Hemorrhagical complications after surgical stomatological intervention in patients with antithrombotic medication.
- C. Delogramatic, B. Topor, V. Gheorghîța, A. Castraveț.** Unele aspecte ale șunturilor extraanatomice în chirurgia vasculară contemporană. 98 **C. Delogramatic, B. Topor, V. Gheorghîța, A. Castraveț.** Some aspects of the extraanatomic by-passes in contemporan vascular surgery.
- Gh. Baci, A. Pădure.** Problema de cauzalitate în medicină. 100 **Gh. Baci, A. Pădure.** The problem of causality in medicine.
- A. Dănilă.** Frecvența valvulopatiilor mitrale asociate, dereglările de ritm cardiac, insuficiența cardiacă congestivă și tratamentul acestora cu digoxină. 105 **A. Dănilă.** The prevalence of associated mitral valve defects, of arhythmias, of congestive heart failure and their treatment with digoxin.
- V. Revenco, L. Grib, Viorica Ochișor, Georgeta Dascal, Al. Mrocek, Natalia Mitcovscaia.** Aspecte clinico-hemodinamice și modificări ale spectrului glucidic la pacienții cu sindrom metabolic. 120 **V. Revenco, L. Grib, Viorica Ochișor, Georgeta Dascal, Al. Mrocek, Natalia Mitcovscaia.** Hemodynamical and clinical aspects and modifications of glicemic spectrum to the patients with metabolic syndrome.

- L. Crivceanschii.** Managementul la etapa de prespital a pacienților cu traumatismul cardiac închis și elevația segmentului „ST”. 126 **L. Crivceanschii.** Management in the prehospital stage of patients with Blunt cardiac trauma and ST elevation.
- Neli Mătrăgună, N. Ciobanu, Adela Stamati, Victoria Grosu, Svetlana Cojocari, Lilia Bichir-Thoreac.** Strategii de diagnostic și tratament în miocarditele acute la copii. 130 **Neli Mătrăgună, N. Ciobanu, Adela Stamati, Victoria Grosu, Svetlana Cojocari, Lilia Bichir-Thoreac.** The strategies of the diagnosis and treatment of the acute myocarditis at children.
- Vlada Dumbrava, I. Corcimar, Lucia Cobâlțean.** Modificările hemostazei primare și secundare la pacienții cu ciroză hepatică. 136 **Vlada Dumbrava, I. Corcimar, Lucia Cobâlțean.** Modification of primary and secondary haemostasis in patients with liver cirrhosis.
- V. Grigor, M. Ganea, St. Groppa.** Etapa prespital în terapia trombolitică a AVC. Studiu de un an de zile în CNȘPMU. 141 **V. Grigor, M. Ganea, St. Groppa.** Prehospital stage in stroke treatment with thrombolysis. One year study in nspmec.
- I. Țîbîrnă, Rodica Bugai.** Pancreatita cronică. Actualitate, etiologie și patogenie (I,II). 144 **I. Țîbîrnă, Rodica Bugai.** Chronic pancreatitis. Actuality, etiology, pathology (I,II).
- Liliana Groppa, Elena Deseatnicova, Lia Chișlari.** Osteoporoza și osteoartrita, este posibilă oare preîntâmpinarea imposibilului? 158 **Liliana Groppa, Elena Deseatnicova, Lia Chișlari.** Osteoporosis and osteoarthritis, is it possible to prevent something inevitable?
- Svetlana Hadjiu.** Obștuni diagnostice ale crizelor nonepileptice la copii. 164 **Svetlana Hadjiu.** Diagnostic obtions of nonepileptic paroxysmes in children.
- Lilia Podgurschi, V. Ghicavii.** Eficacitatea tratamentului cu regesan la pacienții cu ulcer duodenal. 171 **Lilia Podgurschi, V. Ghicavii.** The efficacy of treatment with regesan in patients with duodenal ulcer.
- Luminița Suveica, Gh. Curocichin, N. Ciobanu.** Tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială asociată diabetului zaharat tip 2 cu preparatul Lisinopril – Lopril (Bosnalijek). 176 **Luminița Suveica, Gh. Curocichin, N. Ciobanu.** Lisinopril – Lopril (Bosnalijek) Treatment in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes.
- P. Moroz, Argentina Sandrosean, Iu. Sandrosean.** Malformația luxantă a șoldului la copil. 183 **P. Moroz, Argentina Sandrosean, Iu. Sandrosean.** The developmental hip displasya of child.
- Viorica Varodi, Natalia Rotaru.** Diagnosticul imagistic complex al cancerului de col uterin. 187 **Viorica Varodi, Natalia Rotaru.** The imaging diagnosis of cervical cancer.
- Elena Cepoida, E. Bendelic, Vl. Boișteanu, D. Marusic.** Examenul imagistic în patologia aparatului lacrimal. 195 **Elena Cepoida, E. Bendelic, Vl. Boișteanu, D. Marusic.** Imagistic examination in the lacrymel system pathology.
- Elena Cepoida, V. Bairac, S. Condrea, D. Marusic.** Aportul tomografiei computerizate la evaluarea traumatismului orbital, complicat cu corpul străin intraorbital. 199 **Elena Cepoida, V. Bairac, S. Condrea, D. Marusic.** Computerized tomography value in orbital trauma complicated with intraorbital foreign body evaluation.
- Ad. Tănase, P. Cepoida.** Strategiile contemporane de prevenire a bolii cronice de rinichi. 202 **Ad. Tănase, P. Cepoida.** Contemporary strategies in chronic kidney disease.

- Elena Tofan, Maria Țîbîrneac, Svetlana Nichita, I. Butorov, Doina Barba.** 206 **Elena Tofan, Maria Țîbîrneac, Svetlana Nichita, I. Butorov, Doina Barba.** 206
Optimizarea tratamentului hepatitei cronice virale B. The chronic viral hepatitis B treatment optimization.
- Inga Deliv.** 211 **Inga Deliv.** 211
Depresia la persoanele anxioase. Depression at anxious persons.
- Al. Darii.** 215 **Al. Darii** 215
Morfometria aparatului nervos din plexurile coroide ale ventriculelor encefalului. The nervous system morphometry from the choroids plexes of the brain.

INTEGRARE ÎN PROGRAMUL UNIUNII EUROPENE

- C. Ețco, M. Ciocanu, M. Buga.** 219 **C. Ețco, M. Ciocanu, M. Buga.** 219
Aspecte de dezvoltare a sistemului de sănătate în Republica Moldova. Aspects of development of Public Health System in the Republic of Moldova.
- V. Musteață, I. Corcimar, M. Sofroni, Larisa Musteață, Maria Robu, Ludmila Topchin ș.a.** 226 **V. Musteață, I. Corcimar, M. Sofroni, Larisa Musteață, Maria Robu, Ludmila Topchin et al.** 226
GIPAP în Republica Moldova: realizări și perspective. GIPAP in the Republic of Moldova: achievements and prospects.

MATERIAL DIDACTIC

- Eva Gudumac, Gh. Hîncu** 229 **Eva Gudumac, Gh. Hîncu.** 229
Sindromul hipertensiunii portale la copil. Portal hypertension in children.
- D. Hîțu** 243 **D. Hîțu.** 243
Tratamentul sinuzitei odontogene. Treatment of Sinus Odontogenus.
- Gh. Curocichin.** 248 **Gh. Curocichin.** 248
Adipocitokinele: rolul în insulinorezistență. Adipocytokines: role in insulin resistance.
- Iuliana Fornea.** 254 **Iuliana Fornea.** 254
Percepția socială a profesorului instituției de învățământ superior medical (IÎSM). Social perception of teacher from the higher medical educational institution.

ANIVERSĂRI

- Gh. Țîbîrnă.** 259 **Gh. Țîbîrnă.** 259
Savant, medic, pedagog de performanță, (membru corespondent Ion Corcimar la 70 de ani). Scientist, doctor outstanding professor (Corresponding member I. Corcimar at the age 70th years old).

IN MEMORIAM

- Vasile Procopișin** – patriarhul farmaciei din Republica Moldova. 261 **Vasile Procopisin** – patriarch of Republic of Moldova's drugstore.

INTEGRATION IN THE EUROPEAN UNION PROGRAMMES

DIDACTIC MATERIAL

ANNIVERSARIES

IN MEMORIAM

SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI MANAGEMENT SANITAR

ASPECTE ACTUALE ALE CHIRURGIEI RINOSINUZALE LA COPII

Ion Ababii, prof. univ., academician, **Mihail Maniuc**, dr. h. în medicină
USMF „Nicolae Testemițanu”

Sinuzitele paranazale la copii, în special cele recidivante și cronice constituie una din problemele actuale ale otorinolaringologiei. În ultimii ani patologia inflamatorie rinosinuzală are o tendință clară de creștere (1, 2, 3). În plus, în legătură cu aplicarea largă a noilor tehnologii investigaționale (tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, endoscopia optică) s-a îmbunătățit diagnosticul, care denotă o incidență a afecțiunilor rinosinuzale de 18%-40% din populația globului pământesc (4, 5, 6).

În prezent din cauza anumitor factori, cum ar fi creșterea rezistenței florei microbiene față de antibiotice, alergizarea continuă a populației, acțiunea impurităților mediului terapeutic medicamentoasă a acestor maladii cedează tot mai mult. Tot odată, conform unor cercetări științifice s-a constatat că în etiopatogenia sinuzitelor recidivante și cronice un rol important îl joacă factorul anatomic, în special variantele și anomaliile structurilor meatului nazal mijlociu. În acest context, mulți autori consideră ca alternativă eficientă în rezolvarea afecțiunilor menționate metoda chirurgicală (7, 8, 9). În același timp, operațiile „clasice” ale sinusurilor paranazale, practicate de-a lungul anilor (cura Caldwell-Luk, frontotomia extranazală, etmoidotomia radicală) nu asigură rezultatul scontat. Multiple cercetări științifice au arătat, că acest gen de chirurgie are un șir de efecte nedorite: impact negativ asupra arhitectonicii intranazale, alterarea mucoasei pituitare, a funcțiilor fiziologice ale nasului, crearea premizelor pentru dezvoltarea proceselor atrofice și cicatriceale (10, 11).

Deși operațiile „clasice” prezintă o chirurgie radicală, în cadrul lor nu se reușește evidarea completă a modificărilor patologice sinuzale, ceea ce, în consecință, conduce la recidivarea procesului inflamator. Mai mult ca atât, aceste operații pot favoriza dezvoltarea unor efecte adverse și complicații. De aceea, în rinologie în ultimele decenii, s-a încetățenit o nouă direcție- chirurgia funcțională endoscopică a sinusurilor paranazale, dezvoltarea cărei a fost posibilă prin implementarea în rinochirurgie a tehnicii optice. În ultimii ani această metodă este considerată „standardul de aur” în chirurgia sinuzală (12, 13).

În același timp, în chirurgia funcțională endoscopică rinosinuzală, de asemenea, persistă multe probleme nerezolvate, cu atât mai mult, că istoricul acestei metode nu este prea îndelungat. Nu există o părere unanimă referitor la volumul operației. Dacă unii autori pledează pentru o anumită „radicalitate” a actului operator (14, 15), alții susțin, că rezolvarea chirurgicală a procesului patologic sinuzal trebuie efectuată foarte cruțător, cu respectarea maxim posibilă a integrității tisulare în regiunea operatorie (16, 17).

În ce măsură radicalitatea actului operator compromite rezultatele finale ale intervenției chirurgicale? Sunt complicațiile constatate în cadrul acestui gen de chirurgie acea limită, care nu poate fi depășită?

Aceste și alte întrebări au servit drept imbold pentru inițierea unui studiu, scopul final al căruia a fost de a optimiza tratamentul chirurgical endoscopic rinosinuzal și de a pune bazele implementării acestei noi metode în practica medicală în republica noastră.

Un plus de valoare îi conferă acestei decizii și faptul, că chirurgia endoscopică rinosinuzală nu s-a aplicat la modul necesar în practica pediatrică.

Materialul și metodele de cercetare

Lucrarea a fost realizată în clinica pediatrică a catedrei de Otorinolaringologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” pe baza Spitalului Clinic Republican de Copii „Em. Coțaga”. Ea s-a fundamentat pe materialele de investigare clinică complexă, de tratament chirurgical și monitorizare a rezultatelor obținute la 420 copii (275 băieți și 145 fete) cu patologie

inflamatorie recidivantă și cronică a sinusurilor paranazale, cu vârsta cuprinsă între 3 și 15 ani. Diferența pe criterii de sexe a fost statistic semnificativă ($\chi^2 = 10,450$; $P < 0,05$), ceea ce corespunde datelor literaturii despre predominanța genului masculin în totalitatea pacienților cu sinuzite paranazale.

În funcție de tratamentul chirurgical aplicat pacienții încadrați în studiu au fost divizați în trei loturi. *Lotul I* a fost format din 84 (20,4%) pacienți (54 băieți și 30 fete) cu sinuzite paranazale recidivante și cronice operați prin metoda de chirurgie endoscopică standard (tehnica Messerklinger-Stammberger). *Lotul II* a fost constituit din 131 bolnavi (86 băieți și 45 fete), deasemenea cu patologie inflamatorie recidivantă și cronică a sinusurilor paranazale, tratați prin metoda de chirurgie endoscopică rinosinuzală minim invazivă (tehnica Parsons-Setliff). *Lotul III* a fost alcătuit din 205 pacienți (135 băieți și 70 fete), la care s-a aplicat tehnica minim invazivă de formulă proprie.

Examinarea clinico-instrumentală a pacienților a inclus: investigații clinice și otorinolaringologice generale, endoscopia nazală, sinusoscopia, tomografia computerizată, determinarea rezistenței nazale la fluxul aerian, rinometria acustică, termometria mucoasei nazale, evaluarea echilibrului acido-bazic pe suprafața mucoasei nazale.

În total în studiul dat s-au efectuat 639 operații funcționale endoscopice rinosinuzale (*tab. 1*).

Tabelul 1

Date sumare despre intervențiile chirurgicale endoscopice rinosinuzale efectuate la pacienții loturilor de investigație

<i>Loturi de studiu</i>	<i>Tehnici chirurgicale aplicate:</i>	<i>Valori absolute și relative ale operațiile efectuate:</i>	
		<i>abs.</i>	<i>%</i>
Lotul I	Standard	122	19,1
Lotul II	Minim invazivă	224	35,0
Lotul III	Minim invazivă modificată (tehnica proprie)	293	45,9
Total:		639	100

În lotul I s-au efectuat 122 (19,1%) operații prin tehnica standard, la pacienții lotului II s-au întreprins 224 (35,0%) intervenții chirurgicale minim invazive tradiționale, iar la bolnavii lotului III de cercetare s-au realizat 293 (45,9%) efectuate prin tehnica minim invazivă elaborată în cadrul studiului dat. Metoda noastră este axată pe explorarea selectivă a etmoidului și păstrarea structurilor anatomice ale foselor nazale, care asigură realizarea funcțiilor de aerisire și drenare a sinusurilor paranazale, creînd astfel condiții favorabile pentru recuperarea procesului inflamator sinusal.

Rezultate obținute

Pentru evaluarea rezultatelor tratamentului chirurgical la pacienții loturilor de studiu am luat în calcul mai multe criterii, printre care evoluția simptomatologiei clinice, rezultatele investigațiilor funcționale, eficiența tratamentului evaluată în studiu comparat. În *tabelul 2* este prezentată fenomenologia clinică inițială în comparație cu rezultatele investigațiilor clinico-evolutive obținute la finele etapei timpurii postoperatorii (a 7-a zi după operație) și a perioadei postoperatorii la distanță (36 luni după intervenția chirurgicală).

Tabelul 2

Fenomenologia clinică urmărită în dinamic postoperator la pacienții loturilor de studiu (%)

<i>Semne clinice relevante</i>	<i>Termene de supraveghere</i>								
	<i>Inițial</i>			<i>După operație</i>			<i>La distanță</i>		
	<i>Loturi de studiu</i>			<i>Loturi de studiu</i>			<i>Loturi de studiu</i>		
	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>
Obstrucție nazală	67,8	68,5	69,7	59,2	49,7	28,7	23,5	14,8	8,2
Secreții patologice nazale	97,6	96,0	94,6	79,2	42,2	29,4	28,7	22,1	7,1
Cefalee	62,3	63,4	61,9	33,2	28,4	13,1	8,3	6,4	1,2
Tuse	65,5	64,1	63,9	53,4	49,6	16,3	10,4	8,9	1,7
Subfebrilitate	13,6	13,2	13,8	8,3	6,5	4,8	1,3	0,6	0

După cum relevă datele investigațiilor n-au fost diferențe semnificative între semnele clinice stabilite la examinarea inițială a pacienților loturilor de cercetare, ce redă o obiectivitate înaltă studiului dat.

La 7 zile postoperator obstrucția nazală s-a diferențiat statistic față de inițial la pacienții loturilor II și III ($P < 0,05$ și $P < 0,005$). Totodată, în lotul III s-au semnalat diferențe semnificative în comparație cu loturile II și I ($\chi^2 = 7,9$; $P < 0,05$ și, respectiv, $\chi^2 = 9,2$; $P < 0,05$), ce denotă o eficiență mai înaltă a metodei proprii. Către sfârșitul perioadei de monitoring postoperator s-a atestat o reducere semnificativă a obstrucției nazale în loturile de cercetare, dar s-a păstrat diferență de semnificație statistică în lotul III față de celelalte loturi.

La prima investigație postoperatorie s-au constatat diferențe concludente a valorilor secrețiilor patologice nazale în loturile II și III, unde s-au efectuat operații endoscopice minim invazive față de echivalentul lotului I ($P < 0,05$ pentru lotul II și $P < 0,001$ pentru lotul III). Aceeași tendință s-a păstrat și la ultima evaluare.

Cefaleea s-a redus semnificativ în toate loturile de cercetare ce atestă o eficiență înaltă a metodei endoscopice de chirurgie rinosinuzală în general. Dar în lotul III de cercetare s-au remarcat diferențe semnificative în comparație cu loturile II și I ($P < 0,05$ pentru lotul II și $P < 0,001$ pentru lotul I) deja la 7 zile după operație. Tendințe analogice s-au remarcat și în aspectul altor semne clinice.

Am efectuat, de asemenea, investigația funcțiilor fiziologice ale nasului în perioada pre- și postoperatorie: rezistenței nazale la fluxul transnazal, clearance-ului mucociliar, olfacției, temperaturii mucoasei pituitare a nasului, echilibrului acido-bazic (tab. 3).

Tabelul 3

Rezultate funcționale la pacienții loturilor de cercetare urmărite în dinamic postoperator

Indici de investigație	Termene de supraveghere								
	Inițial			După operație			La distanță		
	Loturi de studiu			Loturi de studiu			Loturi de studiu		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Rezistența nazală la fluxul aerian (mm.c.a.)	29,3 ± 1,12	24,1 ± 1,80	26,4 ± 0,98	22,6 ± 0,84	11,2 ± 1,14	9,5 ± 0,92	13,2 ± 1,14	6,7 ± 1,12	4,6 ± 0,75
Clearance-ul mucociliar (min)	37,2 ± 1,18	39,4 ± 1,42	38,2 ± 1,56	28,2 ± 0,87	21,3 ± 0,94	18,7 ± 0,88	23,3 ± 0,24	19,4 ± 0,26	17,2 ± 0,18
Olfactometria (cm ³)	13,9 ± 0,14	15,9 ± 0,18	15,7 ± 0,21	16,2 ± 0,16	14,1 ± 0,21	8,4 ± 0,18	6,3 ± 0,24	3,2 ± 0,26	3,0 ± 0,18
Temperatura mucoasei nazale (grade C)°	34,3 ± 0,07	33,9 ± 0,16	34,2 ± 0,18	35,7 ± 0,07	35,0 ± 0,09	36,2 ± 0,12	34,8 ± 0,12	33,6 ± 0,12	35,2 ± 0,10
Echilibrul acido-bazic	7,36 ± 0,23	7,30 ± 0,31	7,35 ± 0,34	8,57 ± 0,18	8,0 ± 0,21	7,70 ± 0,19	6,91 ± 0,11	6,89 ± 0,15	6,78 ± 0,14

În lotul de referință rezistența nazală la 7 zile după operație s-a micșorat nesemnificativ față de inițial ($\chi^2 = 2,7$; $P > 0,05$). Totodată, indicii funcției date erau de diferență semnificativă față de lotul martor ($\chi^2 = 7,5$; $P < 0,05$). În lotul II și III scăderea rezistenței nazale a fost semnificativă în comparație cu datele inițiale, iar în lotul III s-au semnalat diferențe statistic semnificative față de lotul II pe parcursul întregii perioade de supraveghere, iar către finele ei nu se atestă diferență semnificativă

față de lotul martor ($\chi^2 = 2,8$; $P > 0,05$). Aceasta semnifică eficiența înaltă a operațiilor funcționale endoscopice rinosinuzale de formulă proprie. Indicii clearance-ului mucociliar la 7 zile postoperator s-au redus pînă la diferențe nesemnificative față de lotul martor doar la pacienții lotului III, unde s-au practicat operații elaborate în procesul studiului dat ($\chi^2 = 2,9$; $P > 0,05$).

Datele olfactometrice în lotul III de cercetare la prima investigație postoperatorie s-au diferențiat veridic atît față de lotl martor, cît și de indicii analogi în lotul II de studiu și, mai ales, în lotul I-cel de referință ($\chi^2 = 6,5$; $P < 0,05$ pentru lotul II și $\chi^2 = 8,6$; $P < 0,05$ - pentru I-ul). Aceleași tendințe s-au păstrat și referitor la alte funcții nazale.

Așadar, datele investigațiilor funcționale aplicate la pacienții loturilor de studiu și urmărite în dinamic postoperator atestă o eficiență mai mare a metodelor minim invazive de chirurgie funcțională endoscopică, mai ales a celei de formulă proprie.

Avînd în vedere rolul important al permeabilității nazale în funcționarea nasului și ale sinusurilor paranazale am studiat detaliat prin rinometrie acustică această funcție. Prin efectele tratamentului chirurgical aplicat indicii rinometrici în toate loturile de cercetare au avut o evoluție în general pozitivă, dar diferită atît din punct de vedere al valorilor cantitative, cît și a semnificației lor statistice.

Indicii rinometrici din loturile I, II și III s-au diferențiat statistic semnificativ de datele examenului rinometric la o 1 lună după operație ($p < 0,05$ pentru lotul I și $p < 0,001$ pentru loturile II și III). Tot odată, se atestă o diferență statistic concludentă între datele rinometrice în loturile III și II de studii (fig. 1).

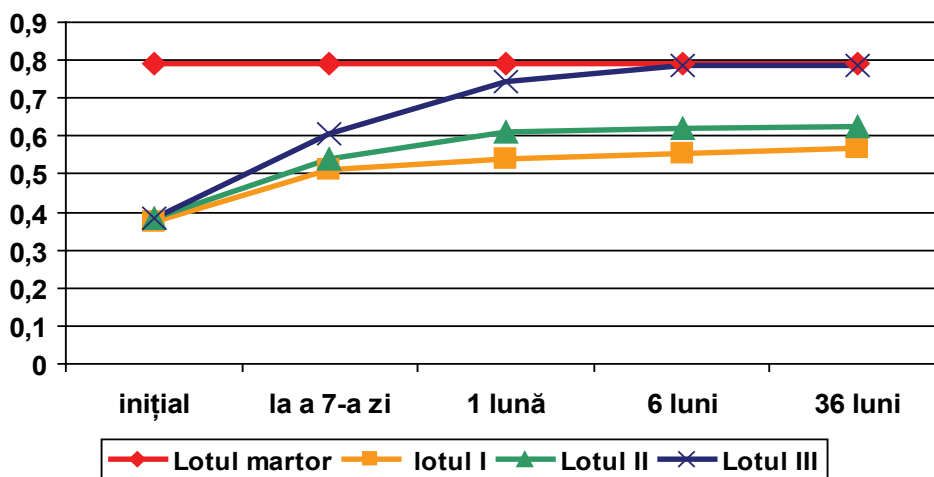


Figura 1. Dinamica rinometriei acustice (ariile de secțiune transversală)

Din statistica redată se poate conchide, că la bolnavii loturilor de studiu s-au determinat valori ce anunță o stare de modificare substanțială a geometriei endonazale tradusă prin diminuarea volumului foselor nazale și reducerea ariei transversale minime.

Criteriile de vindecare au fost: restabilirea permeabilității nazale, lipsa stabilă a semnelor clinice (eliminări nazale, cefalee, tuse și a.) și a recidivelor pe parcursul a 24 luni. La pacienții din lotul I rezultatele la finele perioadei de supraveghere au fost bune în 73,7% cazuri, în lotul II în 78,2% din numărul pacienților operați și în lotul III în 85,7% cazuri. Rezultate satisfăcătoare s-au constatat în lotul I în 21,0% cazuri, în al II-lea lot în 18,7% și în lotul III în 12,4% cazuri. Nesatisfăcătoare rezultatele au fost la 5,3% pacienți ai lotului I de studiu, la 3,2% bolnavi celui de al II-lea lot și în 1,9% dintre pacienții lotului III de cercetare.

Discuții

Pe parcursul a multor decenii sinuzitele paranazale cronice au avut reputația unei patologii, care necesită tratament chirurgical radical. Se părea, că operațiile radicale a sinusurilor paranazale, devenite așa-zise clasice, s-au încetățenit pentru mult timp în rinologie. Dar în anii șaptezeci ai secolului trecut a apărut o nouă idee realizată de W. Messerklinger (1969,1970), care a pus începutul epocii contemporane a rinochirurgiei- chirurgiei funcționale și, în special, a chirurgiei funcționale endoscopice

a sinusurilor paranazale. Această nouă abordare se impune tot mai mult în fața rinohirurgiei radicale prin eficiența actului operator. Chirurgia funcțională endoscopică a sinusurilor paranazale devine o metodă importantă în tratamentul sinuzitelor cronice, în special, la adulți. Pe măsura acumulării experienței rata succesului ei crește, iar numărul complicațiilor scade.

Obiectivul principal al operațiilor endoscopice este de a restabili drenarea și ventilația normală a sinusurilor paranazale prin înlăturarea țesuturilor patologice și recuperarea complexului ostiomeatal obstruat- regiune anatomică a meatului nazal mediu, unde se intersectează căile clearance-ului mucociliar al sinusurilor maxilar, frontal și etmoidal. Complexul ostiomeatal devine centrul atenției în chirurgia sinuzală. Buna funcționare a sinusurilor paranazale depinde de condițiile fiziopatologice din această regiune.

În practica pediatrică este foarte importantă selecția copiilor către operație, fiindcă tratamentul conservator la copii, în general, este mai eficient. Pe de altă parte, pereții osoși ai structurilor anatomice din regiunea complexului ostiomeatal și cele limitrofe lui, sunt mai subțiri și, deci, mai vulnerabili din punct de vedere al traumatismului intraoperator. Nervul optic, orbita cu conținutul ei, căile lacrimale, meningele- toate aceste structuri, sunt expuse unui grad sporit de leziune, mai ales la copiii sub 6 ani, din cauza dimensiunilor reduse ale foselor nazale. Toate cele menționate, țin să sublinieze atitudinea prudentă față de selecția copiilor către operație. Un copil poate fi selectat pentru a i se efectua o intervenție chirurgicală endoscopică numai după multiple cure de terapie medicală.

În același timp, trebuie să menționăm, că aplicând la o serie de pacienți operațiile endoscopice standard ne-am convins, că efectul operațiilor nu este destul de stabil pe termen lung. La copiii operați prin această tehnică s-au dezvoltat mai des complicații postoperatorii, îndeosebi sinechii în zona operatorie, hemoragii, recidive ale inflamației sinuzale. În loturile de studiu aceste efecte nedorite s-au dezvoltat mai rar. Metoda chirurgicală minim invazivă, prin respectarea învelișului tisular al structurilor complexului ostiomeatal, permite de a obține rezultate mai bune. Îmbunătățirea rezultatelor am obținut, deasemenea, prin aplicarea unui instrumentar special. În general, în ambele grupuri de pacienți am folosit endoscoapele rigide de 4 și (mai rar) 2,7mm cu diverse unghiuri de vizualizare și microinstrumentarul chirurgical standard. Tot odată, în operațiile endoscopice minim invazive la anumite etape am utilizat instrumente speciale. Așadar, chirurgia endoscopică minim invazivă este o metodă sigură și eficientă în terapia sinuzitelor recidivante și cronice la copii. Prin această metodă se pot obține rezultate mai bune cu o rată de complicații mai mică.

Rămîne de constatat, că nu doar în practica pediatrică este important de a aplica metoda endoscopică de tratament chirurgical a sinuzitelor paranazale. Această abordare este, de asemenea, predilectă în chirurgia rinosinuzală a adultului. Avînd în vedere incidența înaltă a rinosinuzitelor la copii și adulți, rezistența tot mai mare a pacienților la tratamentul conservator, inconvenientele chirurgiei rinosinuzale „clasice” , avantajele abordului endoscopic dovedite în cadrul acestui studiu considerăm oportun de a ne expune părerea, că a apărut necesitatea stringentă de a întreprinde în republică măsuri organizatorice pentru a realiza acest gen de chirurgie centralizat. Crearea unui Centru de rinologie ar permite de a folosi eficient tehnica endoscopică costisitoare, utilajul performant diagnostic, potențialul cadrelor medicale specializate în acest domeniu pentru acordarea ajutorului medical atît copiilor, cît și adulților, suferinzi de afectarea sinusurilor paranazale.

Concluzii

1. Sinuzitele paranazale recidivante și cronice prezintă o entitate nozologică frecventă la copii, deseori, cu evoluție trenantă și rezistență la terapia medicală.
2. Tratamentul chirurgical funcțional endoscopic ameliorează fenomenele clinice și funcțiile fiziologice ale nasului la pacienții cu acest gen de patologie, cu o prevalență netă în acest proces a operațiilor minim invazive.
3. Analiza comparată a trei tehnici endoscopice: standard, minim invazivă tradițională și minim invazivă elaborată în cadrul studiului dat denotă superioritatea ultimei metode.

Bibliografie selectivă

1. Ababii I., Popa V., Maniuc M. ș.a., *Otorinolaringologie (vademecum clinic)* Centrul Editorial Poligrafic Medicina, Chișinău, 2000, p. 226.
2. Pignatari, S.S., Weckx, L.L., Sole D., *Rhinosinusitis in children. J Pediatr.* July 1998, vol. 74, suppl 1, p. 31-36.
3. Clement P.A., Gordts F., *Epidemiology and prevalence of specific chronic sinusitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* October 1999, vol. 5, no. 49, suppl 1, p. 101-103.
4. Пискунов Г.З., *Состояние и перспективы развития эндоскопической и микроскопической эндоназальной хирургии. Российская ринология.* 1998, № 2, с. 62.
5. Пискунов С.З., Пискунов Г.З., *Морфологические и функциональные особенности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Принципы щадящей эндоназальной хирургии.*- М., 1991.- 48с.
6. Заболотный Д.И., Яремчук С.Э., Чорный О.В., *Спектрофотометрическая оценка окрашенных соединений мочи больных полипозными риносинуситами как новый метод определения прогноза течения данного заболевания.* Матер. юбилейной Всерос. науч.- практ. конф. с межд. участ. „Современные аспекты и перспективы развития оториноларингологии”, Москва 29-30 сентября 2005.
7. Cooke L.D., Hadley D.M., *MRI of the paranasal sinuses: incidental abnormalities and their relationship to symptoms. J.Laryngol.Otol.*- 1991.-Vol 105.-p.278-281.
8. Stammberger H., *Paranasal sinuses: anatomic terminology and nomenclature.* Ann, of Otolology, Rhinology and Laryngology. 1995, vol. 104, suppl. 167.
9. Messerklinger W., *Die normalen Sekretwege in der nase des Menschen. Arch.Klin.Exp.Ohr.u-Kehlk. Heilk.*, 1969, Bd.195, p.138-151
10. Messerklinger W., *Das Infundibulum Ethmoidale und seine antzündlichen Erkrankungen. Arch Otolaryngol* 1979, Bd.222, p.11-22 Muntz H.R., Lusc R.P. Nasal Antral Windows in Children: A Retrospective Study. *Laryngoscope*, 100: 643-646, 1990.
11. Sarafoleanu C., *Rinologia*, București, 2003, 592 p.
12. Stammberger H., *Functional endoscopic sinus surgery.* The Messerklinger technique., Philadelphia: B.C.Dekker, 1991, 529 p.
13. Козлов В.С., *Консервативное и хирургическое лечение острого и хронического синусита.* Дисс. докт. мед. наук. Спб, 1997.
14. Лопатин А. С., *Осложнения эндоназальной хирургии околоносовых пазух. Российская ринология.* 1998. № 2. С. 67.
15. Kennedy D. W., *Functional endoscopic sinus surgery: technique. Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 1985. Vol. 111. Nr 10. P. 643-649.
16. Wigand M.E., *Transnasal ethmoidectomy under endoscopic control. Rhinology.*- 1993.- Vol.19, N1.- p.7-15
17. Setliff R.S., *Minimally invasive sinus surgery.* The rationale and the technique. *Otolaryngologic Clinics of North America.*- 1996.-Vol.29, N1, p.115-129
18. Parsons D. S., Phillips S. E., *Functional endoscopic surgery in children: a retrospective analysis of results. Laryngoscope.* 1993. Vol. 103. P. 899-903.
19. Messerklinger W., *Die Endoskopie der Nase. Monats sehr Ohrenheilkd Laryngol Rhino.* 1970. Nr 104. P. 451-456.

Rezumat

Lucrarea dată este dedicată unei probleme actuale a otorinolaringologiei- optimizarea metodelor de tratament chirurgical a copiilor cu afecțiuni recidivante și cronice ale sinusurilor paranazale. În total sub supraveghere s-au aflat 420 copii cu rinosinuzite recidivante și cronice cu vârsta cuprinsă între 3 și 15 ani, refractari la tratamentul conservator. La 84 pacienți s-au efectuat operații endoscopice standard, la 131 bolnavi au fost întreprinse intervenții chirurgicale minim invazive tradiționale și la 205 copii s-au realizat operații endoscopice minim invazive prin tehnica de formulă proprie. Eficiența tratamentului a fost mai înaltă la copiii la care s-a practicat tehnica realizată de către noi în cadrul studiului dat.

Summary

Functional Endoscopic Sinus Surgery has become the procedure of choice for the surgical treatment of chronic sinusitis in adults and currently in children too. Four-hundred-and-twenty pediatric patients from 3 to 15 years of age refractory to medical therapy were treated with Endoscopic Sinus Surgery for chronic and recurrent sinusitis. The standard technique for this procedure was used in 84 patients, the traditional minimally

invasive approach was used in 131 children and our approach which is essentially different from the traditional one was used in 205 patients. High response rates were found in 205 patients who underwent our minimally invasive technique (not the traditional one).

PARTICULARITĂȚI EPIDEMIOLOGICE ÎN INFECȚIILE NEUROCHIRURGICALE

Viorel Prisacari, dr.h. în medicină, prof. univ., **Elena Roic**, doctorand,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Infecțiile nosocomiale (IN) ocupă un loc deosebit în etiologia umană și tot mai evident devin o problemă medicală, socială și economică, determinată de frecvența lor sporită și consecințele grave ce contribuie la sporirea valorii tratamentului, pagubelor economice, morale și sociale. În prezent infecțiile nosocomiale prezintă o problemă de sănătate populațională pentru toate instituțiile de asistență medicală, în special pentru cele de profil chirurgical [3,4,6, 8, 9].

La momentul actual infecțiile nosocomiale au devenit una din problemele majore de sănătate publică din punctele de vedere al clinicii, epidemiologiei și igienei [3,4,8,9]. Numai din motive de neînregistrare obiectivă IN nu sunt apreciate la justa lor valoare. Totodată, conform datelor diferitor autori, incidența globală a infecțiilor nosocomiale variază de la 3,5% până la 15%, cu o medie de 6,5% din numărul total de bolnavi internați. Frecvența IN variază de la o țară la alta. În Republica Moldova, conform datelor oficiale, morbiditatea și letalitatea prin infecții nosocomiale constituie respectiv 6,5 și 2,0 la 1000 de persoane spitalizate. În patologia nosocomială la etapa actuală predomină infecțiile septico-purulente, ce alcătuiesc circa 85%. Riscul de infectare și specificul patologiei nosocomiale sunt determinate de profilul instituției medicale [4].

Un interes deosebit prezintă studierea particularităților epidemiologice ale infecțiilor nosocomiale neurochirurgicale. De menționat faptul că pe lângă operațiile complicate la care sunt expuși pacienții neurochirurgicali, ei se află mai mult timp în staționar pentru reabilitare, inclusiv în secția de reanimare în perioada postoperatorie, perioadă care este evaluată ca factor de risc major în contactarea infecțiilor nosocomiale.

Menționăm faptul că în Republica Moldova până în prezent nu au fost efectuate studii privitoare la epidemiologia infecțiilor nosocomiale în staționările neurochirurgicale. Totodată, un imperativ al timpului este elaborarea programului de supraveghere epidemiologică în infecțiile nosocomiale, inclusiv monitorizarea agenților cauzali și a antibioticorezistenței, adecvată profilului instituției, care ar asigura realizarea eficace a terapiei și profilaxiei infecțiilor nosocomiale.

Scopul studiului. Determinarea particularităților epidemiologice în infecțiile nosocomiale neurochirurgicale.

Materiale și metode. Drept material informativ pentru studiu au servit 3600 de fișe de observație și rezultatele investigațiilor microbiologice a 272 de pacienți neurochirurgicali. Anii de studiu – 2004, 2006.

Rezultate. În urma analizei retrospective active a 3600 de pacienți tratați în două secții de neurochirurgie pe parcursul anilor 2004 și 2006 s-a constatat că 116 din ei au făcut infecție septico-pulentă nosocomială (ISPN) în perioada postoperatorie, indicile de frecvență constituind 32,2 la 1000 de pacienți internați (*tab. I*). Totodată, conform înregistrării oficiale, incidența prin ISPN în aceste staționare constituie 4,4‰. Analiza epidemiologică a morbidității conform modului de tratament, chirurgical sau conservativ, a constatat că incidența prin IN printre pacienții tratați conservativ alcătuiește 7,5‰, pe când pentru cei tratați chirurgical incidența constituie 45,8‰.

Așadar, incidența reală prin ISPN în instituțiile neurochirurgicale este de circa 8 ori mai mare în comparație cu cea înregistrată oficial, iar în contingentul de pacienți tratați chirurgical este de aproximativ 6 ori mai înaltă comparativ cu incidența semnalată la pacienții tratați conservativ (*tab. I, fig. I*).

Incidența prin ISPN în staționările de profil neurochirurgical

Anul	Nr. de pacienți	Inclusiv						Total pacienți cu ISPN		Inclusiv raportate	
		Tratați conservativ			Tratați chirurgical						
		Nr. de pacienți	Inclusiv cu INSP		Nr. de pacienți	Inclusiv cu INSP		abs.	‰	abs.	‰
			abs.	‰		abs.	‰				
2004	1800	700	3	4,3	1100	53	48,2	56	31,1	10	5,5
2006	1800	500	6	12,0	1300	54	41,5	60	33,3	6	3,3
În total	3600	1200	9	7,5	2400	107	44,6	116	32,2	16	4,4

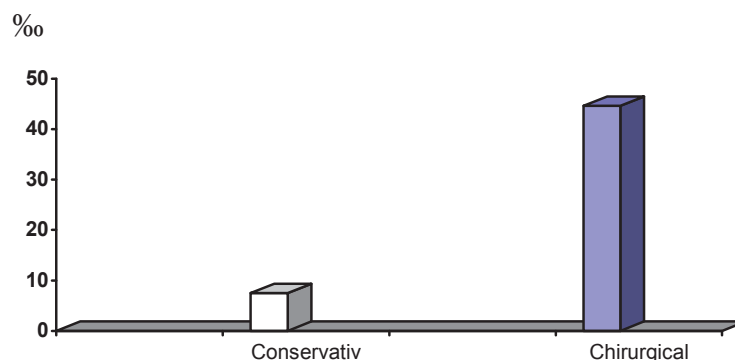


Fig. 1. Distribuția pacienților cu ISPN în funcție de metoda de tratament

Structura nosologică a ISPN neurochirurgicale include: plăgi infectate – 31,0 %, pneumonii – 43,9%, meningoencefalite – 18,9 %, septicemii – 3,4 %, infecții urinare – 1,7 %. Așadar, la pacienții neurochirurgicali în structura infecțiilor septicopurulente nosocomiale predomină formele generalizate – 69,0% în comparație cu infecția de plagă, locală – 31,0 % (tab.2).

Tabelul 2

Structura ISPN neurochirurgicale

Indice	INSP						În total
	Meningo-encefalită	Plagă infectată	Stare septică	Pneumonie	Infecție urinară	Escare	
Abs.	22	36	4	51	2	1	116
%	18,9	31,0	3,4	43,9	1,7	0,8	100,0

În morbiditatea prin ISPN neurochirurgicale predomină bărbații, care constituie 69,3% din toate cazurile studiate, în comparație cu 33,9% femei. Acest fenomen este confirmat și de indicele intensiv la 1000 de operații, care alcătuiește respectiv 41,3 și 64,8 (fig.2).

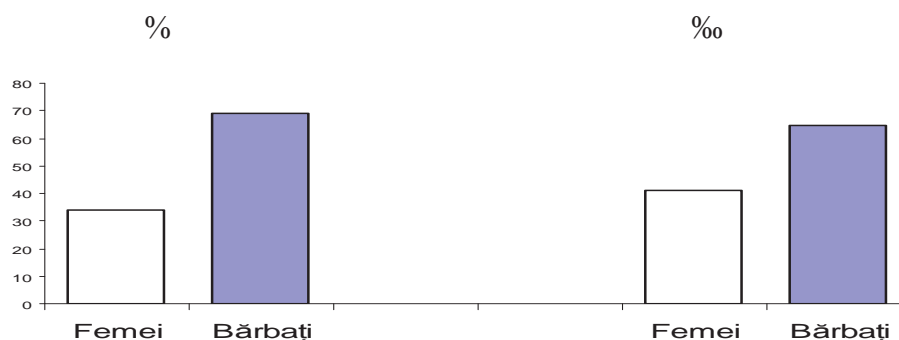


Fig.2. Morbiditatea prin ISPN neurochirurgicale în funcție de genul pacienților

Distribuția morbidității conform contingentelor de vârstă demonstrează faptul că incidența prin ISPN neurochirurgicale sporește odată cu vârsta pacientului (fig.3).

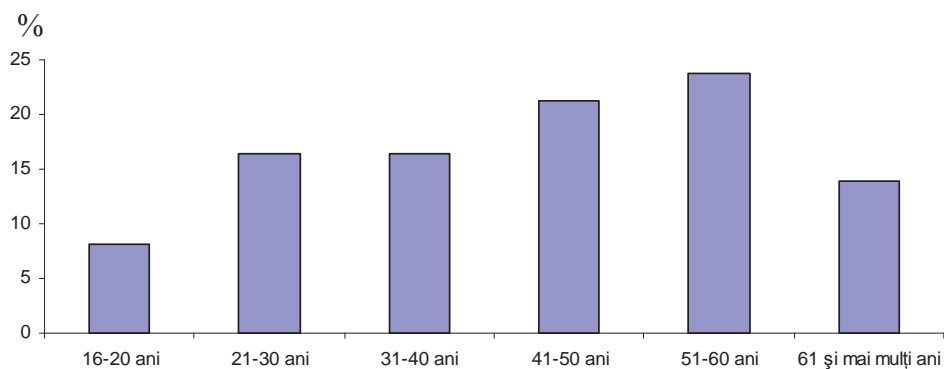


Fig.3. Incidența prin ISPN neurochirurgicale în funcție de vârsta pacienților

Totodată, s-a constatat faptul că la pacienții de vârstă tânără predomină infecția chirurgicală de plagă, pe când la pacienții de vârstă înaintată formele generalizate (pneumonia, meningoencefalita, septicemia) (fig. 4).

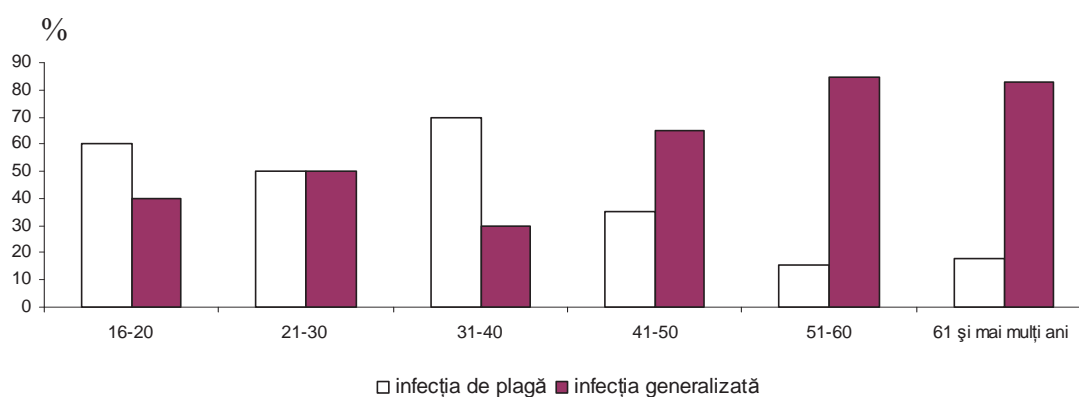


Fig.4. Distribuția formelor de manifestare a ISPN neurochirurgicale în funcție de vârsta pacienților

Așadar, atât predominarea bărbaților în morbiditatea reală prin ISPN, cât și a persoanelor de vârstă înaintată demonstrează rolul imunodificienței în dezvoltarea infecțiilor nosocomiale.

Tabelul 3

Distribuția INSP neurochirurgicale în funcție de diagnosticul de bază

Diagnosticul de bază	Indicii	ISPN						În total
		Meningo-encefalită	Plagă infectată	Stare septică	Pneumonie	Infecție urinară	Escare	
Radiculopatie discogenă	abs.	3	9	2	-	-	-	14
	%	21,4	64,3	14,2	-	-	-	100,0
BCV, AVC	abs.	1	-	-	21	1	-	23
	%	4,3	-	-	91,3	4,3	-	100,0
Abces cerebral	abs.	2	6	-	-	-	-	8
	%	25,0	75,0	-	-	-	-	100,0
TVM	abs.	-	5	1	2	-	1	9
	%	-	55,5	11,1	22,2	-	11,1	100,0
Tumoare cerebrală	abs.	13	9	-	12	1	-	35
	%	37,4	25,7	-	34,3	2,8	-	100,0
TCC	abs.	3	7	1	16	-	-	27
	%	11,1	25,9	3,7	59,3	-	-	100,0

Din *tabelul 3* reiese că la pacienții cu radiculopatii discogene ISPN se manifestă preponderent (64,3%) în formă de plagă infectată, deși la acești pacienți pot fi întâlnite meningoencefalita (21,4%) și chiar stări septice (14,2%). La pacienții cu boală cerebro-vasculară (BCV) și accident vascular cerebral (AVC) evident predomină pneumoniile (91,3%), meningoencefalita (4,3%) și infecția urinară (4,3%), la pacienții cu abces cerebral plagă infectată (75,0%) și meningoencefalita (25,0%). Tot plăgile infectate predomină și la pacienții cu traumatism vertebromedular (TVM) (55,5%). La pacienții cu tumoare cerebrală prevalează stările generalizate: meningoencefalita (37,4%) și pneumoniile (34,3%); infecția de plagă la acest tip de pacienți constituie 25,7%. La pacienții cu traumatism craniocerebral (TCC) predomină pneumoniile, dar pot fi întâlnite meningoencefalite (11,1%) și stări septice (3,7%). Infecția de plagă constituie 25,9%.

Așadar, la pacienții neurochirurgicali tratați conservativ s-au observat, ca regulă, infecții generalizate cu excepția unui caz de escare infectat, pe când la pacienții tratați chirurgical în 31,0 % cazuri s-a dezvoltat infecția chirurgicală de plagă.

Tabelul 4

Pondere ISPN în funcție de diagnosticul de bază

<i>Diagnosticul de bază</i>	<i>ISPN</i>											
	<i>Meningoencefalită</i>		<i>Plagă infectată</i>		<i>Stare septică</i>		<i>Pneumonie</i>		<i>Infecție urinară</i>		<i>Escare</i>	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Radiculopatie discogenă	3	13,6	9	25,0	2	50,0	-	-	-	-	-	-
BCV, AVC	1	4,5	-	-	-	-	21	41,2	1	50,0	-	-
Abces cerebral	2	9,0	6	16,6	-	-	-	-	-	-	-	-
TVM	-	-	5	13,8	1	25,0	2	3,9	-	-	1	100,0
Tumoare cerebrală	13	59,1	9	25,0	-	-	12	23,5	1	50,0	-	-
TCC	3	13,6	7	19,4	1	25,0	16	31,4	-	-	-	-
În total	22	100,0	36	100,0	4	100,0	51	100,0	2	100,0	1	100,0

Din datele prezentate în *tabelul 4* reiese că meningoencefalita drept complicație septico-purulentă nosocomială în circa 60% cazuri apare la pacienții cu tumori cerebrale; pneumoniile nosocomiale sunt caracteristice pentru pacienții cu BCV și AVC, la care au fost înregistrate 41,2% din toate cazurile de pneumonii nosocomiale, la pacienții cu TCC – 31,4% și cu tumori cerebrale – 23,5% cazuri.

Datele prezentate în *tabelul 5* confirmă faptul că majoritatea pacienților cu ISPN s-au aflat în sala de reanimare mai mult de 12 ore (67,6%), în comparație cu pacienții fără ISPN (13,8%).

Este semnificativ faptul că 66,6% din pacienții cu plăgi infectate s-au aflat în sala de reanimare mai puțin de 12 ore, ceea ce demonstrează că contaminarea plăgilor are loc mai frecvent sau în timpul operației ori în perioada de deservire postoperatorie.

Totodată, pneumoniile la pacienți sunt în legătură directă cu deservirea lor în sălile de reanimare. 96,1% din ei s-au aflat în sala de reanimare mai bine de 3 zile și au fost supuși următoarelor manipulări medicale: cateterizarea vezicii urinare (47,4%), lavaj traheobronșic (30,6%), respirație prin sondă (43,9%), alimentație prin sondă (42,1%), traheostomie (8,6%). În comparație cu pacienții cu pneumonii, pacienților cu plăgi infectate li s-au efectuat asemenea manipulări numai în 27,6% cazuri, iar pacienților fără ISPN doar în 13,4% cazuri și numai cateterizarea urinară.

Așadar, pentru pacienții cu pneumonii nosocomiale un factor major de risc este aflarea îndelungată și tratamentul intensiv în secțiile de reanimare.

Incidența prin ISPN în funcție de aflarea și tratamentul în sala de reanimare

Diagnosticul	Indice	Nr. de pacienți	Inclusiv		Durata aflării în secția reanimare					Manipulații în reanimare				
			Fără aflare în secția reanimare	Cu aflare în secția reanimare	1-12 ore	13-24 ore	24-48 ore	3-5 zile	6 zile și mai mult	Cateterizarea vezicii urinare	Lavaj traheo-bronșic	Respirație prin sondă	Alimentare prin SNG	Traheostomie
Meningoencefalită	abs.	22	1	21	9	2	-	4	6	10	3	5	3	-
	%	100,0	4,5	95,5	42,8	9,5	-	19,0	28,5	47,6	14,3	23,8	14,3	-
Plagă infectată	abs.	36	-	36	24	4	2	2	4	6	-	2	2	-
	%	100,0	-	100,0	66,6	11,5	5,5	5,5	11,5	16,6	-	5,5	5,5	-
Stare septică	abs.	4	-	4	2	-	-	-	2	3	2	2	1	-
	%	100,0	-	100,0	50,0	-	-	-	50,0	75,0	50,0	50,0	25,0	-
Pneumonie	abs.	51	-	51	2	-	-	7	42	47	39	41	42	10
	%	100,0	-	100,0	3,92	-	-	13,7	82,4	92,1	76,4	80,4	82,4	19,6
Infecție urinară	abs.	2	-	2	-	-	1	1	-	2	-	-	-	-
	%	100,0	-	100,0	-	-	50,0	50,0	-	100,0	-	-	-	-
Escare	abs.	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	100,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
În total pacienți cu ISPN	abs.	116	2	114	37	6	3	14	54	68	44	50	48	10
	%	100,0	1,7	98,3	32,4	5,3	2,6	12,3	47,4	59,6	38,6	43,9	42,1	8,6
Lotul de control (pacienții fără ISPN)	abs.	142	-	142	123	9	4	4	2	19	-	-	-	-
	%	100,0	-	100,0	86,2	6,3	2,8	2,8	1,4	13,4	-	-	-	-

Drept rezultat al investigațiilor de laborator ale pacienților cu infecții septico-purulente din secțiile neurochirurgicale, au fost depistate 284 de tulpini de microorganisme.

Structura etiologică este variată și include 27 de tulpini de microorganisme, majoritatea – condiționat patogene. Predomină microorganismele grampozitive – 49,3%, inclusiv *S.aureus* (11,61%), *S.epidermidis* (14,78%), *S.saprophyticus* (8,80%), *S.faecium* (4,22%), *S.faecalis* (4,22%), *S.pyogenes* (1,05%), *Corynebacterium* (4,57%). Dintre microorganismele gramnegative, care constituie 38,38%, predomină *Acinetobacterul* – 11,26%, *P.aeruginosa* – 7,04%, *K.pneumoniae* – 5,63%, *E.coli* – 4,57%, microorganismele din genul *Proteus* (*P.mirabilis*, *P.rettgeri*, *P.morgani*) – 4,92%, *E.aerogenes* – 3,16%, *E.cloacae* – 1,05%, *H.influenzae* și *Neisseria* - câte 0,35%. În 12,32% probe au fost depistate alte microorganisme (*S.viridans*, *Actinomyces*, *Candida*, *Bacillus*, *Bacili anaerobi*, *Streptococci anaerobi*, *K.oxytoca*). Așadar, din *tab.5* se observă caracterul poli etiologic al ISPN neurochirurgicale. Dintre microorganismele grampozitive (7 tulpini) prevalează microorganismele din genul *Staphylococcus*, care constituie 71,42% din microorganismele grampozitive sau 35,2% din totalul de microorganisme – agenți cauzali ai ISPN neurochirurgicale. Microorganismele din genul *Streptococcus* alcătuiesc 19,3% din cele grampozitive sau 9,5% din totalul de microorganisme. Un factor semnificativ în etiologia ISPN neurochirurgicale îl constituie microorganismele din genul *Corynebacteriae*, care constituie 9,28% din microorganismele grampozitive sau 4,57% din numărul general de tulpini depistate.

Din grupul de microorganisme gramnegative au fost constatate 11 tipuri de bacterii – potențiali factori etiologici în infecțiile neurochirurgicale. O particularitate importantă este predominarea microorganismelor din genul Acinetobacter, care constituie circa o treime (29,3%) din totalul de microorganisme gramnegative sau 11,26% din totalul de tulpini depistate.

Totodată, analiza rezultatelor investigațiilor bacteriologice în funcție de materialul patologic a demonstrat că din conținutul plăgilor infectate au fost depistate preponderent tulpini de microorganisme grampozitive (5,57 %), în special din genurile Staphylococcus (3,9 %) și Streptococcus (12,6 %). Dintre microorganismele gramnegative din conținutul de plagă mai frecvent au fost înregistrate P.aeruginosa (7,8%) și K.pneumoniae (7,8 %). Din probele de LCR și sânge mai des au fost depistate tulpini de Acinetobacter respectiv 27,6 și 23,3%, S.epidermidis 25,9 și 13,4 % și S.saprophyticus 6,9 și 20,0%. Din probele de urină mai frecvent au fost stabilite tulpini de microorganisme gramnegative (60,7 %), inclusiv E.coli (17,9 %), P.aeruginosa (10,7 %), K.pneumoniae (10,7 %) și Candida (10,7 %) (tab.6, fig.5).

Tabelul 6

Structura microorganismelor depistate de la pacienții cu profil neurochirurgical

Substratul investigat	Indicii	Tipul microorganismelor																					
		Grampozitive								Gramnegative													
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Streptococcus faecium</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus pyogenes</i>	<i>Corynebacterium</i>	În total	<i>Acinetobacter</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Proteus rettgeri</i>	<i>Proteus morgani</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Neisseria</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	În total	Alte microorganisme	În total
Conținut din plagă	abs.	26	19	17	9	9	3	7	90	9	13	13	8	8	-	1	4	2	-	1	59	19	168
	%	15,5	11,3	10,1	5,4	5,4	1,8	4,2	53,57	5,4	7,8	7,8	4,8	4,8	-	0,6	2,4	1,2	-	0,6	35,1	11,3	100,0
LCR	abs.	4	15	4	1	1	-	4	29	16	2	-	-	-	1	-	2	1	-	-	22	7	58
	%	6,9	25,9	6,9	1,7	1,7	-	6,9	50,0	27,6	3,4	-	-	-	1,7	-	3,4	1,7	-	-	37,9	12,0	100,0
Sânge	abs.	2	4	6	1	-	-	1	14	7	2	-	-	-	-	-	1	-	1	-	11	5	30
	%	6,6	13,4	20,0	3	-	-	3,3	46,6	23,3	6,6	-	-	-	-	-	3,3	-	3,3	-	36,6	16,6	100,0
Urină	abs.	1	2	-	1	2	-	1	7	-	3	3	5	2	1	1	2	-	-	-	17	4	28
	%	3,5	7,1	-	3,5	7,1	-	3,5	25,0	-	10,7	10,7	17,9	7,1	3,5	3,5	7,1	-	-	-	60,7	14,3	100,0
În total	abs.	33	40	27	12	12	3	13	140	32	20	16	13	10	2	2	9	3	1	1	109	35	284
	%	11,6	14,0	9,5	4,2	4,2	1,0	4,6	49,29	11,3	7,0	5,6	4,6	3,5	0,7	0,7	3,2	1,0	0,3	0,3	38,4	12,3	100,0

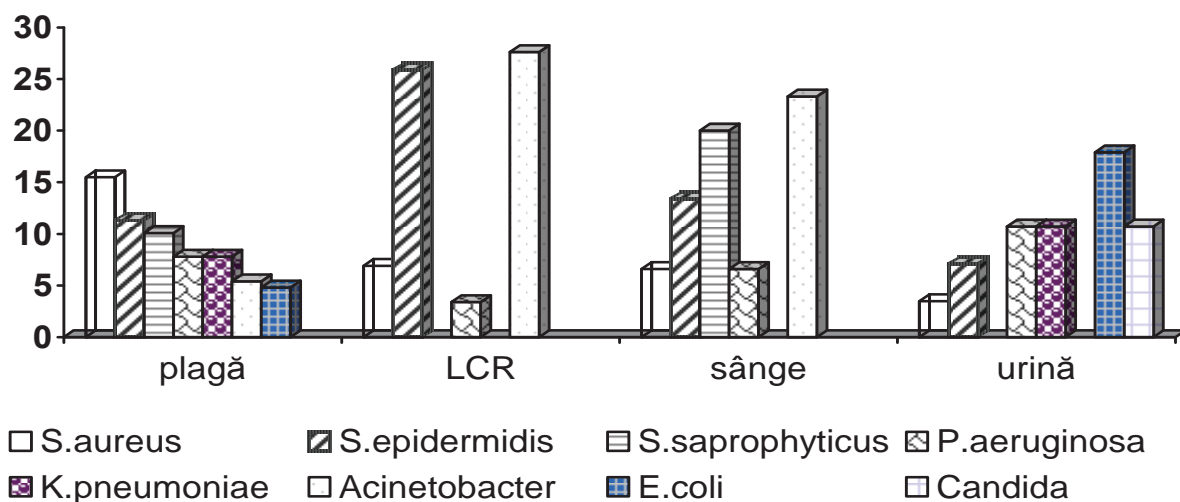


Fig.5. Structura microorganismelor predominante în funcție de materialul patologic

Tot ca o excepție de la regula clasică de agenți cauzali în IN din grupul de noi microorganisme gramnegative în cazul dat face parte și E.aerogenes, care constituie 8,25% din numărul de microorganisme gramnegative depistate. În rest majoritatea din acest grup de microorganisme fac parte din genurile Escherichia, Klebsiella, Pseudomonas și Proteus, care sunt deja recunoscute de cercetători ca agenți cauzali clasici în infecțiile septico-purulente nosocomiale. S-a constatat că în calitate de agenți etiologici potențiali în infecțiile septico-purulente nosocomiale pot servi și alte 9 tipuri de microorganisme, cota- parte a căror constituie 12,32%, fapt care nu trebuie neglijat la determinarea agenților cauzali în ISPN neurochirurgicale.

În urma analizei antibioticogramelor a 284 de tulpini de microorganisme decelate de la pacienții cu ISPN din secțiile de neurochirurgie, investigați pe parcursul anilor 2001-2006, s-a constatat că sensibilitatea generală alcătuiește 50,1%, iar rezistența 49,9%. Suma probelor de testare la antibiotice la care au fost supuse cele 284 de tulpini decelate a constituit 2973, din care în 1490 de probe de antibiotice tulpinile s-au dovedit a fi sensibile, iar în 1483 probe – rezistente. Mai rezistente la antibiotice pot fi considerate microorganismele gramnegative (62,5%), iar mai puțin rezistente alte microorganisme care nu fac parte din grupul de microorganisme grampozitive sau gramnegative (fig. 6).

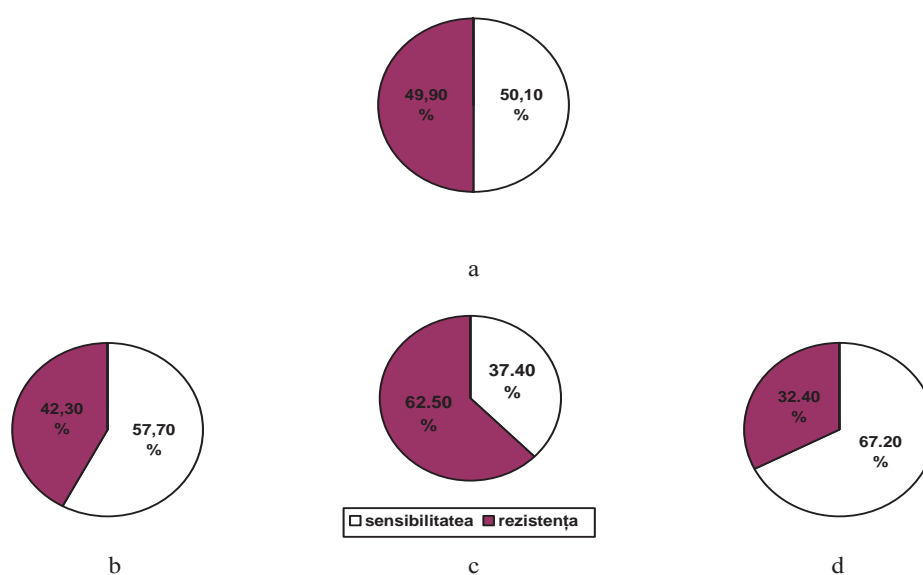


Fig.6. Sensibilitatea / rezistența tulpinilor decelate de la pacienții cu ISPN neurochirurgicale: a) generală; b) microorganisme grampozitive; c) microorganisme gramnegative; d) alte microorganisme

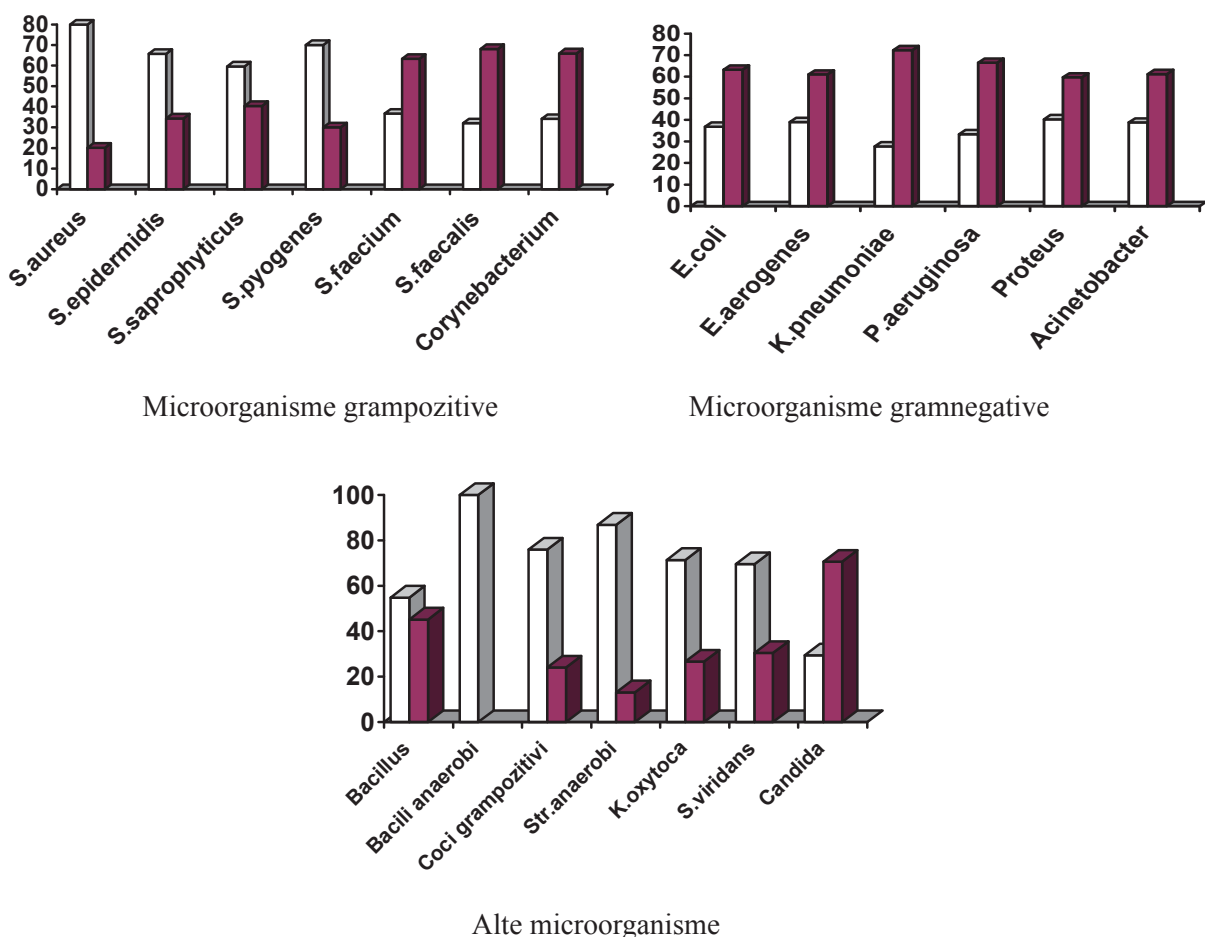


Fig.7. Sensibilitatea / rezistența tulpinilor decelate în funcție de specia microorganismelor

Un element important pentru practica medicală este cunoașterea spectrului de sensibilitate / rezistență în funcție de spectrul microorganismelor. Conform datelor obținute în acest aspect (fig. 7), s-a constatat că din grupul de microorganismele grampozitive o sensibilitate mai pronunțată față de antibiotice se observă la microorganismele din genul Staphylococcus. De exemplu, din toate tulpinile de S.aureus decelate de la pacienții cu ISPN circa 80,0% au fost sensibile la antibiotice, din cele de S.epidermidis - 65,7% și S.saprophyticus circa 60,0% și invers, rezistente au fost considerate respectiv 20,0, 34,3 și 40,4%.

Din microorganismele grampozitive din genul Streptococcus, de asemenea, mai sensibile la antibiotice au fost tulpinile de S.pyogenes (70,0%), rezistente fiind doar 30,0%. Totodată, tulpinile de S.faecium și S.faecalis, depistate la pacienții cu ISPN, au manifestat o rezistență sporită față de majoritatea antibioticelor, care constituie respectiv 63,3 și 68,0%. Din grupul de microorganismele grampozitive o rezistență sporită față de antibiotice manifestă și microorganismele din genul Corynebacteriae, care constituie 65,9% față de 34,1% sensibile.

Privitor la tulpinile de microorganismele gramnegative, s-a constatat că, practic, toate speciile de microorganismele din acest grup depistate de la pacienții cu ISPN în secțiile neurochirurgicale manifestă rezistență sporită față de majoritatea antibioticelor și invers sensibilitate scăzută. De exemplu, din tulpinile de K.pneumoniae, rezistente față de antibiotice s-au dovedit a fi 72,3%, din cele de P.aeruginosa – 66,5%, E.coli – 63,2%, E.aerogenes – 61,0%, Acinetobacter – 61,2%, și din cele din genul Proteus – circa 60,0%. Așadar, se poate presupune că anume din acest grup de microorganismele se formează tulpini spitalicești, care ușor circulă în condiții de spital, chiar sub presiunea antibioticelor.

O altă situație în aspectul sensibilității / rezistenței se observă în grupul „Alte microorganismele”. Practic, toate speciile de microorganismele depistate de la pacienții cu ISPN manifestă o sensibilitate

sporită față de majoritatea antibioticelor, care variază între 54,8 și 100,0%, cu excepția tulpinilor de Candida, care sunt sensibile numai în 29,4% cazuri. Fenomenul respectiv se explică prin faptul că aceste specii de microorganisme în calitate de agenți cauzali în ISPN se întâlnesc mai rar, în special în cazurile septice, la organismele cu imunodeficiență avansată și fac parte, de obicei, din microorganismele habituale sau autoinfectate.

Concluzii

1. Infecțiile septico-purulente nosocomiale prezintă o problemă actuală pentru staționarele neurochirurgicale, constituind 44,6 cazuri la 1000 de operați sau 32,2 cazuri la 1000 de pacienți internați.

2. În structura ISPN predomină infecțiile generalizate – 69,6% (pneumoniile, meningoencefalitele, septicemiile). Cota-parte a plăgilor infectate constituie 31,0%.

3. S-a constatat o asociere a ISPN cu diagnosticurile de bază, iar a formelor generalizate – cu aflarea pacienților mai bine de 3 zile în secția reanimare și intervențiile de respirație și alimentație artificială.

4. Din particularitățile predominante în ISPN neurochirurgicale fac parte structura polietologică, predominată de microorganisme condiționat patogene, și polirezistența înaltă a tulpinilor decelate la antibiotice.

Bibliografie selectivă

1. Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.140 din 30.04.98 *Despre perfecționarea măsurilor de combatere și profilaxie a infecțiilor nosocomiale.*

2. Prisacari V., Stoleicov S., *Particularitățile epidemiologice și etiologice în osteita posttraumatică* // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, nr.3 (7), 2006; p.261-270.

3. Prisacari V., Paraschiv A., Jucovschi C., *Evaluarea epidemiologică a factorilor de risc în infecțiile septico-purulente nosocomiale* // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, nr.2 (2), 2005 p.73-86.

4. Prisacari V., *Problema infecțiilor nosocomiale* // Curierul medical, nr.3, 2005, p. 47- 52.

5. Rebedea I., *Evaluarea riscului la infecții nosocomiale în instituții curativ-profilactice* // Bacteriologie, virusologie, parazitologie, epidemiologie, nr.3-4, vol.39, 1994, p.173-177.

6. Акимкин В.Г., *Структура внутрибольничных инфекций в крупных госпиталях* // Военно-медицинский журнал, nr 2, 1997, p.42-46.

7. Ковалева Е.П., Семина Н.А., *Профилактика внутрибольничных инфекций*, М., 1993, p.228.

8. *Основы инфекционного контроля* // Практическое руководство. Издание второе. American International Health Alliance, 1997.

9. Прозоровский С.В., Генчиков Л.А., *Принципы борьбы с внутрибольничными инфекциями* // ЖМЭИ, nr. 2, 1995, p.30-37.

10. Яфаев Р.Х., Зуева Л.П., *Основы направления оптимизации системы мер борьбы и профилактики стафилококковой инфекции в родовспомогательных учреждениях* // Журнал „Гигиена и Санитария”, nr. 2, 1987, p.16-23.

11. Яфаев Р.Х., Зуева Л.П., *Эпидемиология внутрибольничной инфекции*, Л-„Медицина”, 1989, p.168.

Rezumat

În lucrare sunt prezentate particularitățile epidemiologice ale infecției neurochirurgicale, stabilite activ în urma analizei a 3600 de pacienți din secțiile de neurochirurgie. S-a constatat că incidența prin infecțiile nosocomiale constituie 44,6% la 1000 de pacienți operați. Predomină stările generalizate – 69,6% (pneumoniile, meningoencefalitele, septicemiile) și plăgile infectate – 31%. 96,1% din cazuri se asociază cu aflarea în secția reanimare mai bine de 3 zile și cu următoarele manipulații: respirație artificială – 43,9%, alimentație artificială – 42,1%. S-a constatat structura polietologică a infecțiilor și polirezistența înaltă la antibiotice a tulpinilor decelate.

Summary

The study includes the epidemiological peculiarities of neurosurgical infections, which were actively established through the epidemiological analysis of 3600 patients from the neurosurgery department. The incidence of the nosocomial infections is 44,6% per 1000 operated patients. The prevalence of the generalized forms was higher than others – 69,6% (pneumonia, meningoencephalities and sepsis), infections of wound – 31%. In 96,1% cases of nosocomial infections were caused by the situation of staying in the intensive therapy department more than 3 days with following manipulations: artificial breathing – 43,9%, artificial alimentation – 42,1%. There were established the polyethyological structure and their polyresistance to the antibiotics of the nosocomial infections.

Were established polyetiological structure of infection and high polyresistence of the antibiotics decelerate stems.

EVALUAREA IGIENICĂ A IMPACTULUI CALITĂȚII AERULUI ATMOSFERIC ASUPRA MORBIDITĂȚII POPULAȚIEI DIN OR. CHIȘINĂU

Grigore Friptuleac, dr. h. în medicină, prof. univ., **Marina Lupu**, doctorand,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă

Conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate (1997-2006), pe parcursul ultimilor ani indicii demografici și ai sănătății publice în Republica Moldova se mențin la nivel nefavorabil – sunt diminuați indicii natalității, la nivel înalt se menține morbiditatea generală, este extrem de redusă speranța de viață la naștere. Aceste caracteristici ale sănătății umane, îndeosebi în spațiul urban, sunt dependente, în mare măsură, de nivelul de poluare a aerului atmosferic.

Scopul studiului este evaluarea indicatorilor semnificativi ai calității aerului atmosferic din urbe și a influenței lor asupra morbidității populației.

Materiale și metode. S-au utilizat metodele de cercetare: sociale, sanitaro-chimice, igienice, epidemiologice, statistice. S-a determinat gradul de poluare a aerului atmosferic cu pulberi, NO₂, SO₂, CO, fenoli, aldehydă formică.

În grupul de indicatori ai sănătății s-a studiat morbiditatea populației după clase și structură. Evaluarea stării de sănătate a fiecărui individ s-a efectuat și prin metoda anchetării. Obiectul de studiu l-au constituit populația or. Chișinău, fișele medicale, calitatea aerului atmosferic.

Pentru a evidenția interrelațiile dintre indicii de sănătate și indicii calității aerului s-a aplicat calculul coeficientului de corelație liniară (Bravais-Pearson) în corespundere cu metodele expuse de D. Enăchescu și coaut. (1996), Oliver Pop, Nistor Ferdinand (1996), E. Jaba (1998), A. Stantor, Rh. Glandz (1999).

Rezultate și discuții. Aerul din urbele mari ale Republicii Moldova este poluat cu mai multe tipuri de gaze toxice. Arderea combustibilului fosil și a biomasei sunt sursele principale de poluare cu SO₂, CO, NO₂, pulberi, metale grele și CO₂ gaz, ceea ce contribuie la apariția „efectului de seră”. Conform datelor Centrului de Medicină Preventivă a mun. Chișinău și ale Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă, în dinamica ultimilor ani, în or. Chișinău se atestă o poluare intensivă a aerului atmosferic (*tab. 1*).

Tablul 1

Caracteristica nivelului de poluare a aerului atmosferic (date anuale, medii) pe parcursul anilor 2001-2006, mg/m³

Substanța poluantă	Anii					
	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Pulberi în suspensii	0,06	0,048	0,064	0,05	0,072	0,08
Dioxid de azot	0,014	0,01	0,036	0,043	0,029	0,044
Monoxid de carbon	1,44	1,31	1,35	1,56	2,00	2,21

Dioxid de sulf	-	0,016	0,006	0,003	0,003	0,005
Fenol	0,002	0,001	0,001	0,001	0,003	0,002
Aldehida formică	0,005	0,004	0,008	0,003	0,004	0,003

După cum se vede din datele prezentate în tabel, în or. Chișinău în perioada anilor 2001-2006 conținutul de pulberi în aerul atmosferic a sporit de la 0,06 până la 0,08 mg/m³. Concentrația de SO₂ s-a redus de la 0,016 până la 0,005 mg/m³. O legitate diametral opusă se înregistrează în dinamica concentrației NO₂, care în perioada 2001-2002 a manifestat o scădere ușoară de la 0,014 până la 0,01 mg/m³, pentru ca ulterior să înregistreze o majorare vădită, constituind în 2003 - 0,036 mg/m³, iar în 2006 - 0,044 mg/m³. Cea mai mare parte a oxizilor de azot, depistați în aerul atmosferic al orașelor moderne, revine gazelor de eșapament ale transportului auto, care este într-o creștere permanentă, fapt destul de alarmant. Unei legități deosebite este supusă și evoluția concentrației de aldehidă formică, care în perioada 2002-2003 a înregistrat, practic, o dublare a concentrației, iar începând cu 2004 - o reducere bruscă de până la 0,003 mg/m³.

Analiza datelor obținute în dinamica lunilor a indicat că nivelul cel mai înalt al concentrației de pulberi s-a înregistrat primăvara și vara, picul fiind în luna martie. Posibil, aceasta se explică prin particularitățile climato-geografice sezoniere.

Principalele surse de poluare ale aerului atmosferic în orașul Chișinău sunt transportul auto, CET-urile, sistemele autonome de încălzire a locuințelor, cazangeriile, întreprinderile chimice, de construcție.

Cantitatea anuală de degajări ale gazelor de emisie constituie pentru orașul Chișinău aproape 100 mii de tone, fiecărui locuitor revenindu-i câte 115-120 kg de substanțe nocive.

Un loc deosebit în poluarea aerului atmosferic îl ocupă transportul auto. Cauzele principale care duc la creșterea impactului transportului asupra mediului înconjurător sunt:

- **parcul învechit al automobilelor.** Doar 15% din aproximativ 430 de mii de autoturisme înregistrate în Republica Moldova sunt exploatate mai puțin de 10 ani. Cota celor cu perioada de exploatare de până la 7 ani constituie 5%. Conform testărilor din septembrie 2005, fiecare al cincilea automobil cu carburator și fiecare al treilea cu motor Diesel are depășiri ale concentrațiilor de substanțe toxice în gazele de emisie.

- **calitatea joasă a carburanților.**

- **supraaglomerarea traficului.** În municipiul Chișinău sunt înregistrate circa 180-200 mii de unități de transport, încă aproximativ 200 de mii vin din teritoriu sau tranzitează capitala. Capacitatea de proiect a străzilor orașului constituie doar 90-100 mii de unități;

- **calitatea proastă a drumurilor.** Conform datelor poliției rutiere, în mun. Chișinău a crescut considerabil numărul de autoturisme (*fig.1*), care a constituit în anul 2000 - 110708 unități, în 2003 - 145937 unități, în 2006 circa 180000 unități.

Poluarea mediului înconjurător cu gaze de eșapament reprezintă o problemă gravă, care s-a acutizat în ultimele decenii. Ele conțin un complex de substanțe toxice, principalele fiind: CO și NO₂, hidrocarburile, cetonele, aldehidele, Pb etc. În condițiile meteorologice corespunzătoare substanțele componente ale gazelor de eșapament sunt supuse unui șir de reacții, care ulterior formează smogul fotochimic.

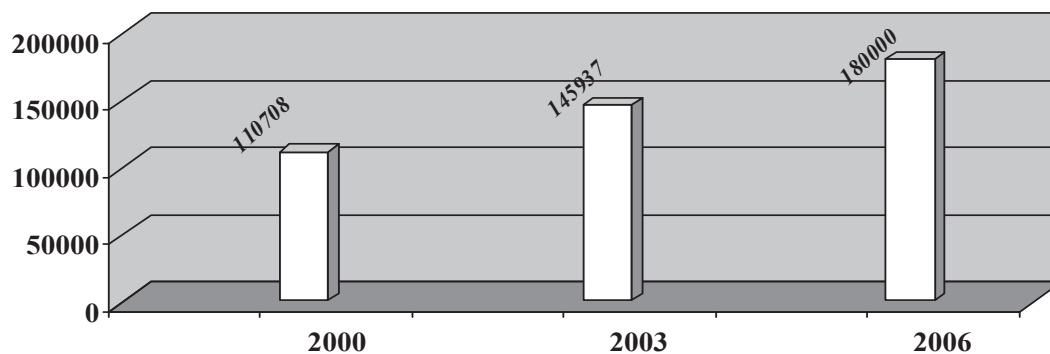


Fig.1. Dinamica numărului de autoturisme înregistrate în mun. Chișinău

La evaluarea indicilor relevanți pentru monitoringul socioigienic este deosebit de important a evidenția corelațiile cantitative dintre factorii de mediu și indicii stării de sănătate. În acest context este necesar a determina, în primul rând, nivelul morbidității populației (tab. 2).

Tabelul 2

**Dinamica morbidității populației mun. Chișinău în perioada 2001-2006
(la 10000 de locuitori)**

Populația	Anii					
	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Adulți	6445,3	6791,2	6930,0	6915,5	7173,0	7350,1
Copii	10551,0	11233,5	11393,1	11328,9	11696,3	11535,6
În total	7211,2	7556,3	7859,1	7797,6	8048,1	8133,4

Datele prezentate în tabel demonstrează o creștere continuă a nivelului morbidității generale a populației mun. Chișinău, inclusiv la copii și la cei adulți.

În cazul poluării aerului atmosferic, aparatul respirator este primul (dar nu singurul) care este afectat. Factorii de mediu intervin atât ca agenți etiologici, cât și ca factori determinanți sau favorizanti ai apariției puseurilor evolutive. De menționat faptul că morbiditatea prin afecțiuni ale aparatului respirator la copii indică o serie de aspecte epidemiologice particulare cu consecințe importante asupra capacității lor biologice.

Populația infantilă reprezintă categoria cu risc la îmbolnăviri mai crescute datorită particularităților biologice (organismul în creștere, sistemul imunitar insuficient dezvoltat). În tab. 3 prezentăm dinamica maladiilor respiratorii la copiii din mun. Chișinău.

Tabelul 3

**Dinamica morbidității la copii în mun. Chișinău prin bolile aparatului respirator
(la 10000 de locuitori)**

Nozologii	Incidența				Prevalența			
	Anii							
	2003	2004	2005	2006	2003	2004	2005	2006
Boli ale ap. respirator, inclusiv:	3678,2	3737,5	4095,9	4052,6	4570,4	4133,2	4384,9	4314,7
Bronșită cronică	6,0	7,8	6,6	5	22,2	25,2	31,1	33,6
Astmul bronșic	3,6	3,9	4,4	5,4	23,8	29,1	31,2	33,8

Datele prezentate mărturisesc despre gradul înalt al maladiilor respiratorii la copiii din municipiu și despre o tendință de creștere a bronșitelor cronice și a astmului bronșic. Este în creștere, îndeosebi, prevalența bronșitelor și a astmului bronșic, ceea ce indică predominarea maladiilor cronice.

În cazul expunerii la pulberi în suspensie, consecințele constau în afectarea tuturor grupelor de vârstă, prin favorizarea apariției și agravarea evoluției unor afecțiuni ca: bronșita acută și cronică, emfizemul pulmonar, astmul bronșic, bronhopneumopatia obstructivă cronică, cancerul pulmonar.

Pentru estimarea interrelațiilor dintre indicii calității aerului atmosferic și indicii morbidității populației s-a determinat coeficientul de corelație. Așa o metodologie a studiului corespunde principiilor de utilizare a legii interdependenței fenomenelor, care permit a depista direcțiile și intensitatea influenței lor reciproce. Ele au importanță nu doar pentru diagnosticul clinic al stărilor morbide, ci și pentru evidențierea stărilor premorbide.

Manifestă legături corelative directe și destul de înalte conținutul de dioxid de azot al aerului atmosferic cu așa stări patologice ca tumorile ($r=0,77$), bolile sângelui ($r=0,85$), bolile aparatului circulator ($r=0,88$), bolile endocrine ($r=0,96$). Conținutul de pulberi în aer corelează cu bronșita cronică ($r=0,90$), astmul bronșic ($r=0,87$). Aceste două maladii sunt în corelație și cu concentrația aldehidei formice în aer (respectiv $r=0,41$ și $r=0,71$).

Important este că gradul de agresiune a calității aerului atmosferic ocupă locul II printre factorii de risc determinanți ai stărilor patologice nontransmisibile (fig.2).

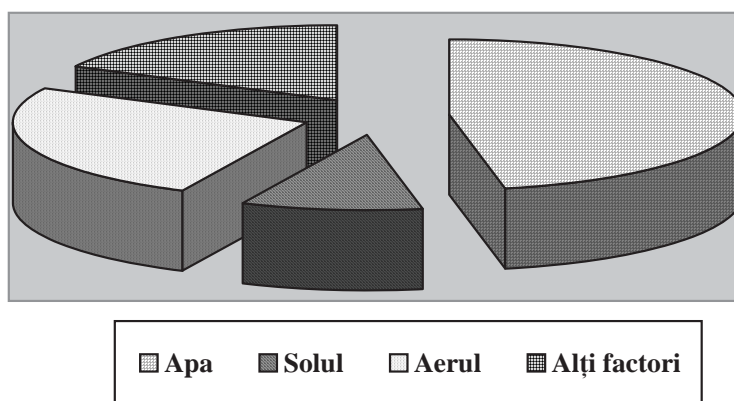


Fig. 2. Ponderea factorilor de mediu (%)

În această bază s-au determinat factorii mediului urban în funcție de riscul pentru sănătatea populației. Ponderea acestor factori este următoarea:

I - calitatea apei - 47,06%;

II - calitatea aerului atmosferic - 25,47%;

III - alți factori (preponderent comportamentali) - 17,60%;

IV - calitatea solului - 9,89%.

Rezultatele obținute sunt foarte importante pentru argumentarea măsurilor concrete de prevenire a poluării aerului atmosferic, de menținere și fortificare a sănătății populației urbane.

Concluzii

Pe parcursul anilor 2000-2006 în or. Chișinău s-a înregistrat sporirea concentrațiilor unor poluanți (pulberi, NO₂, CO) în aerul atmosferic. Sursa principală și permanentă de poluare a aerului atmosferic în or. Chișinău rămâne a fi transportul auto. În structura morbidității populației printre cele mai frecvente grupe de maladii cronice sunt bolile sistemului respirator. Nivelul de poluare a aerului atmosferic corelează direct cu sporirea unor forme nozologice.

Bibliografie selectivă

1. Enăchescu D., Marcu Gr.-M., Marcu A. ș. a., *Cercetarea stării de sănătate și a principalilor factori care o influențează – în vederea fundamentării strategiilor de intervenție.* //Jurnal de Medicină Preventivă, vol. 4, nr. 2, 1996, p. 9-24.
2. Jaba Elizaveta, Statistica, București. Editura Economică, 1998, 464 p.
3. Pop Oliver, Nistor Ferdinand, Epidemiologie generală //Timișoara, „Helicon”, 1996, 312 p.
4. Stantor A., Glandz Rh., Primer of biostatistics. New York, 1999, 459 p.

Rezumat

Sunt prezentate rezultatele investigațiilor gradului de poluare a aerului atmosferic în mun. Chișinău pe parcursul anilor 2000-2006 ale morbidității generale și ale celei prin bolile sistemului respirator. S-a stabilit că sursa principală și permanentă de poluare a aerului atmosferic este transportul auto. Nivelul de poluare a aerului atmosferic corelează direct cu sporirea unor forme nozologice.

Summary

There are presented results of investigations of the degree of atmospheric air's pollution in Chisinau – city during 2000 – 2006 years, the general morbidity and morbidity of respiratory system. It was established that the motor transport is the main and permanent source of pollution. The level of atmospheric air's pollution correlates directly with increase of some morbid forms.

CARACTERISTICA MORBIDITĂȚII CU INCAPACITATE TEMPORARĂ DE MUNCĂ LA OPERATORII CENTRULUI DE CALCUL(CC) ȘI SERVICIULUI DE INFORMAȚIE(SI) DIN TELECOMUNICAȚII

Gheorghe Ostrofeț, dr.h.în medicină, **Aliona Tihon**, **Cătălina Croitoru**,
Elena Ciobanu, asist. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Organismul omului coexistă permanent într-o strânsă interrelație cu mediul înconjurător, inclusiv cu mediul ocupațional. Atât timp cât organismul se menține în stare de echilibru cu mediul, manifestând capacitatea necesară de rezistență și adaptare la modificările acestuia, omul este sănătos. Sănătatea însă nu înseamnă doar absența bolii, deoarece buna stare a organismului uman nu depinde numai de echilibrul fizic. Omul are nevoie și de un echilibru armonios sub aspect social. Aici este luată în considerare starea sănătății omului ca individ sub aspectul funcțiilor fiziologice ale organismului sau și în conformitate cu acțiunea diversilor factori, inclusiv factorilor social-economici, ocupaționali [1,2,3,4].

În același timp, la întreprindere comitetul sindical și medicii de întreprindere întocmesc o dare de seamă după un formular special (F-16) pentru o perioadă anumită de timp (trimestru, semestru și anuale). În acest formular se indică numărul muncitorilor, cazurilor și zilelor cu incapacitate de muncă.

Materiale și metode

Caracteristica stării de sănătate a operatorilor s-a efectuat după formele de evidență (F16-ITM). Conform formularului respectiv s-au calculat următorii indici:

- – numărul de cazuri cu incapacitate temporară de muncă la 100 salariați;
- – numărul de zile cu incapacitate temporară de muncă la 100 de angajați;
- – durata medie a unui caz de boală cu incapacitate temporară de muncă;
- – procentajul incapacității temporare de muncă.

Rezultate și discuții

După datele formelor de evidență (F16-itm) pentru perioada de 5 ani (2001–2005), la operatorii CC și SI din telecomunicații s-a analizat morbiditatea cu ITM, comparând-o cu nivelul mediu al morbidității cu ITM pe Republica Moldova și cu nivelul mediu al lotului martor (muncitorii, care activează în aceleași condiții, dar nu permanent la computer).

În această activitate sunt implicate numai femei. În perioada anilor 2001–2005 în serviciile menționate au muncit $800,0 \pm 1,54$ persoane (400 la CC, 300 la SI, 100 din lotul martor). Analizând MITM în anii 2001–2005 s-a determinat o înregistrare în creștere continuă și a constituit în anul 2001 la operatorii CC–56,0 cazuri cu 901,6 zile cu ITM la 100 de operatori, la SI–65,0 cazuri cu 1033,5 zile la 100 de operatori și la persoanele lotului martor – 43,0 cazuri cu 636,4 zile la 100 salariați, iar în anul 2005 la CC–95,7 cazuri cu 1655,6 zile cu ITM la 100 de operatori, la SI–98,7 cazuri cu 2003,6 zile cu ITM la 100 de operatori, la persoanele lotului martor – 56,0 cazuri cu 907,2 zile cu ITM la 100 de salariați (*tab. 1*).

Tabelul 1

Incidența după frecvența, gravitatea și durata medie a unui caz de incapacitate temporară de muncă a operatorilor CC și SI în dinamică la 100 de angajați

	<i>Indicii morbidității</i>	<i>2001</i>	<i>2002</i>	<i>2003</i>	<i>2004</i>	<i>2005</i>	<i>M±m</i>
Centrul de calcul	Cazuri	56,0	83,3	91,2	94,8	95,7	84,5±7,38
	Zile	901,6	1416,1	1504,8	1583,2	1655,6	1412,8±133,7
	Durata medie a unui caz	16,1	17,0	16,5	16,7	17,3	16,72±0,21
Serviciul de informație	Cazuri	65	87,6	96,7	97,6	98,7	89,12±6,35
	Zile	1033,5	1515,5	1614,9	1717,7	2003,6	1577,0±158,4
	Durata medie a unui caz	15,9	17,3	16,7	17,6	20,3	17,68±0,7

Republica Moldova	Cazuri	48,3	45,3	45,6	47,7	56,3	48,6±2,0
	Zile	687,7	725,6	696,0	715,8	832,9	731,6±26,2
	Durata medie a unui caz	14,3	16	15,3	15,0	14,8	15,05±0,2
Lotul martor	Cazuri	43	49,4	51,2	51,7	56,0	50,3±2,1
	Zile	636,4	795,4	819,2	816,9	907,2	795,0±44,1
	Durata medie a unui caz	14,8	16,1	16,0	15,8	16,2	15,8±0,25

Concomitent, în perioada anilor 2001–2005 în care s-au efectuat cercetările, nivelul mediu al morbidității cu ITM a fost la operatorii CC–84,5 ± 7,38 cazuri cu 1412,8 ± 133,7 zile ITM la 100 de operatori, cu durata medie a unui caz – 16,72 ± 0,21 zile. La operatorii SI –89,12 ± 6,35 cazuri cu 1577,0 ± 158,4 zile de ITM la 100 de operatori, durata medie a unui caz –17,68 ± 0,7 zile, la persoanele lotului martor – 50,2 ± 2,1 cazuri cu 795,0 ± 44,1 zile cu incapacitate la 100 de salariați, durata medie a unui caz 15,7 ± 0,25 zile, pe când la salariații pe republică acest indice alcătuiește 78,5 ± 2,2 cu 731,6 ± 26,2 zile ITM.

De aici nivelul mediu al cazurilor și zilelor cu ITM la operatorii CC și SI din telecomunicații este mai evidențiat față de nivelul mediu al acestor indici la angajații pe republică și a lotului martor. Nivelul MITM în 5 ani a sporit: la operatorii CC de 1,7 ori după numărul de cazuri și de 1,83 ori după numărul de zile cu ITM la 100 de operatori; la operatorii SI – de 1,52 ori după numărul de cazuri și de 1,23 ori după numărul de zile cu ITM la 100 de operatori; la persoanele lotului martor - de 1,3 ori după numărul de cazuri și de 1,42 ori după numărul de zile cu incapacitate la 100 de salariați.

Nivelul maxim al MITM a fost constatat în anul 2005, iar cel minim – în anul 2001 (*tab. 1*), însă în ambele cazuri depășește nivelul morbidității pe republică și a lotului martor respectiv cu 70% și cu 71% după numărul de cazuri la operatorii CC și respectiv cu 75,3% și cu 76,2% la operatorii SI în anul 2005 și respectiv cu 15,9% și cu 30,2% la operatorii CC și cu 34,5% și cu 51,1% la operatorii SI în anul 2001.

Conform numărului de zile cu ITM la operatorii CC și SI s-a determinat aceeași direcție ca și după numărul de cazuri, constituind 1655,6 zile cu incapacitate la 100 de operatori de la CC; 2003,6 zile cu incapacitate la 100 de operatori de la SI în anul 2005, iar în anul 2001–901,6 zile cu incapacitate la 100 de operatori de la CC și 1033,5 zile cu incapacitate la 100 de operatori de la SI.

Mai puțin exprimată este dinamica duratei medii a unui caz cu un nivel maxim în anul 2005 - 17,3 zile la operatorii CC și 20,3 zile la operatorii SI, la angajații pe republică –16,0 zile în anul 2002 și la persoanele din lotul martor – 16,2 zile în anul 2005. Nivelul minim a fost determinat în anul 2001 cu 16,1 zile la operatorii CC, 15,9 zile la operatorii SI–14,3 zile la angajații pe republică, 14,8 zile la persoanele lotului martor. Durata medie a unui caz la operatorii din telecomunicații (la operatorii CC–16,72 zile, SI–17,68 zile) este mai majorată decât pe republică (15,05±0,2 zile) și față de cea a persoanelor lotului martor (15,8±0,25 zile).

Analizând structura morbidității cu incapacitate temporară de muncă după formele nozologice, am determinat că după cazurile de boală cu ITM pe primul loc se plasează afecțiunile organelor respiratorii, care constituie la operatorii CC–34,37%, la operatorii SI–30,69%, la persoanele lotului martor – 25,0%, pe locul doi se plasează bolile sistemului circulator – la operatorii CC–11,23% și SI–11,6%; la persoanele lotului martor – bolile aparatului urogenital – 14,14%, pe locul trei se plasează la operatorii CC – grupul de alte boli – 9,9%, la operatorii SI – bolile aparatului urogenital – 9,08%, la personalul lotului martor – bolile sistemului digestiv – 12,7%.

Conform numărului de zile cu ITM pe primul loc s-au plasat la toate grupele cercetate bolile aparatului respirator și au constituit respectiv la operatorii CC–35,1%, SI–32,8%, la personalul din lotul martor – 24,2%, urmat de bolile sistemului osteoarticular la operatorii CC–16,4%, SI–14,7%, la personalul lotului martor de bolile sistemului digestiv – 18,3%, apoi urmează bolile sistemului circulator – la operatorii CC–11,05%, SI–11,00%, la personalul lotului martor – bolile aparatului urogenital – 13,39%.

Cercetând datele prezentate după cazurile de boală și după numărul de zile cu ITM, am depistat

că pe primul loc în toate grupurile de angajați se plasează bolile sistemului respirator, iar pe locul doi – după cazuri: la operatorii CC și SI – bolile sistemului circulator, iar după zilele cu ITM – bolile sistemului osteoarticular, ceea ce, probabil, se explică prin tratamentul mai îndelungat al ultimelor.

Plasarea bolilor sistemului respirator pe locul întâi se lămurește prin acțiunea asupra organismului angajaților din toate grupele cercetate a microclimatului mediului ambiant nefavorabil (temperatura scăzută și umiditatea relativă sporită) deosebită de microclimatul din încăperile de muncă a lor, prezența curenților de aer rece în timpul funcționării climatizatorilor. Poziția forțată șezândă la operatorii CC și SI un timp îndelungat acționează nefavorabil asupra sistemului osteoarticular al operatorilor.

Analizând morbiditatea la 100 salariați după bolile aparatului respirator, am constatat că pe primul plan se plasează infecțiile acute ale căilor respiratorii la operatorii CC–14,6% cazuri cu 21,8% zile cu ITM, la operatorii SI–10,43% cazuri cu 14,21% zile cu ITM, la personalul lotului martor – 5,37% cazuri cu 7,84% zile cu ITM. Locul doi îl deține grupa - alte boli ale căilor respiratorii superioare: la operatorii CC–10% cazuri cu 4,34% zile cu ITM, la operatorii SI–7,4% cu 4,45% zile cu ITM, la personalul lotului martor – 5,37% cazuri cu 2,77% zile cu ITM, apoi urmează grupa de acutizări ale bolilor cronice ale aparatului respirator la operatorii CC–3,38% cazuri cu 3,32% zile cu ITM, la operatorii SI–2,98% cazuri cu 2,8% zile cu ITM și la personalul lotului martor – 4,78% cazuri cu 4,6% zile cu ITM. Bolile sistemului circulator – boala hipertensivă la operatorii CC–6,38% cazuri, cu 4,9% zile cu ITM, la operatorii SI–6,57% cazuri cu 4,95% zile cu ITM, la personalul lotului martor – 2,58% cazuri cu 2,07% zile cu ITM; boala ischemică – la operatorii CC–1,9% cazuri cu 2,9% zile cu ITM, la operatorii SI–2,24% cazuri cu 3,1% zile cu ITM. Din grupul bolilor sistemului digestiv se evidențiază bolile ficatului, vezicii biliare și pancreasului: la operatorii CC–3,54% cazuri cu 5,4% zile cu ITM, la operatorii SI–3,32% cazuri, cu 5,1% zile cu ITM, la personalul lotului martor – 4,78% cazuri cu 7,18% zile cu ITM. Bolile ochiului și anexelor – constituie la operatorii CC–3,2% cazuri cu 2,84% zile cu ITM, la operatorii SI–1,5% cazuri cu 1,37% zile cu ITM, la personalul lotului martor – 2,4% cazuri cu 2,31% zile cu ITM. Bolile urechii alcătuiesc la operatorii CC–1,44% cazuri cu 0,81% zile cu ITM, la operatorii SI– 4,49% cazuri cu 2,78% zile cu ITM, la personalul lotului martor – 2,38% cazuri cu 1,54% zile cu ITM. Evidențierea bolilor urechii la operatorii SI este legată, probabil, de acțiunea zgomotului de la utilizarea garniturii telefonice.

Concluzii

În perioada anilor 2001–2005 nivelul mediu al morbidității cu ITM la 100 de operatori a constituit la CC – $84,5 \pm 7,38$ cazuri cu $1412,8 \pm 133,7$ zile cu ITM, cu durata medie a unui caz – $16,72 \pm 0,21$ zile; la SI – $89,12 \pm 6,35$ cazuri cu $1577,0 \pm 158,4$ zile de ITM, durata medie a unui caz – $17,62 \pm 0,7$ zile, la persoanele lotului martor – $50,2 \pm 2,1$ cazuri cu $795,0 \pm 44,1$ zile cu ITM, durata medie a unui caz $15,7 \pm 0,25$ zile, pe când la salariații din întreaga republică – $48,5 \pm 2,2$ cazuri cu $731,6 \pm 26,2$ zile cu ITM.

În structura morbidității pe clase predomină: la operatorii CC, pe locul întâi, – afecțiunile sistemului respirator, pe locul doi – bolile aparatului circulator, pe locul trei – grupa altor boli, pe locul patru – bolile sistemului osteoarticular etc.; la operatorii SI, – pe primul loc – afecțiunile sistemului respirator, pe locul doi – bolile aparatului circulator, pe locul trei – bolile aparatului genito-urinar, pe locul patru – bolile sistemului nervos etc.

Indicii calculați la operatorii CC sunt mai reduși în raport cu indicii la operatorii SI și mai înalți decât în Republica Moldova și față de indicii lotului martor.

Bibliografie selectivă

1. Ionescu T., Mureșan P. *Mortalitatea și morbiditatea în previziunea anilor 2000-2005.* //Centrul de calcul și statistică sanitară.–București.–1993.–p.76.
2. Ostrofeț Gh. *Computerele probleme actuale ale igienei și fiziologiei muncii operatorilor.*–Chișinău.–2002.–235 p.
3. Tintiuc D., Ețco C., Iu.Grosu și a. *Sănătate publică și management.*–Chișinău, 2002.–719 p.
4. Буре В.М., Колесин И.Д. *Анализ влияния социальных факторов на динамику заболеваемости в период экономической нестабильности.* //Гигиена и санитария. –1999.– N.2.– С.62-67.

Rezumat

S-a efectuat analiza morbidității cu incapacitate temporară de muncă la ambele obiecte. Analiza morbidității operatorilor și a persoanelor lotului martor a fost efectuată în funcție de forma maladiilor.

Rezultatele analizei morbidității au demonstrat că acest indice depinde de acțiunea factorilor mediului de producere asupra organismului operatorilor, ca a momentului verbal profesiografic, factorilor fizici – lumina, zgomotul etc.

Factorii ocupaționali au contribuit la aceea că la obiectele cercetate pe locul întâi au fost plasate patologiile căilor respiratorii superioare (SI – 30,69%, CC – 34,37%).

S-au stabilit măsuri de optimizare a condițiilor de muncă.

Summary

The analysis of morbidity with temporary disablement on the date objects was made. The analysis of a morbidity of the operators and workers of monitoring groups was made depending on the form of disease during years and from a born – time on the given firm.

The outcomes of the analysis of morbidity have shown that this parameter depends on the factors of labours productivity influential on an organism of the operators.

The factors of labours productivity have arranged morbidity on following groups.

Respiratory diseases on the maiden place SI – 30.69%, CC – 34.37%.

The measure of the optimization of transactions were attempted.

RISCUL SOCIAL AL MANAGEMENTULUI CALITĂȚII ÎN SERVICIUL ASISTENȚEI PRIMARE PRESTAT POPULAȚIEI PEDIATRICE CU VÂRSTA SUB 5 ANI

Alina Ferdohleb, asist. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Managementul Calității (MC) prezintă unul din componentele managementului serviciilor de sănătate. MC deseori prezintă planificarea, coordonarea calității la diverse etape și realizarea controlului final în domeniul. Totodată, prin MC al serviciului de sănătate se înțelege activitatea curativ-educatională, care reflectă calitatea serviciilor la diferite niveluri ale structurii [5]. De obicei decizia programată trebuie să fie executată după analiză detaliată a datelor, informațiilor corespunzătoare privind activitatea unui anumit serviciu de sănătate [fig. 1].

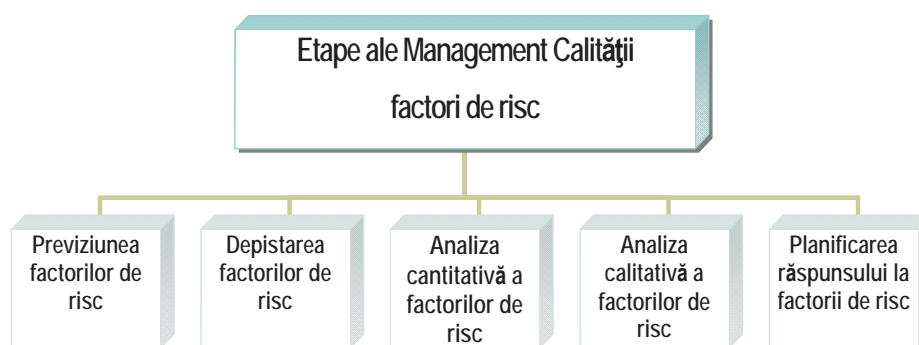


Fig. 1. Etape ale Managementului Calității

Activitatea profesională a medicilor de familie este legată cu factorii de risc sociali, de aceea este foarte important de apreciat adecvat riscurile și de organizat, de coordonat serviciul medical, cu scopul de a obține rezultate mai efective pe piața serviciilor medicale. În condițiile economiei de piață, serviciul de sănătate este nevoit să implementeze tehnologii efectiv-rentabile, metode de implementare moderne și să ia decizii nontriviale, care diminuează probabilitatea factorilor de risc. Cei mai frecvenți factori de risc ai serviciului de asistență primară-pediatică sunt factori de risc social prezentați în tabelul 1.

Factorii de risc la populația pediatrică cu vârstă sub 5 ani prezentați de serviciul asistență primară–pediatrică în baza examenului de rutină

Factori de risc social	1	Părinte cu vârsta sub / 18 ani
	2	Părinte cu studii mai puțin de / 9 clase
	3	Părinte elev/ă, student/ă
	4	Părinte cu stare civilă: mamă celibatară, concubinaj
	5	Părinte cu criză în starea civilă: divorț, văduv/ă
	6	Părinte în stare psihoemoțională depravată
	7	Părinte cu criză în carieră: șomaj, loc de muncă instabil, stres profesional
	8	Familia cu starea economică satisfăcătoare (sărăcie)
	9	Familia, care închiriază locuință pe scurtă durată (absența de locuință permanentă)
	10	Mamă / părinți plecați la lucru peste hotare mai mult de 6 luni
	11	Nașterea neprogramată, copil nedorit
	12	Familie cu mulți copii, copii gemeni
	13	Antecedente de violență față de alți membri ai familiei - maturi (comportament abuziv și neglijent – CAN)
	14	Antecedente de traumatism, accidente, combustii la alți copii din familie
	15	Părinte/alți membri de familie cu maladie cu prognoză negativă / invaliditate
	16	Părinte cu maladie psihică (confirmată de specialist)
	17	Părinte care face abuz de alcool
	18	Părinte care face abuz de droguri
Factori de risc medical	19	Copil cu dizabilități, maladie cu prognoză negativă (cu grupă de invaliditate)
	20	Copil cu grupa de sănătate III, IV, V
	21	Copil cu deficit de masă corporală la naștere sau la 7 luni
	22	Copil cu deficiențe nutriționale – hipotrofie
	23	Anemie fierodificitară și alte forme
	24	Rahitism

Prioritatea politicii serviciului de asistență primară-pediatrică constă în: fortificarea indicatorilor de sănătate, asigurarea posibilităților/șanselor egale în acordarea unor manopere curative, în instruirea privind modul sănătos de viață și adaptarea copiilor/adolescenților la mediul social [7].

Scopul studiului constă în sinteza și analiza factorilor sociali prin prisma opiniilor lucrătorilor din asistența medicală primară pentru depistarea precoce a acestora la copilul cu vârsta sub 5 ani.

Materiale și metode. Studiul s-a bazat pe modelul liniar al cercetării, care s-a desfășurat în etape: elaborarea ipotezei de lucru → operaționalizarea → eșantionarea → colectarea datelor → interpretarea → validarea ipotezei. Au fost utilizate metodele: istorică, sociologică, matematico-statistică, epidemiologică, de prognoză. La prelucrarea statistică a materialelor acumulate s-a utilizat setul de programe SPSS și EXCEL.

La prima etapă a cercetării integrale, descriptive, prin metoda de selectare indirectă, a fost folosită informația din datele statistice ale Biroului Național de Statistică al R.M. La a doua etapă a cercetării selective, sociologice, prin metoda de selectare directă, a fost colectată informația cu ajutorul chestionarului alcătuit din 27 de întrebări, care au fost formulate în baza rezultatului metodei focus-grup [9]. La anchetare au participat 340 de lucrători medicali din serviciul asistență primară.

Rezultate

Aspecte demografice. Din numărul total al populației din Republica Moldova 27,03% alcătuiesc copiii în vârstă sub 18 ani, din care 5,07% sunt copii cu vârsta sub 5 ani. Din numărul total al populației pediatrice copiii cu vârsta sub 5 ani alcătuiesc 18,75% (182 mii) de cazuri [3].

Numărul nașcuților-vii în anul 2007 a fost de 37 973, rata natalității fiind de 10,6‰. Nivelul

natalității în localitățile rurale se menține mai înalt decât în localitățile urbane, constituind, respectiv 11,5‰ și 9,1‰. Mai mult de jumătate (51,4%) din numărul copiilor născuți-vii au fost băieți, înregistrându-se o rată de 11,6‰. Mamele din mediul rural nasc la o vârstă mai tânără decât mamele din mediul urban, respectiv la 21,7 și 23,6 ani. Majoritatea copiilor născuți revin mamelor din mediul rural - 72,10% din numărul total al nou-născuților. De asemenea este important de menționat faptul că continuă să crească natalitatea extraconjugală: fiecare al patrulea copil s-a născut în afara căsătoriei, din care 66,5% revin mediului rural.

Aspecte sociale. Din totalul gospodăriilor casnice din RM - 32,7% de cazuri le constituie familiile cu copii. Rezultatele studiului demografic și de sănătate efectuat în Republica Moldova în anul 2005 confirmă că doar numai două treimi (68,9%) din copii cu vârsta sub 15 ani locuiesc cu ambii părinți biologici; în timp ce doar 17,1% copii locuiesc cu mama, 4,9% locuiesc cu tata și 7,4% locuiesc nici cu unul din părinții care sunt în viață, adică majoritatea sunt numiți „orfan social”, având în viață părinți biologici care în mod voluntar și-au lăsat copiii în grija altora.

Aspecte medicale. Republica Moldova a realizat succese considerabile în ceea ce privește indicatorii esențiali de sănătate: rata mortalității infantile a scăzut cu 32% (de la 18 decese per 1000 nou-născuți în 2000 până la aproximativ 12 decese per 1000 nou-născuți în 2006). Cu toate că, dacă ne referim la rezultatele obținute ținând cont de *Obiectivele de Dezvoltare a Mileniului*, indicatorul mortalității infantile rămâne de două ori mai înalt față de media europeană [1].

În anul 2007 au decedat 428 de copii cu vârsta sub un an, indicele mortalității infantile constituind 11,3‰ (12 luni, anul 2006 - 11,8‰). În staționare, pe parcursul a 12 luni ale anului 2007 au decedat 327 de copii cu vârsta sub un an (76,4%), iar în condiții de domiciliu 85 de copii (19,9%). În structura mortalității infantile după principalele cauze de deces pe primul loc se plasează afecțiunile perioadei perinatale, care constituie 35,1% (12 luni, anul 2006 - 33,3%).

Malformațiile congenitale ocupă locul doi, alcătuind 25,2% (12 luni, anul 2006 - 30,3%). Pe locul trei în structura cauzelor mortalității copiilor în vârstă de până la un an se află bolile aparatului respirator cu 15,7% (12 luni, anul 2006 - 18,3%).

În același timp, în Republică au decedat 532 de copii în vârstă de 0-5 ani, iar în anul 2006 - 527 de copii. Indicele mortalității constituie 14,0‰ și a manifestat o tendință de descreștere față de 20,3‰ în 2001. În anul 2007 pe parcursul a 12 luni la domiciliu au decedat 129 de copii în vârstă de 0-5 ani, ceea ce constituie 24,2%, totodată în 2006 au fost înregistrate 113 decese sau 21,4%. Pe mediul de reședință rata mortalității la copiii cu vârstă sub 5 ani este mai înaltă în mediul rural, iar mortalitatea infantilă este mai mare în cel urban.

Totodată, este important de subliniat faptul că medicii de familie au prezentat în anul 2007 după examenul primar al copiilor de 6/7 ani în 25,8‰ cazuri retard fizic (respectiv rural/urban 29,9‰ - 7,9‰); în 30,4‰ cazuri acuitate vizuală scăzută (respectiv rural/urban 28,7‰ - 37,7‰); în 4,7‰ cazuri acuitate auditivă scăzută (respectiv rural/urban 4,7‰ - 4,8‰).

Organizarea și conducerea focus-grupului presupune, în general, aceleași principii și generează aceleași probleme ca și interviul de tip clasic. Diferența majoră constă în faptul că, în primul caz, există întrebări formulate din timp, ceea ce înaintează unele cerințe în plus față de interviul de grup nestructurat [9]. Întrebările au fost alese și formulate în așa fel încât să acopere cât mai deplin tema pusă în discuție. Întrebările au fost divizate în patru capitole bine definite: generalități ale asistenței medicale primare; opiniile privind familiile cu copii cu risc social; reforme și programe naționale în serviciul pediatic; rezumat.

În cadrul studiului lucrătorii serviciului Medicină de familie au confirmat că vârsta fragedă a copilului este cea mai vulnerabilă etapă vitală pentru supraviețuire și asigurarea unei sănătăți ulterioare. Măsurile de prevenție și tratament la copii sunt mult mai ușor de realizat și nu implică costuri mari [6].

Majoritatea lucrătorilor medicali (82%) susțin că succesul în dezvoltarea armonioasă a copilului depinde de părinți. Două treimi (62%) din lucrătorii medicali sunt de părerea că „părinți mai buni”

sunt cei care nu neglijează lecțiile de instruire în perioadă prenatală și în cea postnatală din partea lucrătorilor medicali și de care depinde „copilăria fără risc”.

De menționat faptul că în sectorul care are în echipă două asistente medicale, instruirea privind PMSdV al familiilor cu copii este mai eficientă. Două treimi dintre lucrătorii medicali lucrează în AMP mai mult de 20 de ani într-un sector anumit. Sunt prețioase sugestiile lor privind cele mai efective metode de instruire a familiilor.

Foarte des în timpul activităților serviciului Educație pentru Sănătate, la părinți apar întrebările ce țin de domeniile psihologiei, pedagogiei sau jurisprudenței. Mai mult de trei pătrimi (77%) din lucrătorii medicali confirmă importanța implicării în instruire nu numai în familiile cu risc social a unui psiholog și a unui lucrător social. Serviciul EpS la familiile cu copii necesită a fi integral revăzut/reanimat conform standardelor de supervizare a populației pediatrice ale MS al R.M. și CNAM. Standardele din practica mondială în domeniul pediatic demonstrează că metode nonformale și informale de instruirea părinților sunt mai eficiente [7].

Lucrătorii medicali au sugerat revederea statelor de specialiști și a orelor de lucru în Cabinetul Copilului Sănătos. S-a propus schimbarea orelor de lucru în acest serviciu: timpul accesibil pentru părinții care lucrează (exemplu, week-end), zilele care mai mult convin părinților sau zilele de imunizare.

Încurajarea lucrătorilor medicali prin introducerea indicatorilor calității în serviciul Asistență primară-pediatică la copiii cu vârstă nu numai sub 1 an, dar și la cei copiii cu vârstă sub 5 ani de viață.

Colaborarea cu asistentele medicale din instituțiile preșcolare, grădinițe și familiarizate cu recomandările metodice, cu materialele din Colțișorul Copilului Sănătos din instituțiile preșcolare, care să fie amenajat după aceleași principii ca și în asistența primară. S-a propus promovarea formelor de educație formale și non-formale. Una dintre metode poate fi „peer-training”, de la părinții care promovează un mod sănătos de viață în familie și care să-și expună cu experiența personală în Cabinetul Copilului Sănătos.

Este important a implementa metodele contemporane în serviciul EpS, de exemplu, instalarea în holul Centrului Medicului de Familie a tehnicii audio-video sau monitoare, care să prezinte părinților spoturi de informare, instruire, educare privind semnele de pericol pentru viață, sănătate, dezvoltare; avantajele alimentației exclusive naturale și introducerea complimentului la timp în meniul copilului; stimularea dezvoltării timpurii; avantajele imunizării; traumatismul și accidentele printre copiii de vârstă preșcolară.

În final prin focus-grup s-a creat/ precizat un model de screening al depistării și stabilirii primare la copiii cu vârstă sub 5 ani a prezenței de risc social. Acest model de screening este necesar de aplicat la fiecare copil în timpul examenului de bilanț la 3 zile după externarea de la maternitate, la 6 luni, 12 luni, 3 ani, înainte de școală. În cazul în care la lucrătorii de familie apar unele suspiciuni în ceea ce privește prezența riscurilor, istoricul acestui copil va trebui de prezentat managerului AMP și, posibil, în Departamentul de protecție socială pentru elaborarea planului individual de supervizare, de conduită în caz de maladie.

Aranjamentul îmbunătățirii serviciului primar de sănătate a fost axat pe conceptele: Standardul de monitorizare a copilului cu vârsta sub 5 ani, Carnetul de dezvoltare a copilului sănătos (F-112/e) și Ghidul pentru părinți – Copilul Nostru, care este distribuit părinților și îngrijitorilor principali ai copilului.

Concluzii și recomandări

Copiii cu vârsta sub 5 ani sunt mai frecvent expuși *riscurilor sociale* pentru *viață, sănătate, dezvoltare integrală* din cauza metodelor de instruire imperfecte, activităților insuficiente ale serviciului de Educație pentru Sănătate în familie și serviciului Asistență primară-pediatică. Dezvoltarea fizică a copiilor cu vârsta sub 5 ani este insuficientă și se manifestă prin retard fizic, acuitate vizuală scăzută, acuitate auditivă scăzută, deficiență de vorbire:

- De promovat o *politică continuă și unică* privind Promovare Modulului Sănătos de Viață în familiile cu copii în perioadă de vârstă preșcolară în localitățile rurale analogică celei din localitățile urbane.

- De folosit *modele de instruire moderne* privind PMSdV în Cabinetul Copilului Sănătos pentru părinți cu copii preșcolari.
- De pus la dispoziția lucrătorilor medicali *algoritmul factorilor de risc social* referitor la serviciul Asistență primară. Introducerea *indicatorilor calității ai serviciului EpS* în Centrele Medicilor de Familie pe baza Cabinetului Copilului Sănătos pentru familiile cu copii cu vârsta sub 5 ani.
- Introducerea *indicatorilor calității serviciului* Asistență primară-pediatică, monitorizarea integrală și detaliată a copilului cu vârsta sub 1 an și a copilului cu vârsta sub 5 ani.
- Colaborarea cu asistentele medicale din grădinițe și familiarizarea acestora cu metodică instruirii preșcolare, după aceleași principii ca și în asistența primară.

Bibliografie selectivă

1. Ababii I., *Starea de sănătate a populației, Fiecare pacient trebuie să beneficieze de servicii medicale calitative*, Guvernul Republicii Moldova, Buletin Informativ nr.2, 2007, p. 13-15.
2. Alois Gh., *Management general și strategic în educație. Ghid practic*, Polirom, București, 2007, p. 232.
3. *Anuarul Statistic al Republicii Moldova, Departamentul Statistica și Sociologia al Republicii Moldova*, Chișinău, 2003-2007.
4. Ciofu E. P., Ciofu C., Georgescu A., *Tratat de Pediatrie, Pediatria Socială*, București, 2001, p. 39-45.
5. Ețco C., *Management în Sistemul de Sănătate*, Chișinău, 2006, 864 p.
6. Guvernul Republicii Moldova și UNICEF., *Îngrijirea și dezvoltarea timpurie a copiilor în Moldova*, Studiul Național, Chișinău, 2004, p. 91.
7. Landers Cassie, *Pediatrie axată pe dezvoltare, Principalele teorii privind dezvoltarea copilului*, Chișinău, 2004, p. 17-31.
8. Richard A. Krueger, Mary Anne Casey, *Metoda focus grup. Ghid practic pentru cercetarea aplicată*, Polirom, București, 2005, p. 256.
9. Rotaru T., Iluț P., *Ancheta sociologică și sondajul de opinie*, Polirom, Iași, 1997, p. 66-68.
10. Simon Anne-Marie, *Consiliere parentală*, Polirom, București, 2004, p. 224.

Rezumat

În lucrare se prezintă rezultatele analizei factorilor sociali de risc ai Managementului Calității, înregistrați la populația pediatrică cu vârsta sub 5 ani. Copiii cu vârsta sub 5 ani sunt mai frecvent expuși factorilor de risc pentru viață, sănătate și dezvoltarea integrală. Indicatorul mortalității sub 5 ani a fost 14,0‰ de cazuri în 2007. Examenul primar la copiii preșcolari efectuat de medicul de familie în 2007 a depistat: retard fizic - 25,8‰ de cazuri, acuitate vizuală scăzută - 30,4‰ de cazuri, acuitate auditivă scăzută - 4,7‰ de cazuri și deficit al vorbirii-20,5‰ de cazuri.

Summary

This paper is focused on the results of the analysis respecting the aspects of factors *social risk* of qualitative management from pediatrician's population under-5 year's old. These children during period under 5 years are exposed more frequently to the risk factors of *life, health and integral development*. The indicator of under-5 year's mortality is 14.0‰ cases in 2007. The family doctors screening of children under-school years has presented: *physical retard* - 25.8‰ cases, *reduced keenness of sight* - 30.4‰ cases, *reduced keenness of hearing* - 4.7‰ cases and *speech defect* - 20.5‰ cases in 2007.

STUDII ȘI SINTEZE

SARCINA OPRITĂ ÎN EVOLUȚIE: ASPECTE MEDICO-SOCIALE. REVIUL LITERATURII

Gheorghe Paladi, academician, prof. univ., **Luminița Mihalcean**, doctorand

Una din problemele obstetricii contemporane este sarcina oprită în evoluție, care reprezintă moartea intrauterină a produsului de concepție până la 21 de săptămâni. Oprirea în evoluție a sarcinii este una din eșecurile evoluției sarcinii și, de rând cu micșorarea natalității și creșterea numărului de avorturi, această patologie reprezintă una din formele de pierderi reproductive. Se consideră, în general, că procentul sarcinii oprite în evoluție variază între 10 și 15% din numărul total de nașteri [1]. Actualmente în Republica Moldova se constată o tendință de creștere a numărului sarcinilor stagnate.

În literatură sunt descrise multipli factori ce determină această complicație a sarcinii, fiecare posedând o rată variată în raport de studiul efectuat. Ei acționează prin mecanisme diverse, unele singulare, altele asociate.

În esență, oprirea în dezvoltare a oului fetal are loc din cauza lipsei de adaptare locală sau biologică generală a organismului matern la condițiile create de sarcină datorate elementelor patologice concepționale sau celor survenite în viața embrionară, care duc la moartea sau alterarea produsului de concepție.

În linii mari, pentru ca o sarcină să evolueze normal trebuie ca celulele sexuale să fie normale; mucoasa uterină și uterul să fie transformate în vederea realizării nidației; adaptarea uterină biologică și mecanică la prezența produsului de concepție să se facă fiziologic; să existe o dezvoltare normală a embrionului și placentei; procesele corelative neurohormonale să nu fie dereglate [2].

Orice factori din mediul intern sau din cel extern care produc alterări ale acestor condiții, de altfel, mult schematizate, pot condiționa întreruperea cursului normal al sarcinii. Mai este cunoscut și faptul că riscul de a se opri în dezvoltare o sarcină se micșorează de la 12,5% la termenul de 5-6 săptămâni până la 1% după 14 săptămâni (*tab.1*) [3].

Tabelul 1

Epidemiologia sarcinii oprite în evoluție

<i>Parametri</i>	<i>Incidența, %</i>
Nivelul sarcinii oprite în evoluție	12,5-20
Până la 6 săptămâni	8
Între 6 și 9 săptămâni	2
După 9 săptămâni	1
După 14 săptămâni	1
Frecvența anomaliilor cromozomiale în cazul sarcinilor oprite în evoluție	50-70
Riscul opririi în dezvoltare a embrionului la primigeste	6-10
Riscul opririi în dezvoltare a embrionului la primigeste după 40 ani	30-40
Frecvența sarcinilor oprite în evoluție repetate	1-12

Stuart Campbally and Ash. Monga, 2003

Știința se dezvoltă în mod vertiginos și cercetările științifice se axează preponderent pe factorii biologici și sociali, ce condiționează mortalitatea produsului de concepție în utero.

1) Factorii biologici

a) Anomaliile materialului genetic. Atât literatura demografică (relativ săracă în acest aspect), cât și literatura epidemiologică identifică anomaliile cromozomiale și genetice drept factori principali responsabili de mortalitatea intrauterină pe parcursul primului trimestru al sarcinii, aceste aberații fiind cel mai frecvent incompatibile cu dezvoltarea ulterioară a fătului [5, 9]. Conform datelor din

literatura de specialitate, 50-60% din decesele letale survenite pe parcursul primului trimestru de sarcină sunt cauzate de anomaliile cromozomiale și cu cât moartea produsului de concepție este mai precoce, cu atât mai frecvent se depistează aceste anomalii (până la 90%) [3].

Cel mai frecvent se întâlnește trisomia autosomală (30-35% cazuri), după ea urmează triploidia și monosomia x. Tri- și tetraploidia se întâlnesc destul de frecvent, dar, din cauza că ele rapid duc la moartea oului fetal, foarte rar sunt identificate la feții avortați. Restructurarea structurii cromozomilor, așa cum ar fi translocarea și inversia, se depistează numai în 1,5% cazuri, dar ele au un rol foarte important în oprirea în evoluție a sarcinii.

Anomaliile cromozomiale congenitale alcătuiesc doar 5,6% din numărul total de mutații, restul revenind mutațiilor de novo, apărute în gameții părinților, cauzate de factorii exogeni și endogeni (fumatul, preparate medicamentoase, infecții virale, dereglări metabolice așa ca diabetul zaharat ș.a.) [10].

Studiul genetic a evidențiat așa-numitele „gene cu predispoziție”, care reprezintă „alele funcțional slăbite” responsabile de apariția mutațiilor genetice; fie că este vorba de spermatozoid, fie că de ovul, determină crearea unui produs de concepție neviabil, care este apoi expulzat cu sau fără malformații [11, 12].

b) Alți factori biologici. Printre alți factori biologici care pot influența negativ evoluția sarcinii sunt: vârsta, anamneza eredo-colaterală, maladiile somatice ale mamei, sexul fătului, gemelitatea, anomaliile de dezvoltare ale uterului (*tab.2*) [3, 13].

Tabelul 2

Factorii etiologici ai sarcinii oprite în evoluție

Anomalii cromozomiale (vârsta mamei > 35 ani)	Trisomia/sindrom Down Triploidia și tetraploidia Monosomia x (sindromul Șereșevski – Turner) Translocarea (ereditar)
Maladii endocrine	Diabetul zaharat, hipotireoza, insuficiența corpului galben, sindromul ovarelor polichistice
Anomalii de dezvoltare ale uterului	Uter bicorn, septul corpului și canalului cervical. Aderențe intrauterine (sindromul Asherman)
Infecții	Malaria, citomegalovirus, toxoplasma, Salmonella typhi, Brucella, Mycoplasma hominis, Chlamidia trachomatis, Ureoplasma ureolyticum
Substanțe chimice	Tutunul, substanțe folosite pentru anestezia endotroheală, mercurul, benzolul, dizolvanții, etil, oxidul de etilen, formaldehida, pesticidele, plumbul, cadmiul.

Stuart Campbell and Ash. Monga, 2003

Vârsta și paritatea mamei sunt două criterii clasice ce au fost studiate drept cauze determinante ale mortalității produsului de concepție încă în 1938 de Yerushalmy [14]. La vârsta de 20-24 de ani riscul sarcinii oprite în evoluție este foarte mic (11 cazuri la 1000). Acest risc se dublează la vârsta de 20-40 de ani [1].

Harvey Risch et al. (1988) relevă o creștere de 6 ori a riscului de oprire în dezvoltare a sarcinii la femeile care au depășit vârsta de 40 de ani comparativ cu cele de 20-24 de ani. Această argumentare se explică în parte prin efectul nemijlocit al vârstei asupra îmbătrânirii capitalului reproductiv al femeii și prin acumularea diverșilor factori patologici de risc, condiționați de morbiditate. Riscul este mai mare la femeile tinere (până la 18 ani), dar studiile în acest aspect sunt incomplete [1].

Riscul mortalității produsului de concepție este ușor crescut la primipare, deviază axa pe verticală la cele cu 2-3 sarcini și crește considerabil la femeile cu mai mult de 3 sarcini în anamneză [15].

După alte studii, riscul se multiplică cu 2 începând cu a 6-a sarcină [14]. Diferența riscurilor între sarcinile de ordinul 1 și cele de ordinul 2 și 3 nu este întotdeauna evidentă [1].

Totodată, riscul opririi în evoluție a sarcinii crește în cazul femeilor primipare trecute de vârsta de 40 de ani.

* **Intervalul între sarcini.** Programele de planificare a familiei au invocat o formă în „U” a ris-

curilor asociate în funcție de distanța dintre sarcini: riscuri crescute pentru intervaluri mai mici de 9 luni [16] și 6 luni (10,9 p. 1000 contra 5,5 p. 1000 pentru intervalul de 13-24 luni) [1] sau, din contra, mai mult de 60 de luni. În primul caz mărirea probabilității de oprire în dezvoltare a sarcinii se explică prin faptul că sarcinile repetate în intervale scurte de timp nu permit revenirea organismului matern la o stare fizică adecvată [17]. În al doilea caz, o hipofecundabilitate sau o incapacitate endocrină relativă a mamei influențează negativ evoluția normală a sarcinii.

* **Sarcini oprite în evoluție în anamneză.** După unii autori [3], riscul decesului produsului de concepție se ridică la 20-25% după a III-a sarcină, dacă una din sarcinile anterioare s-a finisat cu moartea intrauterină a fătului. Mai recent [1], s-a observat un risc de deces fetal multiplicat cu 2 la termenele de 16-21 de săptămâni de sarcină la femeile care au avut în anamneză un făt mort și multiplicat cu 4 la femeile care au avut în anamneză 2 feți morți, comparativ cu femeile cu anamneză neagravată. Decesele repetate ale feților în sarcini succesive pot fi considerate drept o manifestare a variabilității interindividuale de a concepe și de a duce sarcina până la sfârșit.

* **Avorturi medicale în antecedente.** Studiile efectuate în țările unde avortul medical este legalizat au arătat că nu există o legătură directă ce ar demonstra creșterea riscului morții fetale la femei cu avorturi medicale în anamneză [10] prin metode puțin traumatice. Acesta nu este valabil și pentru cazurile în care avortul a fost efectuat brutal, cu lezarea corpului sau colului uterin, fapt ce poate duce la deformarea cavității uterului, insuficienței istmico-cervicale.

În țările în care întreruperea sarcinii este interzisă, recurgerea la avort criminal antrenează și riscuri infecțioase care pot avea și un rol important asupra vieții genezice ulterioare a femeii.

* **Maladiile somatice ale mamei.** O importanță deosebită se acordă patologiei endocrine ce variază între 30-78% (tab.2) [23].

Indiferent de geneză, în final se realizează prin insuficiența corpului galben gestațional și hipoprogesteronemie ce determină imposibilitatea transformării gravidare a endometrului. Rezultatele multiplelor cercetări după Mesceriova (2000), Sedelinicova (2000) au demonstrat că în 21-32% sarcina stagnată este cauzată de hiperandrogenie. Testosteronul, având efect de micșorare a funcției contractile a uterului, contribuie la reținerea fătului în uter de la 2 până la 8 săptămâni de gestație [6, 7]. Diabetul zaharat, bine echilibrat este cauza a 7% din oprirea în evoluție a sarcinii între 12-21 de săptămâni.

Nu trebuie neglijate nici infecțiile acute sau cronice ale mamei.

Infecția virală (cu citomegalovirus, herpes, adenovirus, virusul gripei, rubeolei) traversează bariera placentară, infectează fătul și duce la activarea sistemului de histocompatibilitate, provocând imunoagresie [4, 18, 19].

Infecția bacteriană (cu micoplasme, ureoplasme, chlamidii, gonococi, treponeme, streptococi din grupul B, toxoplasme, listerii) activează citochinele cu efect citotoxic și imunodepresie locală [20].

După datele mai multor autori [8, 25, 26], oprirea în evoluție a sarcinii este determinată mai mult de infecția urogenitală mixtă, care frecvent decurge latent, ceea ce face dificilă depistarea ei precoce. În urma infectării locale a endometrului are loc activarea reacțiilor imune locale, ceea ce poate condiționa dereglarea proceselor de implantare, invazie și dezvoltare a corionului și oprirea în evoluție a sarcinii în cazul survenirii ei pe fondul unei endometrite cronice.

Geneza imunologică evidențiază 5 categorii de dereglări imunologice:

1. HLA – incompatibilitatea condiționează lipsa creșterii și diviziunii celulelor placentare și ulterior moartea lor [22].

2. Sindromul antifosfolipidic – se elaborează auto- AC și se fixează pe fosfolipidele membranelor celulare, ducând la dereglări în sistemul de hemostază și la formarea trombilor în sistemul utero-placentar [21].

3. Răspunsul autoimun al componentelor nucleare ale celulelor sexuale nemijlocit acționează auto- AC la distrugerea organelor la făt [4].

4. Auto- AC antispermali ce se formează atât la femei, cât și la bărbați. Se întâlnesc la 10% din cuplurile sterile [4].

5. Activarea Lf cu fenotip CD 56 – apar AC – antihormoni și antineurotransmițători, are loc activarea killerilor proprii [4].

Malformațiile uterine, prezente la 0,1% femei provoacă avorturi spontane în 25% cazuri [1]. Hipertensiunea arterială indusă de sarcină, preclampsia și eclampsia rămân și în prezent cauze majore de deces fetal și perinatal [24].

* **Sexul.** Potrivit unei anchete efectuate de către OMS în mai multe țări referitor la cauzele mortalității perinatale (OMS, 1978), rolul sexului fătului asupra mortalității fetale rămâne incert, rezultatele variind de la o țară la alta. Unii autori presupun că în cazul decesului fetal după 16 săptămâni predomină feții de sex masculin. În caz de mortalitate fetală până la 15 săptămâni este greu de apreciat raportul dintre sexe, din motive tehnice sau din motiv că în cazul monosomiei x⁽¹⁷⁾ se identifică un făt de sex masculin. În ultimul caz se cere și examenul genetic al fătului.

* **Gemelaritatea.** Sarcina multiplă este însoțită frecvent de riscul unei prematurități și hipotrofie, de asemenea și de un nivel înalt al mortalității fetale [27]. În ultimul timp, datorită progresului tehnico-științific în domeniul medicinei, a crescut numărul de sarcini multiple în urma inseminării artificiale și in vitro. John Kiely (1990) în cazul sarcinilor multiple relevă un nivel al mortalității fetale de 3 ori superior celui în cazul sarcinii monofetale. În aceeași măsură, un studiu al opririi în dezvoltare a sarcinii în cazul sarcinii gemelare efectuat în Germania, 1994, arată un risc crescut de 4 ori comparativ cu cel din sarcina monofetală (ONS, 1995). Structura placentei este unul din factorii ce contribuie la creșterea mortalității fetale, o placenta monocorială într-o sarcină gemelară crește riscul decesului in utero sau al malformațiilor.

2) Factorii sociali

O importanță mare au factorii sociali.

* **Statutul de emigrant, cultura și grup social.** Diverse studii pun în evidență o incidență crescută a sarcinii oprite în evoluție în Franța la femeile originare din Magreb, Germania, la femeile pakistaneze, din Statele Unite, la femeile negroide [1]. Una din explicații ar fi apartenența la pătri sociale defavorizate. Altă ipoteză ar fi nivelul cultural al individului, valorile și normele diferite ce țin de sănătate, percepția copilului ca parte componentă a familiei. Originea geografică sau rasa este un indicator mai mult sau mai puțin precis pentru a indica posibilitatea comportamentelor diferite.

* **Gradul de instruire a mamei.** Gradul de instruire a mamei este un indicator al capacității sale comportamentale și de a respecta o igienă satisfăcătoare de până la sarcină și în timpul ei [1]. Unii autori [29] găsesc o corelație directă între gradul de instruire și incidența crescută a sarcinii oprite în evoluție de la 30 până la 80%, pe când studiul efectuat de William Taylor, care a analizat mortalitatea fetală de la termenul de 16 săptămâni de sarcină, nu a relevat nici o relație semnificativă între nivelul de instruire al mamei și influența lui asupra termenului sarcinii oprite în evoluție. Pe de altă parte, Carlson et al., 1999; Gourbin, 2002, arată o legătură directă între acești doi factori și demonstrează că riscul mortalității fetale crește simțitor pe parcursul trimestrului II de sarcină la femeile cu nivel scăzut de instruire.

* **Clasa socială.** Foarte frecvent, constituite în baza categoriilor profesionale (Germania, Finlanda), clasele sociale au influențat indicii sarcinii oprite în evoluție alături de alte caracteristici, cum ar fi: nivelul instruirii și profesia exersată permit a conchide despre mediul material și comportamentul sanitar al femeilor. Anglia, prima țară unde s-a constituit acest tip de clasă socială, analizează acest fenomen diferențiat, pornind de la caracteristicile tatălui, în special în cazul copiilor născuți în afara căsătoriei.

În Finlanda, un studiu efectuat de către Heminski (1980) ce cuprindea anii 1973 și 1975, a pus în evidență un risc de mortalitate fetală până la 21 de săptămâni de gestație de 5,9 p la 1000, pe când în clasa formată din muncitori fără studii este de 8,5 p la 1000 (riscul relativ este de 1,5). Prin urmare, apartenența la un grup social defavorizat reprezintă un risc pentru făt. Mecanismul însă nu este elucidat până la capăt: se datorează aceasta dificultăților financiare și intelectuale, este vorba de lipsa accesului la îngrijire medicală?

* **Profesia mamei.** De la mijlocul secolului al XX-lea influența muncii feminine asupra evoluției sarcinii s-a modificat drept consecință a schimbărilor radicale în structura profesiilor exersate. Existența dispozițiilor legale ce protejează mama pe parcursul sarcinii permite unei femei angajate să beneficieze de unele drepturi și de o informare mai amplă referitor la supravegherea perinatală [1]. În ceea ce ține de profesie, datele aduse la cunoștință (declarații imprecise etc.) nu permit a evalua corect

riscurile. Evident este faptul că sunt supuse unui risc mai mare femeile care activează într-un mediu cu grad înalt de responsabilitate, stres, postură înaltă.

Aici un rol important îl au traumatismele de diferit gen [2]. Traumatismul fizic accidental direct poate determina oprirea în evoluție a sarcinii prin hemoragii uterine, dezlipiri placentare, șoc. Mai important este însă traumatismul minor, continuu, de obicei profesional (de exemplu, trepidațiile), care poate duce la opriri repetate în evoluție a sarcinii.

Traumatismul psihic poate fi cauzat de un stres acut sau cronic. Cel acut este declanșat de emoția puternică (acțiune nervoasă directă, declanșarea de secreție brutală de hormoni oцитotici, de mediatori chimici ca noradrenalina), iar stresul cronic este un adevărat reflex condiționat, declanșat de cauze psihoafective, nu deplin reflectate conștient.

* **Substanțele toxice și mediul profesional.** Influența substanțelor toxice asupra sănătății reproductivă a început să fie în atenția științei după descoperirea (în 1961) rolului talidomidei în geneza malformațiilor congenitale.

Aceste substanțe pot altera sistemul reproductiv al mamei (sau tatălui) ori să aibă efecte teratogene sau mutagene manifestate prin malformații congenitale, oprirea în evoluție a sarcinii și avorturi spontane.

În studiile care pun în evidență dependența opririi în evoluție a sarcinii până la 21 de săptămâni din cauza expunerii la produse toxice într-un mediu profesional, se menționează că femeile care lucrează în mediul spitalicesc constituie un grup cu risc crescut de oprire în dezvoltare a sarcinii; ele fiind expuse la două substanțe identificate ca posibili factori ai sarcinii stagnante: antineoplasticele, responsabile de stagnarea sarcinii pe parcursul primului trimestru de sarcină și oxidul de etil (mai cunoscut sub denumirea de eter) cu un risc de deces fetal crescut de 130% pentru primul preparat și de 60% pentru al doilea [30].

Mai multe studii pun în evidență efectele nocive ale solvenților organici, așa ca toluenul, efectul unimomentan fiind mai accentuat decât la o expunere mai îndelungată. El acționează nefrototoxic la mamă, ceea ce poate duce la hipertensiune și la afectarea secundară a fătului. Expunerea mai îndelungată contribuie la sumarea efectelor, de exemplu, la pictori, și, ca urmare, poate fi afectat aparatul reproductiv masculin însoțit și de efecte mutagene în spermatogeneză [1].

Alte substanțe toxice clasificate la noxe profesionale pot fi: saturnismul, hidrargirismul, benzolismul, intoxicațiile cu droguri halucinante, intoxicații cu sulfură de carbon etc.

Intoxicațiile exogene acționează prin intoxicarea directă a oului, alterarea procesului de morfogeneză placentară, malformații, tulburări de circulație utero-placentară sau alte tulburări ale organismului matern.

Pot fi întâlnite și alte situații de risc frecvente sau excepționale. Sunt foarte bine cunoscute riscurile mutațiilor genetice în cazul expunerii fătului la acțiunea razelor X: ele sunt maximale la începutul sarcinii, în perioada de embriogeneză, pe parcursul căreia are loc organogeneza. Dacă a fost efectuată o radiografie și sarcina încă nu a fost diagnosticată, este indicat a evalua doza de radiație X căreia a fost expusă femeia. Putem preciza aici totuși că riscurile sunt minime în cazul unei radiografii simple. În situații excepționale, ce implică o iradiere masivă a fătului (explozia atomică din Hiroshima, accidentul nuclear de la Cernobîl) riscul opririi în evoluție a sarcinii până la termenul de 21 de săptămâni crește simțitor (Zeenhardt et Aurengo, 2000; Nashenko et al., 2001). Luând în considerație faptul că aceste efecte apar în cazul expunerii la doze mari de radiație, este dificil totuși de a fixa o doză minimă de la care s-ar putea spune că radiațiile pot deveni teratogene sau cauza un deces in utero.

Încă până în prezent evaluarea genetică a consecințelor catastrofei de la Cernobîl rămâne o problemă nerezolvată. Pentru soluționarea ei au fost inițiate un șir de investigații în această direcție. Astfel, în comun cu Centrul Științifico-Practic de Epidemiologie și Igienă sunt studiate consecințele tardive ale iradierii radioactive a participanților la lichidarea catastrofei de la Cernobîl. Se fac cercetări (citogenetice și molecular genetice privind afectarea aparatului ereditar al „lichidatorilor” și copiilor lor, predispunerea lor pentru maladii cromozomiale, influența factorilor dizem-briogenetici asupra dezvoltării descendenților acestor oameni.

Rezultatele preventive demonstrează o legătură directă dintre acțiunea factorilor radianți și creșterea riscurilor de apariție a malformațiilor congenitale, aberațiilor cromozomiale incompatibile cu

viața ce duc la decesul in utero a procesului de concepție și a mortalității și morbidității perinatale [9].

Medicamentele. Medicamentele administrate irațional la diferite perioade de sarcină pot acționa nociv asupra produsului de concepție, ceea ce poate duce la oprirea în evoluție a sarcinii [31].

Pentru unele medicamente cu acțiune antimicrobiană reacțiile adverse antiembrionale sau fetale sunt încă insuficient cercetate.

În primul trimestru (perioada de embriogeneză) administrarea unor medicamente antimicrobiene este urmată de riscul apariției unei malformații incompatibile cu viața produsului de concepție. Pirimetadina, antagonist al acidului folic, utilizată în tratamentul toxoplasmozei, poate determina moartea produsului de concepție, avortul sau malformațiile. Trimetoprimul care intră în compoziția Co-trimoxazolului este un teratogen potențial și nu se administrează în primul trimestru, fiind tot un antagonist al acidului folic. Tetraciclinele pot cauza malformații congenitale scheletice. Cu prudență trebuie administrate în trimestrul I și sulfamidele, unii specialiști susținând că produc tulburări ale embriogenezei.

3) Factorii comportamentali

La acest capitol se poate vorbi despre dietele extenuante, tabagismul și consumul exagerat de alcool.

* **Alimentația** duc la carențe alimentare ce pot condiționa oprirea în evoluție a sarcinii fie prin denutriție generală, fie prin lipsa de elemente energetice biocatalitice sau neofotmatoare imposibil de sintetizat de organismul matern. Acestea sunt acizi aminați de tipul cistină, triptofan, substanțe lipidice, ca acidul linoleic (vitamina F), a cărei absență produce experimental o topire a mucoasei uterine și a placentei, vitamina E a cărei deficiență produce întreruperea sarcinii cu resorbția embrionului, vitaminele C, A, B, acidul folic, care prin deficit pot produce alterări sau malformații ale oului, insuficiențele minerale ca deficiența de iod [1] etc.

* **Tabagismul.** Consumul tutunului este unul din factorii ce pot cauza hematoame retroplacentare sau placenta praevia, fapt ce poate duce ocazional la deces fetal. Aceasta se explică prin acțiunea nicotinei și monoxidului de carbon asupra diminuării fluxului sangvin la nivelul placentei, fapt ce cauzează hipoxia. Acest risc este apoi compensat prin hipertrofia placentei, putând, astfel, să se producă o inserție a ei pe o arie prea mare.

* **Alcoolismul.** Despre o relație directă dintre mortalitatea produsului de concepție și consumul de alcool pe parcursul sarcinii se relatează în mai multe studii (Harlap și Shino, 1980), ceea ce poate duce la formarea unui hematom retroplacentar (Kaminski et al., 1976; Little et al., 1986).

Din acest scurt reviu de literatură reiese că produsul de concepție se poate opri în dezvoltare în orice perioadă de evoluție sub influența factorilor unici sau multipli ce acționează până la sarcină sau pe parcursul ei.

Astfel, elucidarea factorilor care determină sau predispun către moartea produsului de concepție, a complicațiilor sarcinii, ce pot potenția acțiunea nefavorabilă a altor factori, vor permite stabilirea unei dependențe între frecvența complicării sarcinii cu diverse patologii și stoparea în dezvoltare a sarcinii.

Așa dar, interpretarea adecvată a gradului de risc pentru oprirea în evoluție a sarcinii în fiecare caz concret, precum și alcătuirea unui algoritm de conduită a femeilor cu sarcină stagnată în anamneză, ar putea contribui la diminuarea incidenței sarcinii oprite în evoluție.

Bibliografie selectivă

1. Gourbin Catherine, *La mortalité foetale // Les déterminants de la fécondité*, vol. II, capitol 32, 2000, p. 211-242.
2. Luca Vasile, *Avortul – complicații majore*, București, 1999, p. 21-26.
3. Кэмпбели Стюарт и Монга Эш., *Патология ранних сроков беременности // Гинекология от десяти учителей.*, М., 2003, p. 115-131.
4. Bennett W.A., Lagoo-Deenadaylan S., Whitwoth N.S. et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.*, vol. 41, nr. 1, 1999, p. 70-78.

5. Boué Joëll et Leridon Henri, *La mortalité intra-utérine d'origine chromosomique*, Population, vol. 26, n. 1, 1971, p. 113-138.
6. Мещерякова А.В., *Иммунологические аспекты неразвивающейся беременности первого триместра*, Дис... канд. мед. Наук, 2000, p. 22-24.
7. Седельникова В.М., *Привычная потеря беременности*, М., 2000, p. 51-53.
8. Симакова М.Г., Смирнова В.С., Дурова А.А., Овечко-Филлипова Л.Н., *Клиника, диагностика и лечение внутриутробной инфекции* // Акушерство и гинекология. М., Медицина, № 4, 1995, p. 7-10.
9. Gladun E., *Probleme actuale și posibilități de diagnostic medico-genetic* // Buletin de perinatologie, nr. 2, 2000, p. 41-43.
10. Милованов А.П., Радзинский В.Е., Балтовская М.Н., Серябряков С.Н., Назимова С.В., Маршицкая М.И., Мустафа Мухамед-Мухамед, Липовенко Л.Н., Обернихин С.С., *Роль микроокружения в жизнеобеспечении эмбриона человека* / Резюме, p. 15. <http://www.medlit.ru/medrus/ag/ago4.htm>
11. Воскресенская С.В. etc., *Пренатальная диагностика хромосомной патологии плода в группе беременных старше 35 лет* / Акушерство и Гинекология, № 5, 2002, p. 54-56.
12. Vladoreanu Radu, Ancăr Eduard, *Screening-ul serologic în anomaliile genetice fetale și defectele de tub neural* // Infomedica, Nr. 3, 1993, p. 30-34.
13. Федорина Т.А. etc., *Морфологические критерии патогенетических вариантов неутонченных аборт* // Акушерство и Гинекология, <http://www.medlit.ru/medrus/ag/ago6.htm>
14. Bross Dean S. Et Shapiro Sam, *Direct and indirect association of five factors with infant mortality*, American Journal of Epidemiology, vol. 115, 1982, n^o 1, p. 78-91.
15. Alexander Sophie et keikse Marc J.N.C., 1989, *Formal risk scoring during pregnancy*, in: Jain Chalmers, Murray Enkin et Marc Klirse (éd.), *Effective care in pragnancy and childbirth*, vol. 1: Pregnancy, p. 347-365, Oxford, Oxford University Press, p. 791.
16. *Research on reproductive health at WHO: biennial report 2000-2001*, World Bank Special Programme of Research, Developpement and Research Training in Human Reproduction, Geneva, 2002, p. 67.
17. Bréart Gérard, 1996, *Prématurité spontanée, prématurité induite*, in: Godelieve Masuy-Stroobant, Cathrine Gourbin et Pierre Buekens (éd.), *Santé et mortalité des enfants en Europe. Inégalité sociales d'hier et d'aujourd'hui*, p. 539-550 – Louvain-la-Neuve, Academia-Btuylant, L'Harmattan, p. 560.
18. Серов В.Н. и др., *Цитомегаловирусная инфекция в патологии беременности и плода* // Акушерство и Гинекология, № 6, 1997, p. 16-19.
19. Сигуа Ди., *Перинатальные исходы после перенесения матерью гриппозной инфекции* // Акушерство и Гинекология, № 6, 2002, p. 50-51.
20. Белокрыницкая Т.Е., Витковский Ю.А., *Цитокины в системе мать-плод при синдроме задержки развития плода* // Акушерство и Гинекология, № 5, 1999, p. 15-17.
21. Surcel L.V. etc., *Sindromul antifosfolipidic – implicațiile sale obstetricale* // Clujul Medical, v. 73, № 1, 2000, p. 16-25.
22. Alexander Sophie, Stanwell-Smith Rosalind, Buekens Pierre et Keirse Mark J.N.C., 1989, *Biochemical assessment of fetal well-being*, in: Jain Chalmers, Murray Enkin et Marc Keirse (éd.) *Effective care in pregnancy and childbirth*, vol. 1: Pregnancy, p. 456-476., Oxford, Oxford University Press, p. 791.
23. V. Friptu, I. Bologan, O. Popușoi, V. Baltag, L. Catrinici, T. Belousova, *Diabetul zaharat și sarcina*, Chișinău, 2002, p. 12-13.
24. Boutroy M.J., 1995., *L'enfant de mère hypertendue*, in: Alain Treisser et Bernard Blanc (dir.), 25^{es} Journées nationales de la Société française de médecine périnatale. Paris, 1995, p. 49-58, Paris, Arnette Blackwell, p. 325.
25. Дурова А.А., Симакова М.Г., Смирнова В.С., *Этиология и патогенез внутриутробной инфекции*. // Акушерство и Гинекология, М., Медицина., № 6, 1995, p. 9-13.
26. Патрушева Е.Н., Евсюкова И.И., Башмакова М.А., Савичева А.М., *Последствия внутриутробного инфицирования ребенка хламидиями*. // Российский вестник перинатологии и педиатрии., № 4, 1993, p. 9-11.
27. Boulot P., Dechaud H., Giacalone P.L., Pereira M., Hedon B., Montoya F. et Molenat F., 1995, *Réduction embryonnaire et grossesse triples*, in: Alain Treisser et Bernard Blanc (dir.) 25^{es} Journées nationales de la Société française de médecine périnatale, Paris, 1995, p. 207-221, Paris, Arnett Blackwell, p. 325.
28. Alan Guttmacher Institute, 1999, *Sharing responsibility: women, society and abortion worldwide*, New York, Alan Guttmacher Institute, p. 57.
29. Axelsson Gösta, 1984, *Selection bias in studies of spontaneous abortion among occupational groups*, Journal of Occupational Medecine, vol. 26, p. 525-528.

30. Baker Edward L., 1994, *A review of recent research on health effects of human occupational exposure to organic solvents*, Journal of Occupational Medicine, vol. 36 n^o 10, p. 1079-1092.

31. Gh. Paladi, U. Topor, O. Cernițchi., *Medicamentele și sarcina*, Chișinău, 2000, p. 11-15.

Rezumat

Articolul reprezintă revista literaturii de specialitate în care este descrisă sarcina oprită în evoluție până la termenul de 21 de săptămâni și aprecierea factorilor medicali și sociali ce pot duce la oprirea în evoluție a produsului de concepție.

Summary

This review will briefly summarize the current knowledge on pregnancy stopped in evolution until 21 weeks at women with this pathology and value the medical and social factors which can lead to stop in evolution the product of conception.

PARTICIPAREA CATEPSINEI L LA BIODEGRADAREA COLAGENULUI ÎN PROCESUL DE REGRESIE A CIROZEI HEPATICE EXPERIMENTALE

Victor Rîvneac, dr.h.în medicină, prof. univ., **Valentin Gudumac**, dr.h. în medicină, prof. univ., **Nicolae Eșanu**, dr. în medicină, prof. univ., **Elena Rîvneac**, dr. în biologie, conf. univ., USMF “Nicolae Testemițanu”

Tradițional s-a creat o atitudine pesimistă față de fibroza hepatică și un timp îndelungat a fost unanim acceptat că, odată apărută, fibroza devine ireversibilă. Însă pe parcursul ultimilor decenii tot mai numeroși cercetători își îndreaptă eforturile spre studierea țesutului conjunctiv fibros în ciroză ca subiect al degradării și resorbției.

În prezent posibilitatea regresiei cirozei hepatice și restabilirii ficatului după afecțiunea suportată este demonstrată experimental și nu trezește îndoieli [12, 3, 16]. Revenirea la structura aparent normală a ficatului este, în anumite condiții experimentale, impresionantă, cu dispariția totală a excesului de țesut conjunctiv.

În numeroase investigații, aplicând metode histologice, histochimice și biochimice, a fost demonstrat că și modificările sclerotice avansate ale țesutului hepatic, însoțite de o remodelare severă a structurii organului, pot fi supuse unei regresii cu condiția înlăturării radicale a cauzei ce a provocat maladia.

În investigațiile clinice biopsia hepatică a demonstrat că colagenul sporit este, de obicei, în întregime lizat în decursul însănătoșirii după hepatitele virale suportate sau după abținerea de la utilizarea alcoolului în hepatitele alcoolice [12, 13]. Posibilitatea reversibilității leziunilor de fibroză hepatică prezintă un interes deosebit pentru clinică prin implicațiile sale prognostice și terapeutice.

Datele experimentale sugerează că reducerea excesului de colagen se realizează printr-un proces de resorbție activă și nu apare doar ca rezultat al sistării neoformației fibrilare. În urma acestor investigații mecanismele resorbției țesutului fibros excesiv în ficat au devenit subiectul principal al cercetărilor în problema reversibilității cirozei hepatice.

Actualmente este general acceptat conceptul, bazat pe datele experiențelor efectuate *in vitro* și postulat de către Woessner J. [14], conform căruia etapa inițială în degradarea matricei extracelulare (MEC) este un proces proteolitic extracelular, care se poate solda cu scindarea colagenului insolubil sub acțiunea colagenazei și cu modificări fine ale glicoproteinelor asociate. Fragmentele generate prin aceste atacuri proteolitice pot fi fagocitate de către macrofage și supuse ulterior prelucrării intralizozomale.

În prezent enzime-cheie în biodegradarea MEC sunt considerate exo- și endopeptidazele matriceale (metalo-, serin-, cistein- și aspartil-proteinazele) [1], sintetizate de către celulele țesutului conjunctiv, mediul de acțiune al său fiind atât cel intracelular, cât și cel extracelular [16, 17, 18].

Se consideră că circa 90% ale proteolizei intralizozomale se realizează pe baza activității coerente a endopeptidazelor cisteinice - catepsinelor B, H și L. Aceste proteinaze manifestă *in vitro* o

specificitate excepțională față de substratele proteice, în general, și față de colagen, în special, eficacitatea proteolizei realizate fiind maximă la valori slab acide ale pH-ului. *In vitro* a fost demonstrată capacitatea proteinazelor cisteinice (în special, a catepsinelor B și L) de a degrada atât componentii colagenici, cât și proteoglicanii și la un pH neutru. A fost demonstrată capacitatea catepsinelor B și L de a degrada colagenul tip IV, implicându-se, astfel, în liza membranelor bazale. Aceste proteinaze supun unei scindări hidrolitice și așa componente ale matricei extracelulare cum sunt laminina și fibronectina.

Catepsina L scindează colagenul insolubil la pH 3,5, de altfel, la acest pH activitatea specifică a enzimei crește de 5-10 ori peste cota atinsă de catepsina B. Efectul calitativ al catepsinei L asupra colagenului se bazează pe dezintegrarea peptidelor terminale, eliminând, de asemenea și legăturile transversale.

Se presupune că catepsina L în afara degradării intralizozomale a proteinelor și peptidelor poate fi implicată și în processingul peptidelor biologice active [6], participă la procesul invaziei tumorilor maligne [10], induce creșterea locală a concentrației enzimelor ce scindează matricea extracelulară în inflamație [5]. Fermentul participă nemijlocit în spermatogeneză [7, 15] și se implică în reglarea involuției glandei mamare după încetarea lactației [4]. Se presupune, de asemenea, participarea catepsinei L în cascada proteolitică în apoptoză [10, 11]. După cum s-a demonstrat, catepsina L participă în procesele de osificare endocondrală în normă și patologie, precum și deține rolul-cheie în procesul de resorbție a osului, fiind enzima proteolitică principală responsabilă pentru degradarea colagenului în os [9].

Totuși investigațiile privind participarea diferențiată și rolul catepsinelor lizozomice în degradarea colagenului în ficat s-au dovedit a fi puțin numeroase, fapt ce ne-a determinat să realizăm un studiu al particularităților de implicare a catepsinei L în resorbția țesutului fibros în ficat în procesul de regresie a cirozei hepatice experimentale. Studiarea activității sistemelor enzimatice, implicate în liza țesutului conjunctiv pe parcursul regresiei modificărilor patologice din ficat, va permite elucidarea mecanismelor biochimice, care stau la baza fenomenului reversibilității fibrozei (cirozei) hepatice.

Scopul studiului l-au constituit determinarea activității proteinazei cisteinice – catepsinei L - în țesutul hepatic cirozat și în procesul de regresie a cirozei hepatice experimentale, relevarea surselor celulare ale catepsinei L în ficat și studierea implicării catepsinei L în degradarea intra- și/sau extracelulară a colagenului din ficat în procesul de regresie a cirozei experimentale.

Materiale și metode. Fibroza hepatică a fost indusă la animale de laborator (șobolani albi masculi) prin metoda clasică de injectări subcutanante bisăptămânale a soluției de 50% de tetraclorură de carbon (CCl₄) în ulei de măsline în doză de 3,0 ml la kilocorp în decurs de 13 săptămâni.

Prelevarea materialului investigațional s-a efectuat la etapa dezvoltării maxime a cirozei hepatice și pe parcursul primei luni a perioadei de regresie a cirozei (la 7, 14, 21, 30 de zile după ultima injectare a noxei hepatotrope) și după 2 luni de regresie. Materialul investigațional a fost prelevat din lobul drept al ficatului.

Pentru investigații s-au utilizat metode histologice, electron-histochemică și biochimice de explorare.

Pentru cercetările histologice mostrele de ficat se fixau în formalină neutrală de 10% și se colorau cu hematoxină-eozină și după Van-Ghizon. Investigațiile biochimice s-au produs în omogenat de ficat.

Procedeul de determinare biochimică a activității catepsinei L este bazat pe hidroliza enzimatică a azocazeinei [2]. Procedeul de determinare a hidroxiprolinei (HYP) – aminoacidului specific în exclusivitate moleculei de colagen, este bazat pe proprietatea cloraminei B de a oxida HYP și pe condensarea ulterioară a produselor oxidării cu p-dimetilaminobenzaldehidă.

Detectarea electron-histochemică a activității catepsinei L s-a realizat în conformitate cu procedura descrisă de Smith și van Frank (1975). În calitate de substrat s-a utilizat Z-Phe-Arg-4MβNA (BACHEM). Prin metoda electron-histochemică s-au examinat prelevatele din ficatul a 25 de animale.

Rezultate și discuții. Gradul de fibrozare a ficatului la diferite termene investigaționale a fost

apreciat prin intermediul examenului histologic, pornind de la existența unei corelații strânse între vizualizarea histologică a conținutului de collagen și gradul de avansare a fibrozei hepatice. Prelevatele din ficatul animalelor experimentale, sacrificate în decursul primelor patru săptămâni după sistarea injectărilor de CCl₄, demonstrează o subțiere marcantă a straturilor de collagen, ceea ce indică derularea în acest interval de timp a unui proces de catabolizare colagenică de o intensitate foarte înaltă. Procesul se finalizează, în principal, după două luni de la încetarea acțiunii factorului cirogen.

Observațiile realizate în baza examenului histologic sunt confirmate și precizate de rezultatele dererminării biochimice a conținutului de hidroxiprolină (HYP) în ficat. Din tabel desprindem că intoxicația cronică cu CCl₄ s-a soldat cu sporirea cantității de hidroxiprolină în ficat și la etapa dezvoltării maxime a cirozei conținutul aminoacidului a constituit 280% (P<0,001) în comparație cu valorile specificate pentru ficatul neafectat. Astfel, gradul de avansare a procesului patologic în ficat, atins în experiențele noastre, a fost caracterizat de acumularea unei cantități de collagen, care aproape de trei ori a depășit conținutul macromoleculii în normă.

Concomitent, relevăm sporirea activității tisulare a proteinazei cisteinice studiate. Îndicii enzi-moactivității ai catepsinei L în ficat la dezvoltarea maximă a cirozei, deși nu manifestă o majorare spectaculoasă, se deosebesc statistic concludent de valorile lotului martor (117%, P<0,05) (tab.1).

În perioada ce urmează imediat după încetarea injectărilor de CCl₄ efectul nociv al toxinei se menține, sinteza colagenică prevalând asupra scindării sale. Acest fapt se confirmă prin determinarea unei cantități și mai impresionante de hidroxiprolină, ce depășește nivelul înregistrat în ciroză și către termenul de 7 zile de regresie înregistrează maximumul concentrației sale în țesutul hepatic – 336%, P<0,001.

Simultan remarcăm și sporirea activității catepsinei investigate, care la 7 zile de regresie de asemenea atinge primul maxim de activitate. Astfel, nivelul funcțional al catepsinei L ajunge să depășească cu 70% (P<0,001) nivelul de referință. Acestei amplificări pregnante a proprietăților hidrolitice ale țesutului hepatic se datorează, probabil, micșorarea semnificativă a cantității de collagen hepatic, depistate la următorul termen investigațional. Astfel, la 14 zile de regresie conținutul de HYP în ficat pierde 25% (P<0,01) din valorile specificate la termenul precedent. Amploarea proceselor hidrolitice, detectată în ficat la această etapă, este asigurată, probabil, de enzimele provenite din lizozomii celulelor mezenchimale, care există din abundență în tesutul conjunctiv dezvoltat excesiv.

Tabelul 1

Conținutul de hidroxiprolină și activitatea catepsinei L în țesutul hepatic la diferite etape de regresie a cirozei hepatice experimentale (M±m)

<i>Condiții de experiment</i>	<i>Hidroxiprolina μmol/g</i>	<i>Catepsina L nM/s·g</i>
Valorile martor	3,97±0,28 (100%)	0,385±0,012 (100%)
Ciroza	11,13±0,77* (280%)	0,448±0,022* (117%)
7 zile de regresie	13,34±0,80*** (336%)	0,656±0,033*** (170%)
14 zile de regresie	10,06±0,62*** (254%)	0,494±0,013*** (128%)
21 zile de regresie	10,48±0,64*** (264%)	0,595±0,009*** (155%)
30 zile de regresie	8,68±0,45*** (219%)	0,493±0,044* (128%)
60 zile de regresie	7,14±0,52*** (180%)	0,425±0,054* (110%)

Notă: * diferență statistic semnificativă de lotul martor, P<0,05

** P<0,01; *** P<0,001.

Catabolizarea intensă a structurilor conjunctive se soldează, pe de o parte, cu reducerea importantă a cantității de țesut fibros în ficat, iar, pe de altă parte, se micșorează și numărul celulelor mezenchimale implicate în furnizarea enzimelor fibrolitice. Scăderea temporară a activității catepsinei L după 14 zile de regresie, care la acest termen depășește valorile martor doar cu 28% ($P < 0,001$), se datorează, posibil, micșorării numărului de macrofași, fibroblaste și altor celule ale țesutului conjunctiv, care are loc în această perioadă, precum și sintezei enzimatice insuficiente în hepatocitele neafectate, existente la această etapă în țesutul hepatic.

Cele menționate explică stagnarea relativă a procesului de resorbție a matricei extracelulare în intervalul dintre 14 - 21 zile de regresie, deduse pe baza determinărilor cantitative ale hidroxiprolinei hepatice. Astfel, la termenul de 21 de zile de regresie fixăm o cantitate a aminoacidului, care constituie 264% ($P < 0,001$) din nivelul referențial și nu se deosebește concludent de indicii termenului anterior.

Finisarea formării sistemului lizozomal în hepatocitele noi, apărute drept rezultat al proceselor proliferative din țesutul hepatic, are loc numai după circa 3 săptămâni de regresie a cirozei ficatului, ceea ce se manifestă prin sporirea activității catepsinei L la termenul de 21 de zile după ultima injecție a noxei hepatotrope, când nivelul funcțional al enzimei atinge al doilea maxim de activitate – 155% ($P < 0,001$). Astfel, în țesutul hepatic se produce o nouă amplificare a potențialului hidrolitic, fapt ce se manifestă printr-o micșorare semnificativă a cantității de hidroxiprolină în ficat la 30 de zile de la abolirea intoxicațiilor, iar investigația efectuată la 60 de zile de regresie demonstrează reducerea de două ori a conținutului de hidroxiprolină hepatică comparativ cu indicii maximali, înregistrați la 7 zile post-ciroțice.

Prezența a două maxime în dinamica de activitate a enzimei cercetate este, incontestabil, o manifestare a caracterului fazic al procesului studiat, precum și a implicării în procesele fibrolitice atât a sistemelor enzimatice lizozomice ale elementelor celulare ale țesutului conjunctiv (mai ales la etapele inițiale), cât și a hepatocitelor (cu precădere la etapele mai avansate ale procesului de regresie a cirozei).

Analiza corelațională a relevat un grad înalt de corelație pozitivă între dinamica de activitate a enzimei investigate – catepsina L cu modificările nivelului de hidroxiprolină tisulară. Aceste date atestă faptul implicării directe a acestei enzime în degradarea țesutului conjunctiv în ficat.

Detectarea electron-histochimică a activității catepsinei L în ficat în procesul de regresie a cirozei. Până în prezent localizarea activității catepsinei L în ficat nu a fost determinată. În unica lucrare, consacrată studierii localizării enzimei în ficatul normal, efectuată la nivel de microscopie optică (imunomorfologic), enzima a fost detectată în hepatocite și celulele Kupffer [8].

În lucrarea dată, cu scopul de a elucidă participarea catepsinei L în procesele de resorbție a țesutului conjunctiv în ficat, am realizat investigarea histochimică la nivel ultrastructural a distribuției catepsinei L în ficatul normal și la anumite etape de regresie a cirozei. Am studiat distribuția enzimei în ficat în normă, precum și la a 7 și 21 zi după încetarea intoxicațiilor cirogene. Termenele indicate au fost stabilite în baza investigațiilor biochimice ale activității enzimei.

În funcție de gradul de activitate a enzimei produsul reacției la catepsina L în ficatul normal a fost prezent fie sub aspectul granulelor mărunte solitare, fie sub aspectul unor conglomerate mai mult sau mai puțin omogene de densitate diferită. O reacție extrem de intensă s-a remarcat în lizozomii celulelor Kupffer. În hepatocite produsul reacției a fost detectat în unii lizozomi și în diverși corpusculi membranoși (myelin-like). S-a remarcat, de asemenea, o activitate extracelulară neînsemnată a catepsinei L. Granule solitare ale produsului de reacție se detectau pe microviliile hepatocitelor în spațiile Disse. Am revelat activitatea catepsinei L și în lizozomii celulelor endoteliale.

Conform datelor obținute, catepsina L în ficatul normal se localizează în lizozomii hepatocitelor, celulelor Kupffer și entodeliocitelor, precum și extracelular pe microvilozitățile hepatocitelor [19].

Particularitatea pregnantă, pe care am urmărit-o în timpul examenelor electron-histochimi-

ce asupra ficatului în procesul de regresie a cirozei, este secreția catepsinei L din hepatocite și elementele celulare ale țesutului conjunctiv spre spațiul intercelular. Despre aceasta mărturisesc cumulațiile de produs al reacției în spațiile intercelulare – pe citolemă și pe fibrilele de colagen adiacente. Reacția intensă la catepsina L în spațiile intercelulare s-a putut urmări în ambele termene de cercetare.

De remarcat faptul că termenele investigaționale (7 și 21 zile de regresie) se deosebeau esențial prin ponderea elementelor celulare, ce secretau enzima spre spațiul extracelular. Astfel, la termenul de 7 zile de regresie, practic, toată catepsina L extracelulară era secretată de către celulele septurilor fibroase (macrofage și fibroblaste), prezente în număr mare datorită cantității excesive de țesut conjunctiv în ficatul afectat de ciroză (*fig. 1, 2*). Secreția enzimei de către hepatocite era infimă.

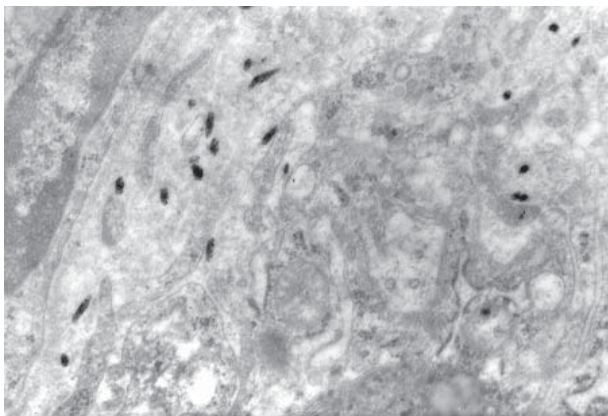


Fig. 1. 7 zile de regresie a cirozei. Produs al reacției la catepsina L extracelular pe citolema macrofagului și pe fibrile de colagen învecinate. x20000

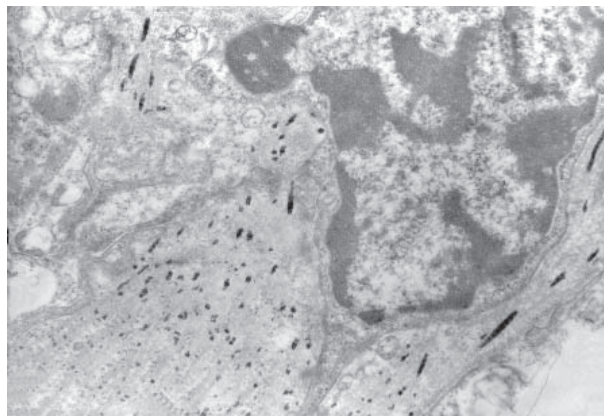


Fig. 2. 7 zile de regresie a cirozei. Spațiul Disse. Produs al reacției la catepsina L extracelular pe citolema fibroblastului și pe fibrile de colagen învecinate. x15000

La termenul de 21 zile de regresie produsul de reacție la catepsina L, din contra, se evidențiază preponderent în preajma hepatocitelor. Cantități considerabile de produs al reacției sub formă de granule solitare sau de conglomerate granulare mai mult sau mai puțin omogene se detectau dispuse pe citolema hepatocitelor, pe fibrilele de colagen adiacente sau în profunzimea stratului fibrotic (*fig. 3*). Elementele celulare conjunctive, numărul cărora s-a redus considerabil odată cu subțierea straturilor de țesut conjunctiv, secretau enzimă activă în cantități mult mai mici.

De remarcat faptul că pe citolema celulelor Kupffer și pe fibrilele de colagen adiacente lor produsul de reacție la catepsina L se detecta atât la a 7 zi, cât și la a 21 zi de regresie (*fig. 4*).

La ambele termene de cercetare pe lângă secreția catepsinei L în spațiul extracelular are loc fagocitarea și liza intracelulară a colagenului de către macrofage și fibroblaste.

În citoplasma majorității macrofagelor se disting vacuole, conținând fibrile fragmentate de colagen. În unele din aceste vacuole se detecta produsul reacției la catepsina L, ceea ce indică originea lor fagocitară (*fig. 5*).

Ca și în macrofage, la ambele termene de cercetare, în citoplasma multor fibroblaste se observă diferite cantități de vacuole și fagolizozomi, ce conțin fragmente fagocitate de fibrile de colagen la diferite etape de degradare. În unele din aceste vacuole se detecta produsul reacției la catepsina L, ceea ce arată originea fagocitară a acestor vacuole (*fig. 6*).

De subliniat faptul că atât macrofagele, cât și fibroblastele antrenate în procesul de fagocitoză și liză intracelulară a colagenului manifestau și o oarecare activitate colagenolitică extracelulară, fapt demonstrat de prezența produsului de reacție la catepsina L sub formă de granule solitare pe citolema celulelor și pe fibrilele de colagen adiacente (*fig. 5, 6*).

Mostrele de referință nu conțineau produsul reacției la catepsina L .

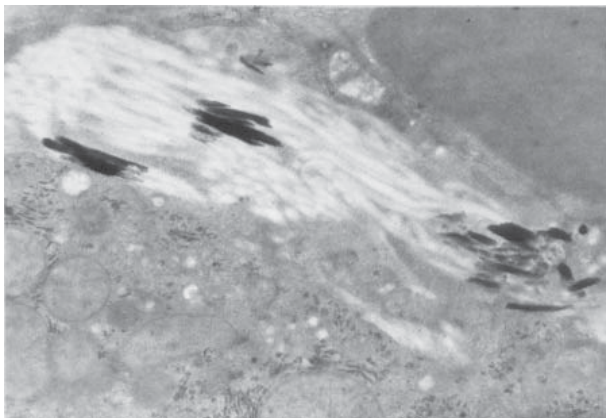


Fig.3. 21 de zile de regresie a cirozei. Spațiul Disse. Reacție intensă la catepsina L extracelular pe fibrile de collagen adiacente hepatocitului și în profunzimea septului fibros. x30000

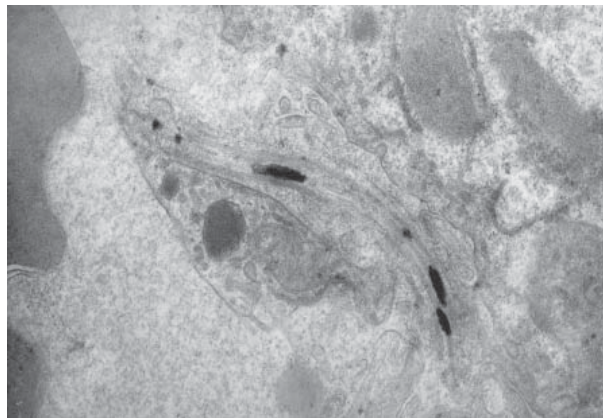


Fig.4. 21 de zile de regresie a cirozei. Produsul reacției la catepsina L pe citolema celulei Kupffer și pe fibrile de collagen situate între celula Kupffer și hepatocit. x30000

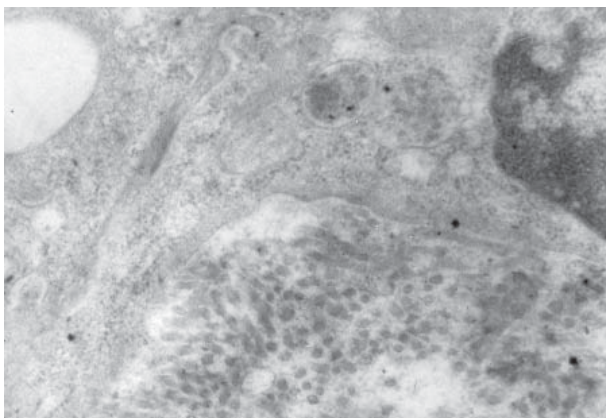


Fig.5. 21 de zile de regresie a cirozei. În citoplasma macrofagului vacuole cu collagen conținând produsul reacției la catepsina L. De asemenea, produsul reacției se depistează extracelular pe citolemă și pe fibrilele adiacente de collagen. x20000

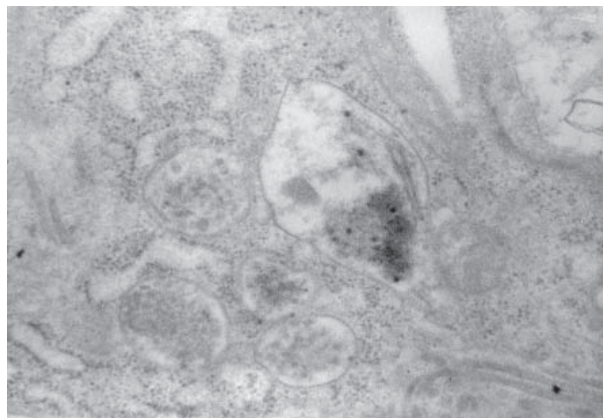


Fig.6. 21 de zile de regresie a cirozei citoplasma fibroblastului multiple vacuole cu collagen conținând produsul reacției la catepsina L. Unele vacuole se contopesc. De asemenea produsul reacției se depistează extracelular pe citolemă și pe fibrilele adiacente de collagen. x20000

Un aspect, credem, important este distribuția produsului reacției nu doar pe citolema hepatocitelor, a macrofagelor, fibroblastelor și fibrilele de collagen adiacente, dar și în profunzimea septurilor fibroase. Activitatea enzimei se depista atât la nivelul fibrilelor collagenice destrămate, cât și pe cele aparent vizual intacte. S-ar putea presupune că la acțiunea catepsinei L se expune, practic, tot colagenul, indiferent de situarea sa, și că nu doar colagenaza, dar și alte proteinaze pot iniția dezintegrarea extracelulară a colagenului.

Nouă ne-a reușit să demonstrăm in vivo antrenarea catepsinei L în procesele de degradare extracelulară a colagenului din ficat în procesul de regresie a cirozei. Putem presupune că degradarea extracelulară a colagenului din ficat în procesul de regresie a cirozei este mai importantă decât cea intracelulară (sau cel puțin, nu este mai puțin semnificativă decât ultima) și că rolul esențial în acest proces ar reveni enzimelor lizozomale ale hepatocitelor.

Este absolut clar că secreția de hidrolaze lizozomale deține un rol important în catabolizarea țesuturilor conjunctive, precum și în relațiile celulei cu matricea extracelulară, astfel constituind un mecanism de asigurare a homeostaziei structurale.

Ar fi foarte dificil de apreciat aportul diferitor elemente celulare la degradarea matricei extra-

celulare hepatice. În ficatul cirozat celulele țesutului conjunctiv prevalează esențial asupra hepatocitelor. În acest caz contribuția elementelor celulare mezenchimale în resorbția țesutului conjunctiv pare a fi destul de considerabilă, în special pe parcursul primelor săptămâni ale perioadei de regresie. Probabil, la etapele ulterioare, când numărul celulelor mezenchimale se reduce esențial (iar al hepatocitelor se majorează), se atenuază și rolul lor în procesul dat, iar degradarea țesutului conjunctiv se realizează în continuare cu implicarea preponderentă a hepatocitelor.

Așadar, posibilitatea reversiunii modificărilor cirotice din ficat se află în strictă dependență de activitatea lizozomală a hepatocitelor și a celulelor mezenchimale și, în primul rând, de gradul de persistență a parenchimului, de capacitatea sa de regenerare, precum și de posibilitatea restabilirii sistemului său lizozomal.

Concluzii

1. În perioada de regresie a cirozei hepatice experimentale se produce sporirea pregnantă a activității proteinazei cisteinice - catepsinei L în ficat, dinamica activității enzimei manifestând un caracter fazic și un grad înalt de corelație cu modificările nivelului de hidroxiprolină tisulară, ceea ce atestă implicarea directă a acestei enzime în degradarea colagenului în ficat.

2. Catepsina L în ficat se localizează în lizozomii hepatocitelor, celulelor Kupffer și endotelio-citelor.

3. În procesul de regresie a cirozei catepsina L este secretată de către hepatocite, macrofage și fibroblaste spre spațiul extracelular pentru a se angaja nemijlocit în procesul de degradare extracelulară a colagenului.

4. Catabolizarea extracelulară intensă a colagenului din ficat în procesul de regresie a cirozei prin intermediul catepsinei L are loc cu concursul major al hepatocitelor, pe când liza intracelulară a colagenului este realizată de către macrofage și fibroblaste cu participarea activă a catepsinei L.

Bibliografie selectivă

1. Barrett A.J., *Introduction: the classification of proteinases* // Protein Degradation in Health and Disease, Amsterdam-Oxford-New-York, 1980, p.1-13.
2. Barrett A.J., *Cathepsin B and other thiol proteinases* // Proteinases in Mammalian Cell and Tissues, Amsterdam; New-York; Oxford, 1977, p. 181-208.
3. Benyon R.C., Iredale J.P., *Is liver fibrosis reversible?* // Gut, vol.46, 2000, p. 443-446.
4. Burke M., Hutter D., Reshamwala R., Knepper J., *Cathepsin L plays an active role in involution of the mouse mammary gland*// Dev Dyn, vol.227, nr. 3, 2003, p.315-322.
5. Fiebiger E., Maehr R., Villadangos J. et al., *Invariant chain controls the activity of extracellular cathepsin L*. // J.Exp.Med, vol. 196, nr. 9, 2002, p. 1263-1269.
6. Furuhashi M., Nakahara A., Fukutomi H. et al., *Immunocytochemical localization of cathepsins B, H and L in rat gastro-duodenal mucosa*. // Histochemistry, vol.95, nr. 3, 1991, p.231-239.
7. Gye M., Kim S., *Expressin of cathepsin L in human testis under diverse infertility conditions*. // Arch. Androl, vol.50, nr 3, 2004, p.187-191.
8. Ii K., Hizawa K., Kominami E. et al., *Different immunolocalizations of cathepsins B, H and L in the liver* // J.Histochem.Cytochem, vol. 33, nr. 11, 1985, p.1173-1175.
9. Kakegawa H., Nikawa T., *Participation of cathepsin L on bone resorption* // FEBS Letters, vol.321, nr. 2, 1993, p. 247-250.
10. Levicar N., Dewey R., Bates T. et al., *Selective suppression of cathepsin L by antisense cDNA impaire human brain tumor cell invasion in vitro and promotes apoptosis*. // Cancer Gene Ther, vol.10, nr. 2, 2003, p.141-151.
11. Michallet M., Saltel F., Flachar M. et al., *Cathepsin-dependent apoptosis triggered by supraoptimal activation of T lymphocytes: a possible mechanism of high dose tolerance*. // J.Immunol, vol.172, nr. 9, 2004, p. 5405-5414.
12. Perez-Tamayo R., *Cirrhosis of the liver: a reversible disease?* // Pathol. Ann, vol. 14, 1979, p.183-213.
13. Rojkind M., Dunn M., *Hepatic fibrosis* // Gastroenterology, vol.76, nr. 4, 1979, p. 849-863.
14. Woessner J.F., *Biological mechanisms of collagen degradation* // Treatise on Collagen, New York, vol.2, part B, 1968, p.253-330.

15. Wright W., Smith L., Kerr C., Charron M., *Mice that express enzymatically inactive cathepsin L exhibit abnormal spermatogenesis.* // Biol. Reprod, vol.68, nr. 2, 2003, p. 680-687.
16. Рывняк В.В., *Механизмы инволюции экспериментального цирроза печени: Автореф. дис....* докт.мед.наук, Москва, 1990.
17. Рывняк В.В., *Механизмы резорбции коллагена при инволюции цирроза печени* // Архив патологии, № 2, 1987, с.37-44.
18. Рывняк В.В. *Механизмы резорбции коллагена при послеродовой инволюции матки* // Архив патологии, № 1, 2001, с.32-35.
19. Рывняк В.В., Рывняк Е.И., Тудос Р.В., *Электронно-гистохимическая локализация катепсина L в печени* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, т.137, № 1, 2004, с.104-105.

Rezumat

Aplicând metode biochimice și electron-histochemice, a fost studiată activitatea proteinazei cisteinice cathepsinei L în ficatul afectat de ciroză și în perioada de regresie a cirozei la șobolani. S-a determinat o activitate sporită a cathepsinei L în ciroza hepatică, fiind în scădere pe parcursul perioadei de regresie, precum și un grad înalt de corelație între activitatea enzimei și nivelul hidroxiprolinei în ficat. Electron-histochemic activitatea cathepsinei L a fost detectată în fagolizozomii celulelor Kupffer și fibroblastelor, ce conțineau fibrile fragmentate de colagen. De asemenea, activitatea enzimei a fost detectată pe plasmalema hepatocitelor, celulelor Kupffer și fibroblastelor, precum și pe fibrilele de colagen adiacente. Activitatea extracelulară a cathepsinei L indică că în afară de proteoliza intracelulară, enzima participă și în degradarea extracelulară a colagenului, fiind secretată în spațiul extracelular de către hepatocite, macrofage și fibroblaste.

Summary

The activity of cysteine proteinase cathepsin L was investigated biochemically and electron-histochemically in cirrhotic rat liver and during the recovery from hepatic cirrhosis. It was determined an increase of cathepsin L activity in cirrhosis and a decrease during the recovery period, and a high correlation between the enzyme activity and hydroxyproline level in liver. Electron-histochemically the activity of cathepsin L was revealed in the Kupffer cells and fibroblast phagolysosomes containing fragments of collagen fibrils. We also found the enzyme activity on the hepatocyte, Kupffer cell and fibroblast plasmalemma and on adjacent collagen fibrils. The detected extracellular activity of cathepsin L suggests that in addition to the intracellular proteolysis, cathepsin L is secreted by hepatocytes, macrophages and fibroblasts in the intercellular space and can take part in the extracellular collagen degradation.

MODIFICĂRILE INTENSITĂȚII OXIDĂRII PEROXIDICE A LIPIDELOR INDUSE DE CARNOZINĂ ȘI COMPLEXUL CARNOZINĂ-ZN ÎN ȚESUTUL OSOS ȘI ÎN SERUL ȘOBOLANILOR

Olga Tagadiuc, dr. în medicină, conf., cercet. științ. superior,
USMF "Nicolae Testemițanu"

Implicarea radicalilor liberi ai oxigenului, oxidării peroxidice a lipidelor (POL) și a sistemului antioxidant în mecanismele patogenice ale apariției și dezvoltării bolilor osteoarticulare (osteoporozei, osteoartrozei, a artritei reumatismale etc.) a fost atestată de numeroase studii de ultimă oră [1, 5], ce sugerează necesitatea explorării unor remedii antioxidante cu proprietăți osteotrope și care ar limita efectele nocive ale radicalilor liberi.

Carnozina incontestabil este un antioxidant important, ce neutralizează radicalii liberi prin intermediul restului histidinei din componența sa [7]. Totodată, compusul în stare nativă și în complexe cu diverși cationi (zinc, magneziu, mangan, cupru) manifestă efecte osteomodulatoare – influențează proliferarea celulelor țesutului osos, sinteza proteinelor și a ADNului, activitatea fosfatazelor alcalină și acidă etc. [2, 3, 6].

Procesele POL sunt activ studiate în țesuturile articulare - cartilaj, sinovie, lichid sinovial, dar, practic, nu există date despre intensitatea POL și nivelul produșilor POL în țesutul osos, majoritatea cercetărilor în patologii osteoarticulare fiind axate pe evaluarea cantității lor sangvine [4]. De ase-

menea, nu există studii ce relevă corelațiile dintre intensitatea POL în țesutul osos și serul sangvin, ce ar permite a stabili corectitudinea extrapolării evaluării POL în ser asupra intensității procesului în țesutul osos.

Scopul studiului a fost cercetarea intensității POL în țesutul osos și a corelațiilor ei cu intensitatea POL în serul sangvin al șobolanilor sănătoși, precum și elucidarea influenței carnozinei și a complexului carnozină-Zn asupra acestor procese.

Materiale și metode. Experiențele au fost efectuate pe 26 de șobolani albi fără pedigree cu masa corpului de 200-270g. Animalele au fost divizate în trei grupuri:

- Lotul I - martor, includea 14 șobolani intacti.
- Lotul II – 6 șobolani, cărora li s-a administrat 3 zile consecutiv carnozină în doză de 0,1 mM/kg masă corporală.

• Lotul III – 6 șobolani, cărora li s-a administrat 3 zile consecutiv complexul carnozină-Zn în doză de 0,1 mM/kg masă corporală.

Animalele au fost sacrificate sub narcoză ușoară cu eter sulfuric, prin decapitare, la 24 ore după ultima administrare a biopreparatelor. S-au extras oasele femurale. Măduva osoasă a fost înlăturată prin spălări repetate cu soluție 0,9% NaCl. Ulterior oasele femurale s-au triturat până la starea de pulbere în azot lichid.

Intensitatea POL s-a apreciat după cantitatea hidroperoxizilor inițiali, intermediari și finali (HPLi, HPLm, HPLf), prin procedeul descris de V.A.Kostiuc și coaut. (1984). Rezultatele obținute au fost evaluate statistic conform criteriului *t-Student*, criteriului neparametric *z-Sign* și coeficientului de corelație *r*, cu ajutorul programului STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc, 2001).

Rezultate și discuții. S-a atestat că procesele POL în țesutul osos al șobolanilor sănătoși au o intensitate deosebit de mare (*tab.1*), cu prevalența cantitativă a HPL în faza hexanică, comparativ cu cea hidroalcoolică. Astfel, cantitatea HPLi în faza hexanică o depășește pe cea din faza hidroalcoolică cu 74 % ($p < 0,01$), a HPLm – cu 82 % ($p < 0,01$), iar a celor finali cu 72 % ($p < 0,001$). Totodată, raportul dintre cantitățile HPL în ambele faze este similar, cantitatea cea mai mare revenind HPLi și cea mai mică HPLf. Rezultatele obținute sugerează că în țesutul osos procesele POL din compartimentul hidrofob sunt mai intense, fiind influențate mai pronunțat lipidele nepolare.

Cantitățile HPLi și HPLm în ambele faze sunt corelate pozitiv cu cantitatea de HPLf ($r=0,68$, $p < 0,001$ și $r=0,52$, $p < 0,01$ – pentru faza hexanică; $r=0,86$, $p < 0,0001$ și $r=0,55$, $p < 0,001$ pentru faza hidroalcoolică). Corelația relevă caracterul în lanț al oxidării peroxidice a lipidelor. De asemenea, există o corelație pozitivă dintre HPLi ai fazei hexanice cu HPLi, HPLm și HPLf din faza hidro-alcoolică ($r=0,59$, $p < 0,01$; $r=0,65$, $p < 0,001$; $r=0,37$, $p < 0,05$), ce confirmă unitatea proceselor peroxidice în lipidele țesutului osos indiferent de caracterul compusului – polar sau nepolar.

Tabelul 1

Cantitatea hidroperoxizilor inițiali, intermediari și finali, în țesutul osos și în serul șobolanilor intacti (un.conv./1 g țesut osos)

Lotul martor	Produșii POL, faza hexanică			Produșii POL, faza hidroalcoolică		
	HPLi	HPLm	HPLf	HPLi	HPLm	HPLf
Țesut osos	44,25±10,7	39,42±9,7	7,75±1,4	11,50±4,1**	7,03±3,0**	2,14±0,41***
Ser sangvin	2,532±0,1###	2,094±0,1###	0,525±0,05###	2,962±0,07**,#	1,885±0,05*,§	0,548±0,01###

Legendă: a) HPLi – hidroperoxizi inițiali; HPLm - hidroperoxizi intermediari; HPLf - hidroperoxizi finali; b) veridicitatea diferențelor cantității HPL în faza hexanică și în hidroalcoolică conform criteriului *t-Student*: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; c) veridicitatea diferențelor cantității HPL în țesutul osos și în serul sangvin potrivit criteriilor: *t-Student* – # $p < 0,05$; ## $p < 0,001$; ### $p < 0,0001$; și *z-Sign* – § $p < 0,05$.

Cantitatea produșilor POL în serul sangvin al șobolanilor sănătoși este semnificativ mai mică decât în țesutul osos în ambele faze, diferențele fiind statistic concludente în toate cazurile (*tab. 1*). Deosebiriile dintre cantitățile produșilor POL în faza hexanică și în cea hidroalcoolică în serul sangvin sunt diferite ca sens și mai puțin exprimate decât în țesutul osos. Cantitatea HPLi este cu 17% mai

mică ($p < 0,01$), a HPLm cu 10% ($p < 0,05$), iar a HPLf cu 4% mai mare în faza hexanică decât în cea hidroalcoolică. Astfel, în serul sangvin lipidele polare și cele nepolare sunt supuse POL cu intensități similare. Între toate produsele POL din serul sangvin există legături corelaționale pozitive extrem de puternice, cu r cuprins între 0,80 și 0,98 și veridicitatea corelațiilor cuprinsă între 0,0001 și 0,00001. Totodată, se relevă un număr mic de corelații pozitive medii între produșii POL în țesutul osos și serul sangvin al șobolanilor martor. Sunt corelate cantitățile HPLm și HPLf în faza hexanică ($r=0,42$, $p < 0,05$ și $r=0,60$, $p < 0,005$, respectiv) și HPLf în cea hidroalcoolică ($r=0,66$, $p < 0,001$).

Administrarea *carnozinei* influențează procesele oxidării peroxidice a lipidelor atât în țesutul osos, cât și în serul sangvin, micșorând cantitatea produșilor oxidării peroxidice a lipidelor (tab. 2).

Cantitatea HPL se diminuează în țesutul osos în ambele faze, micșorându-se mai pronunțat cantitatea HPLi și HPLm. În faza hexanică conținutul lor scade respectiv cu 51% și 55% ($p < 0,05$), iar în cea hidroalcoolică cu cca 80% ($p < 0,05$). Se micșorează, de asemenea, nivelul HPLf, dar influența este mai importantă în faza hexanică (53%, $p < 0,05$), comparativ cu faza hidroalcoolică (59%, $p < 0,05$). Se menține intact raportul dintre HPL, predominând cantitativ HPLi, urmați de HPLm, HPLf având cel mai mic nivel în ambele faze. Carnozina influențează și relațiile corelaționale dintre produșii POL, dispărând corelațiile identificate la animalele intacte.

Astfel, carnozina exercită o acțiune antioxidantă potentă în țesutul osos al șobolanilor. Ea este demonstrată de diminuarea profundă a conținutului tuturor produșilor POL, dar, îndeosebi, a cantității produșilor inițiali și intermediari ai POL în faza hidroalcoolică și dispariția legăturilor corelaționale, ce posibil reflectă formarea unor rupturi în lanțul oxidării peroxidice a lipidelor.

Tabelul 2

Influența carnozinei și complexului ei cu Zn asupra nivelului hidroperoxizilor inițiali, intermediari și finali în țesutul osos și în serul sangvin al șobolanilor (un. conv/1 g țesut osos).

Lotul	Produșii POL, faza hexanică			Produșii POL, faza hidroalcoolică			
	HPLi	HPLm	HPLf	HPLi	HPLm	HPLf	
țesut osos	I	44,25± 10,7	39,42± 9,7	7,75± 1,4	11,50± 4,1	7,03± 3,0	2,14±0,41
	II	22,49±6,6** 51%	17,65±5,1** 45%	4,1±0,75§ 53%	2,55±0,6* 22%	1,56±0,7* 22%	1,26±0,38§ 59%
	III	13,08±4,4§ 30%	10,61±3,0§ 27%	2,52±0,99§ 33%	2,86±0,41§ 25%	1,76±0,63§ 25%	1,44±0,3 67%
ser sangvin	I	2,532±0,1	2,094±0,1	0,525±0,05	2,962±0,07	1,885±0,05	0,548±0,01
	II	2,120±0,1* 84%	1,606±0,2**# 77%	0,331±0,04**### 63%	2,745±0,08* 93%	1,672±0,07* 89%	0,472±0,01** 86%
	III	2,287±0,05 90%	1,993±0,2 95%	0,485±0,07 92%	2,735±0,02 92%	1,764±0,03 94%	0,502±0,01 92%

Legendă: a) HPLi – hidroperoxizi inițiali; HPLm - hidroperoxizi intermediari; HPLf - hidroperoxizi finali; b) veridicitatea față de lotul martor conform criteriului: *t-Student* – * $p < 0,05$; ** $p < ,01$; *** $p < 0,001$; și *z-Sign* – § $p < 0,05$; c) veridicitatea diferențelor cantității HPL în țesutul osos și în serul sangvin potrivit criteriului: *t-Student* – # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$; și *z-Sign* – § $p < 0,05$.

În serul sangvin carnozina, de asemenea, induce scăderea veridică a produșilor POL, dar ea este mai puțin pronunțată cantitativ (tab. 2). Spre deosebire de țesutul osos compusul influențează mai mult lipidele nepolare, micșorarea HPL în faza hexanică fiind mai importantă decât în cea hidroalcoolică. Astfel, HPLi scad în faza hexanică cu 16% ($p < 0,05$), iar în cea hidroalcoolică respectiv cu 7% ($p < 0,05$), HPLm – cu 23% și 11%, ($p < 0,01$ și $p < 0,05$) și HPLf – cu 37% și 14% ($p < 0,01$ și $p < 0,01$). Cantitatea HPL în faza hexanică este ca și la animalele intacte semnificativ mai mică în serul sangvin comparativ cu țesutul osos, pe când în faza hidroalcoolică diferențele dintre cantitățile HPL în ser și țesutul osos se nivelează.

Administrarea carnozinei intervine în conexiunile corelaționale dintre produșii POL în serul sangvin, numărul lor scăzând semnificativ. Se mențin doar corelațiile pozitive puternice dintre cantitățile HPLi/HPLf ($r=0,81$, $p < 0,05$) și HPLm/HPLf ($r=0,94$, $p < 0,01$) în faza hexanică și HPLi/HPLm ($r=0,97$, $p < 0,001$) în cea hidroalcoolică, ce indică păstrarea consecutivității oxidării în lanț a lipidelor serice. De asemenea, se conservă corelația pozitivă dintre HPLm ai fazei hexanice și cei ai

fazei hidroalcoolice ($r=0,79$, $p<0,05$) și a HPLf ($r=0,67$, $p<0,05$), la fel, din ambele faze. Carnozina micșorează numărul legăturilor de corelație dintre HPL din os și ser și modifică caracterul lor. Spre deosebire de șobolanii-martor, la care s-au înregistrat corelații pozitive medii între cantitățile HPLm și HPLf în faza hexanică și HPLf în cea hidroalcoolică, la cei cărora li s-a administrat carnozină, se relevă doar o corelație puternică negativă între HPLi în faza hexanică ($r=-0,84$, $p<0,05$).

Metalocomplexul carnozină-Zn influențează puternic intensitatea proceselor POL în țesutul osos al șobolanilor sănătoși. Scade cantitatea tuturor HPL în ambele faze, diminuarea fiind similară cantitativ. Astfel, cantitatea HPLi și HPLm în ambele faze se micșorează față de martor cu cca 70-75% ($p<0,05$), iar a HPLf cu 77% ($p<0,05$) în faza hexanică și cu 33% în cea hidroalcoolică. Cantitatea produșilor POL în faza hexanică este în continuare mai mare decât în cea hidroalcoolică și se menține raportul dintre formele HPL în ambele faze. Astfel, complexul carnozină-Zn, spre deosebire de carnozină, intervine mai pronunțat în peroxidarea lipidică în faza hexanică, micșorând cantitatea produșilor POL cu peste 20%. Acțiunea asupra POL în faza hidroalcoolică este analogică celei manifestate de carnozină.

În țesutul osos complexul carnozină-Zn, asemenea carnozinei, modifică raporturile corelaționale dintre produșii POL. În faza hexanică sunt corelate pozitiv cantitatea HPLi cu cea a HPLm ($r=0,99$, $p<0,01$) și a HPLm cu cea a HPLf ($r=0,72$, $p<0,05$), dar dispar corelațiile dintre produșii POL în faza hidroalcoolică și cele dintre produșii POL în diferite faze. Deci complexul carnozină-Zn influențează într-un mod diferit pe cel al carnozinei libere, procesele POL în țesutul osos al șobolanilor, modificând la fel de profund POL în ambele faze, în raport cu carnozina, care influențează preponderent HPL ai fazei hidroalcoolice.

Modificările cantității HPL în serul șobolanilor cărora li s-a administrat metalocomplexul carnozină-Zn nu sunt statistic semnificative nici în faza hexanică, nici în cea hidroalcoolică, scăderile încadrându-se în limitele a 5-10% (tab. 2). Diferențele dintre cantitățile HPLi, HPLm și HPLf din fazele hexanică și hidroalcoolică se minimalizează, menținându-se doar una statistic veridică – ca și în lotul martor, HPLi în faza hidroalcoolică depășesc HPLi din faza hexanică cu 20% ($p<0,001$).

Carnozina în complex cu Zn reduce mai mult decât carnozina numărul corelațiilor dintre produșii POL în serul sangvin al șobolanilor, înregistrându-se doar două – în ambele faze sunt corelate cantitățile HPLm și HPLf ($r=0,97$, $p<0,001$ și $r=0,71$, $p<0,05$, respectiv). Sunt diferite și corelațiile dintre cantitățile produșilor POL în țesutul osos și ser atât comparativ cu lotul martor, cât și cu lotul de animale cărora li s-a administrat carnozina liberă. Numărul acestor corelații se reduce mult față de martor și se înregistrează o singură corelație pozitivă între HPLm ai fazei hidroalcoolice ($r=0,79$, $p<0,05$), ce diferă de corelația depistată la animalele cărora li s-a administrat carnozina. Astfel, complexul carnozină-Zn influențează foarte puțin cantitativ procesele de oxidare peroxidică a lipidelor în ser, spre deosebire de țesutul osos, modificările fiind mai mult calitative – corelaționale.

Concluzii

1. Procesele POL la animalele intacte se caracterizează printr-o intensitate semnificativ mai mare în țesutul osos decât în serul sangvin, ce se reflectă în conținutul net superior al HPL în os.
2. Carnozina exercită o acțiune antioxidantă atât în țesutul osos, cât și în serul sangvin al șobolanilor, efectul fiind semnificativ mai pronunțat în os.
3. Combinarea carnozinei cu Zn amplifică acțiunea antioxidantă a carnozinei asupra țesutului osos și atenuează ne semnificativ această influență în serul sangvin.
4. Nu s-au stabilit legături corelaționale importante între cantitățile produșilor POL în țesutul osos și în ser atât la animalele intacte, cât după administrarea bioremediilor.

Bibliografie selectivă

1. Cuzzocrea S., *Role of nitric oxide and reactive oxygen species in arthritis*. *Curr Pharm Des.*, 2006; 12(27): 3551-3570.
2. Ehara Y., Yamaguchi M., *Zinc stimulates protein synthesis in the femoral-metaphyseal tissues of normal and skeletally unloaded rats*. *Res Exp Med (Berl.)*, 1997; 196(6): 363-372.
3. Ma Z.J., Yamaguchi M., *Stimulatory effect of zinc on deoxyribonucleic acid synthesis in bone growth*

of newborn rats: enhancement with zink and insulin-like growth factor-I. *Calsif Tissue Int.*, 2001; 69(3): 158-163.

4. Ozgocmen S., Kaya H., Fadillioglu E., Aydogan R., Yilmaz Z., *Role of antioxidant systems, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis.* *Mol Cell Biochem.*, 2007; 295(1-2): 45-52.

5. Surapaneni K.M., Venkataramana G., *Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with osteoarthritis.* *Indian J Med Sci.*, 2007; 61(1): 9-14.

6. Yamaguchi M., *Beta-alanyl-L-histidinato zink and bone resorption.* *Gen Pharmacol.*, 1995; 26(6): 1179-1183.

7. Марсукура Т., Танака Х., *Применение комплекса L-карнозина с цинком в медицине (обзор).* *Биохимия*, 2000; 65(7): 961-969.

Rezumat

A fost efectuat un studiu comparativ al intensității POL în țesutul osos și în serul sangvin al șobolanilor sănătoși și al celor cărora li s-a administrat carnozina și complexul carnozina-Zn. S-a stabilit că intensitatea POL în țesutul osos o depășește pe cea din ser. Atât carnozina, cât și complexul carnozina-Zn exercită o acțiune antioxidantă asupra POL în țesutul osos și în serul sangvin, efectul fiind semnificativ mai pronunțat în os. Nu s-au stabilit legături corelaționale importante între cantitățile produselor POL în țesutul osos și în ser atât la animalele intacte, cât și după administrarea bioremediilor cercetate.

Summary

Bone and blood serum lipid peroxidation intensity in normal rats and after carnosine and carnosine-Zn complex administration was studied. Lipid peroxidation is significantly higher in bone than in serum. Carnosin and the complex carnosin-Zn exhibit significant antioxidant action in bone and blood serum, the influence being deeper in bone. There were not found important correlations between the quantities of POL products in bone and blood serum both in normal rats and after the administration of the tested bioremedies.

ALTERAREA CELULARĂ ÎN ȘOCUL HEMORAGIC ȘI PROPRIETĂȚILE ACIDULUI HIALURONIC

Angela Bîtea, dr. în medicină, cercet. științ., **Vasile Lutan**, dr. h. în biologie, prof. univ., USMF "Nicolae Testemițanu"

Șocul hemoragic se înscrie în rândul celor mai dificile abordări ale medicinei de urgență, continuând să rămână un subiect actual al medicinei contemporane.

La cel de al XII-lea Congres al Societății Europene de Șoc, care s-a desfășurat la Ulm (Germania, 14-16 septembrie 2006) s-a constatat prevalența ȘH în structura complicațiilor fatale (7-25%) ce evoluează în traumatologie, chirurgie, obstetrică și ginecologie și mortalitatea înaltă (până la 40%) prin această entitate patologică, care este superioară în contextul analizei diferitor stări critice. Oportunitatea ȘH în diferite entități de prezentare clinică, de diagnostic și tratament este evidențiată în mod deosebit în ghidurile practice și recomandările OMS ce vizează problemele medicinei de urgență [1,2,3].

Severitatea ȘH și succesul resuscitării lui sunt în funcție directă de scorul hemoragiei și de gradul de afectare a organelor vitale, care se încadrează în *sindromul de disfuncție poliorganică* [4,5]. În acest context este de menționat conceptul neunivoc, privitor la caracterul modificărilor structurale, viscerele, la natura și mecanismele de evoluție a acestora, cu toate că referințele bibliografice se subliniază cert rolul stresului oxidativ, răspunsului inflamator exagerat pe fundalul expresiei defectuoase de citokine și proteine „*heat-shock*”, reactivitatea vasculară endotelii dependentă estropiată, asociată cu afinitatea scăzută la acțiunea agenților vasoconstrictori etc. [6,7]. Totodată, algoritmul diagnostic neinvaziv paraclic, care se utilizează astăzi, nu oferă încă posibilitatea unei estimări autentice și dimensionări certe a injuriilor tisulare, iar rezultatele investigațiilor fundamentale, realizate în acest sens, diferă de indicii morfologici. Este încă slab elucidată corelația dinamicii marcherilor și predictorilor umorali ai ȘH cu gradul de profunzime și particularitățile alterărilor structurale, inclusiv a eficienței resuscitării.

Resuscitarea este bazată pe strategia terapiei de infuzie, iar dilema priorității infuziilor cristaloidice sau coloid-osmotice rămâne nerezolvată. Încercările de validare a superiorității uneia sau alteia nu s-au soldat cu dovezi de consens [8,9], dar au condus la consolidarea unei tendințe de suplinire

farmacologică în scopul potențării eficacității instilațiilor și corecției funcțional-metabolice. La acest capitol se impun prin beneficiile terapeutice formulele de infuzie combinate de vezicule-carier cu hemoglobină [10], heparină și pentoxifilină [11], eritropoietină [12], antioxidanți [13,14], adenozină și donatori de NO [15], cu inhibitori ai caspazei-3 și ai citokinelor [16], cu delta opioide și agoniști ai receptorului beta de estrogen [17] etc. În SUA a fost patentată (2004) compoziția farmaceutică ce conține monoxid de carbon, care prin limitarea expresiei IL-6 a demonstrat la pacienți efect notabil de prevenire și tratament al sechelelor circulatorii și inflamatoare induse de șocul hemoragic [18].

Cu toate acestea căutarea și elaborarea unor noi prototipuri terapeutice accesibile în tratamentul ȘH rămân actuale. Noi am prezumat cognitiv în acest context beneficiile de corecție inerente acidului hialuronic în baza evidențelor cunoscute cu referință la capacitatea acestuia de a augmenta potențialul antioxidant, de a acționa citoprotector și antitoxic, de a optimiza presiunea coloid-osmotică și echilibrul hidric între frontierele celulei și ale spațiului extracelular, ale interstițiului și vaselor sangvine [19]. Mai mult, AH astăzi este inclus în setul de trialuri ale artrozelor, fiind testate în particular efectele antiinflamatorii, antialgice și reparatorii de matrice ale articulațiilor. Sunt tot mai convingătoare dovezile privitoare la posibilitățile AH de a modula expresia citokinelor și a răspunsului inflamator [20], aceste imanente fiind sprijinul fundamental al eficienței utilizării lui în tratamentul osteoartrozelor, maladiilor ce demarează, în primul rând, pe fundalul exhaustiv al glicozaminoglicanului în lichidul sinovial [21,22]. Fiind un ligand pentru receptorul CD44 de pe suprafața celulelor epiteliale ale corneei, AH s-a dovedit a fi un activator apreciabil al migrării acestor celule spre zona de epiteliocite devitalizate, conducând, astfel, la regenerarea corneei și la restabilirea funcției ochiului [23].

Acidul hialuronic se consemnează drept o componentă universală a matricei extracelulare (m.m. \approx 254 kDa) cu proprietăți certe de hidratare și lubrifiere a tuturor țesuturilor, deci de a reține activ apa, natura chimică a căruia este identică atât la bacterii, cât și la mamiferele superioare, inclusiv din corpul uman. În acest context în experiențe am testat efectul terapeutic eventual al acidului hialuronic asupra integrității structurale a organelor vitale în cuplu cu dinamica activității enzimelor circulante ale organelor (ficat, cord, pancreas) și a indicatorilor funcției renale (ureea, creatinina) la limitele duratei de 24 ore.

Materiale și metode. Experiențele au fost efectuate pe iepuri de laborator cu masa corporală de 2,1-2,2 kg, fără pedigriu, întreținuți în condiții standard de vivariu at libitum.

Șocul hemoragic a fost reprodus după C.Wiggers (1950) Hemoragia s-a efectuat fracționat, în 3 prize de 15-20 min. la volume de circa 10-20 ml. până când presiunea arterială finală s-a stabilit la niveluri „de șoc”: 40-45 mm Hg presiunea a fost menținută prin efuzii suplimentare și prin reinfuzia sângelui pe o perioadă de 90 min. Sub anestezie locală cu soluție Novocaină 10%-5ml. a fost preparată artera femurală, în care a fost introdusă o canulă plastică sterilă conectată prin releu dublu la manometrul de mercur.

În conformitate cu scopul cercetărilor, animalele au fost împărțite în două loturi:

- **lotul I (n=7)** – animale șocate timp de 90 min. și resuscitate prin terapia de infuzie *via* soluția Ringer. Estimările biochimice s-au efectuat inițial, la sfârșitul perioadei de 90 min. a ȘH și după 24 ore de resuscitare.

- **lotul II (n=7)** – animale șocate timp de 90 min. și resuscitate prin terapia de infuzie *via* soluție de acid hialuronic (0,05%, i/a). Estimările biochimice s-au efectuat inițial, la sfârșitul perioadei de 90 min. a ȘH și după 24 ore de resuscitare.

Acidul hialuronic a fost obținut din cordoane ombelicale umane, după metoda brevetată de V.Lutan și colab. (2001) [Procedeu de obținere a acidului hialuronic. BI MD 1617 G 2; BOPI 2001 N2].

Metode biochimice. În sânge au fost evaluate valorile cantitative ale activității enzimelor: alaninaminotransferaza, aspartataminotransferaza, gama-glutamilttransferaza, lactatdehidrogenaza, lactatdehidrogenaza-1, fosfataza alcalină, creatinkinaza, creatinkinaza-MB, amilaza, precum și ale ureei, acidului uric, creatininei și ale albuminei, utilizând metode biochimice standard de estimare prin tehnici de fotometrie și spectrofotometrie la sistemele de achiziție Byo-System” și KФK-3.

Datele obținute au fost prelucrate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice Microsoft Excel.

Metode histologice. La finele experiențelor animalele au fost sacrificate prin eutanazie și au

fost prelevate organele interne pentru studiul histologic. Țesuturile au fost fixate cu formalină 10% în soluție-tampon de fosfat, incluse în parafină, secționare, care au fost colorate cu hematoxină-eozină, după metoda Van-Geison. Preparatele histologice au fost studiate și fotografiate la microscopul „Axiolob” în diapazonul de amplificare 120x - 480x - 1200x.

Rezultate și discuții

Modificările histologice în organe în perioada de resuscitare. Terapia de infuzie a fost realizată în lotul I prin infuzia soluției Ringer, iar în lotul II prin administrarea acidului hialuronic 0,05% în volum triplu față de volumul hemoragiei, inducând redresarea presiunii sangvine până la 110 ± 5 mm Hg. În ambele loturi durata ȘH ce a precedat terapia de infuzie a fost de 90 min.

De menționat faptul că rezultatele investigațiilor histologice la 24 ore după resuscitare cu soluție Ringer demonstrează o agravare a perturbărilor structurale, comparativ cu perioada de 90 min; fapt ce, în fond, confirmă riscul complicațiilor impactului de infuzie (efectuată fără sânge și fără ameliorarea vehiculării oxigenului). Această exacerbare s-a manifestat mai mult prin creșterea incidenței și expansiunii focarelor de alterare decât prin majorarea profunzimii lor.

În lotul II la resuscitarea cu acid hialuronic 0,05% gradul injuriilor tisulare a fost totuși mai inferior, în special în ceea ce privește vascularizarea intraorganică și edemul interstițial. Astfel, pentru lotul I a fost mai semnificativă prezența în preparatele histologice a vaselor spasmate, aproape lipsite de sânge, asociate de un edem perivascular și interstițial manifest în organele vitale (ficat – *fig. 1*; miocard – *fig. 2*).

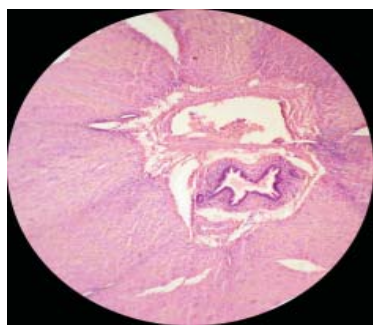


Fig. 1. Inerențe histologice ale ficatului 24 ore de resuscitare a ȘH prin infuzie de Ringer (ampl. 120x): venă interlobulară cu mase trombotice recente, edem perivascular și periductular pronunțat

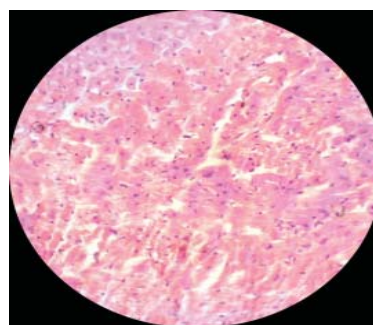


Fig. 2. Inerențe histologice ale miocardului după 24 ore de resuscitare a ȘH prin infuzie de Ringer (Ampl. 480x): focar de necroză, edem interstițial

În cadrul asocierii terapiei infuzionale cu acid hialuronic se constată prevalența unui careu circulator sangvin intraorganic prezervat cu un edem perivascular și interstițial mai puțin pronunțat, decât cel documentat în lotul I (ficat – *fig. 3*; rinichi – *fig. 4*). În rest, multe particularități histologice (tumeferie, distrofie, dezintegrare și decomplexare celulară, fragmentarea nucleilor, liză, necroză) au fost consemnate și în lotul II, doar mai puțin accentuate.

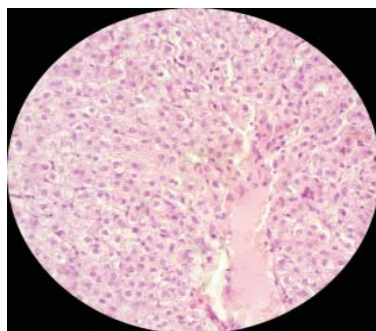


Fig. 3. Inerențe histologice ale ficatului după 24 ore de resuscitare a ȘH prin infuzie de acid hialuronic (ampl. 480x): vena centrolobulară dilatată, distrofie hidropică a hepatocitelor

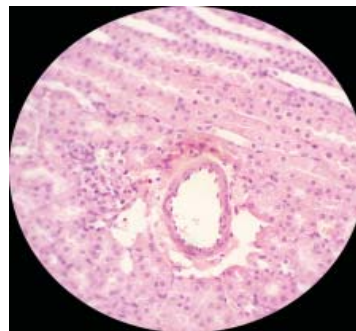


Fig. 4. Inerențe și distrofie hidropică moderată a nefrocitelor histologice ale rinichiului după 24 ore de resuscitare a ȘH prin infuzie de acid hialuronic (ampl. 480x): artera arcuată dilatată edem perivascular

Așadar, redresarea volumului sângelui circulant și a presiunii de perfuzie intraorganică poate evolua cu elemente de răspuns vascular endotelial dependent afectat (prezența vaselor spasmate) la impactul prin stres hemodinamic, dacă se infuzează numai soluție izotonică Ringer. Acest fenomen poate echivala cu sindromul „no reflow”, estimat drept o consecință apreciabilă a terapiei infuzionale. Originea acestuia se consideră a fi reactivitatea joasă a vasului, care nu răspunde prin dilatare mediată prin NO la creșterea volumului și a presiunii sangvine. În plus, desfășurarea continuă a unui proces inflamator sub acțiunea citokinelor și pe fundalul congestiei și al permeabilității vasculare crescute amplifică edemul perivascular și interstițial în detrimentul circulației regionale adecvate. Deci în așa condiții pot fi instalate focare noi de alterare tisulară caracteristice doar impactului infuzional și, respectiv, surse noi de enzimemie.

Pe fundalul aplicării AH, cu excepția efectelor circulatorii benefice și a unui edem mai limitat, modificările structurale poartă un caracter calitativ similar lotului I, dar mai puțin accentuate, și urmează să fie estimate drept inerențe ale șocului hemoragic (90 min.) sau sunt induse de impactul infuzional.

Modificările indicilor biochimici în organe în perioada de resuscitare. Evaluarea dinamicii indicilor biochimici explorați în organele vitale în perioada de resuscitare poate să aducă dovezi asupra eficienței terapiei infuzionale.

Resuscitarea efectuată prin infuzia de soluție Ringer fără acid hialuronic a dus la creșterea suplimentară a enzimelor hepatice, îndeosebi a ALAT, cu 18%. În lotul I GGT și FA au scăzut ușor (-3% și -5%) și au rămas semnificativ majorate peste valorile inițiale.

În cazul resuscitării animalului în ȘH cu soluție de acid hialuronic 0,05%, ALAT, LDH s-au micșorat la limitele perioadei de 24 ore a resuscitării ȘH în medie cu 41-46% ($p < 0,01$), dar totuși au rămas veritabil superioare nivelului inițial. Indicii integrității hepatocitelor și a structurilor căilor biliare, GGT și fosfataza alcalină, au atins în acest lot valori cu decalaj nesemnificativ față de referința inițială. Acidul uric a avut declin în ambele loturi, numai că în resuscitarea cu AH micșorarea acestuia a fost mai evidentă (-61% vs -45%) și poate indica prezența unui reveriment energetic al ficatului mai semnificativ în lotul II.

Nivelul ASAT s-a micșorat cu 35% ($p < 0,05$) pe fundalul aplicării AH, în timp ce decrementul caracteristic lotului I a constituit doar 2% ($p > 0,05$). Frația mitocondrială a CK a urmat o reducere cantitativă de 26% ($p < 0,05$) în schema terapeutică de utilizare a AH și numai la 4% s-a măsurat diminuarea ei în lotul de referință. Dinamica CK în ambele eșantioane s-a dovedit a fi inertă, demonstrând un declin slab.

Funcția renală, estimată prin dinamica creatininei și a ureei a demonstrat o tendință solidă de ameliorare la sfârșitul perioadei de resuscitare, aceasta fiind mai apreciabilă în lotul II.

Creatinina s-a redus cu 18% pe fundalul administrării AH și la sfârșitul perioadei de resuscitare nivelul devierilor acestui indice de la platoul inițial nu depășea limitele erorii admisibile. În lotul I rata de diminuare a fost net mai inferioară și a constituit aproximativ 9% ($p > 0,05$), iar nivelul final al creatininei a rămas veritabil crescut (+25%, $p < 0,05$) peste valoarea bazală și cu circa 10% mai înalt comparativ cu lotul II. Practic, la același raport s-a evaluat și dinamica ureei. Valoarea ei cantitativă în sânge s-a micșorat la sfârșitul resuscitării ȘH prin infuzia soluției Ringer cu 11% ($p > 0,05$) și cu 17% ($p > 0,05$) când strategia terapeutică a inclus acidul hialuronic. Deși în ambele loturi nivelurile finale ale ureei au fost superioare platoului bazal (până la hemoragie), diferența nu a fost statistic semnificativă.

Concluzii

1. Resuscitarea animalelor în șoc hemoragic cu soluție Ringer se manifestă prin sindromul reperfuzional („reflow paradox”), manifestat biochimic prin creșterea activității enzimelor ALAT și LDH; ASAT și CK-MB, iar histologic este importantă extinderea „pe orizontală”, dar nu în profunzime a injuriilor structurale; au fost consemnate tumifierea, distrofia, dezintegrarea și decomplexarea celulară, cu zone de apoptoză, necroză; în toate organele explorate persistă vasospasmul și edemul.

2. Resuscitarea infuzională de soluție Ringer suplimentată cu acid hialuronic duce la prezervarea tonusului microvaselor și a microcirculației, restricția notabilă a edemului perivascular, diminuarea activității în sânge a enzimelor caracteristice ficatului și miocardului, cu circa 40% a activității

ALAT și LDH1 și circa 30% a ASAT și CK-MB, și la păstrarea *clearance*-ului renal adecvat (redresarea la valori bazale a ureei și creatininei).

3. Efectul benefic terapeutic al acidului hialuronic poate fi explicat prin proprietățile sale antiinflamatoare, antioxidante, membranoprotectoare, prin menținerea echilibrului hidric și coloidoosmotic în condiție de stres hemodinamic crescut, inerent redresării volumului sângelui circulant și, respectiv, a presiunii de perfuzie, iar acidul hialuronic poate fi de utilitate clinică certă în potențarea eficienței terapiei de infuzie în cadrul resuscitării șocului hemoragic.

Bibliografie selectivă

1. Martel M., *Hemorrhagic shock*. Clinical Practice Guidelines approved by Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. J Obstet Gynecol Can, 2002, 24(6): 504-11.
2. Kwan I. Bunn F. Roberts I., *WHO Pre-Hospital Trauma Care Steering Committee: Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding*. Cochrane Database Syst Rev, 2003, 3: CD002245.
3. *The Brain trauma Foundation, the American Association of neurological Surgeons, the Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Resuscitation of blood pressure and oxygenation*. J Neurotrauma, 2000, 17: 471-82.
4. Gutierrez G. Reines H. Wulf-Gutierrez M., *Clinical review: hemorrhagic shock*. Critical care, 2004, 8: 373-81.
5. Goris R., *Pathophysiology of shock and trauma*. Eur J Surgery, 2000, 166: 100-111.
6. Chapman M., *Hemorrhagic shock: a review*. Critical Care, 2004, 8: 373-84
7. Izumi M. McDonald M. Sharpe M. et al., *Superoxide dismutase mimetics with catalase activity reduce the organ injury in hemorrhagic shock*. Shock, 2002, 18(3): 230-5.
8. Handrigan M. Bentley T. Oliver J. et al., *Choice of fluid influences outcome in prolonged hypotensive resuscitation after hemorrhage in awake rats*. Shock, 2005, 23(4): 337-43.
9. Komori M. Takada K. Tomizawa Y. et al., *Effects of colloid resuscitation on peripheral microcirculation, hemodynamics, and colloidal osmotic pressure during acute severe hemorrhage in rabbits*. Shock, 2005, 23(4): 377-82.
10. Terajima K. Tsueshita T. Sakamoto A. Ogawa R., *Fluid resuscitation with hemoglobin vesicles in a rabbit model of acute hemorrhagic shock*. Shock, 2006, 25(2): 184-9.
11. Cruz R. Yada-Langui M. de Figueiredo L. et al., *The synergistic effects of pentoxifylline on systemic and regional perfusion after hemorrhage and hypertonic resuscitation*. Anesth Analg, 2006, 102: 1518-24.
12. Abdelrahman M. Sharples E. McDonald M. et al., *Erythropoietin attenuates the tissue injury associated with hemorrhagic shock and myocardial ischemia*. Shock, 2004, 22(1): 63-91.
13. Mota-Filipe H. McDonald M. Cuzzocrea S. Thiemermann C., *A membrane-permeable radical scavenger reduces the organ injury in hemorrhagic shock*. Shock, 1999, 12: 255-61.
14. Wejinn L. Tai-Hao C. Zheng-Zong L. et al., *Effect of a membrane-permeable radical scavenger, Tempol, on intraperitoneal sepsis-induced organ injury in rats*. Shock, 2003(1): 88-96.
15. Guarini S. Bazzani C. Cainazzo M. et al., *Evidence that melanocortin 4 receptor mediates hemorrhagic shock reversal caused by melanocortin peptides*. J of Pharmacol and Exp Ther, 1999, 291(3): 1023-27.
16. Zhou C. Yamaguchi M. Kusaka G. et al., *Caspase inhibitors prevent endothelial apoptosis and cerebral vasospasm in dog model of experimental subarachnoid hemorrhage*. J Cereb Blood Flow Metab, 2004, 24: 419-31.
17. Oeltgen P. Govindaswami M. Witzke D., *24-hour pretreatment with delta opioid enhances survival from hemorrhagic shock*. Acad Emerg Med, 2006, 13(2): 127-133.
18. Billiar T. Choi A. McCloskey C. et al., *Treatment for Hemorrhagic Shock*. A01N 59/04, A61 K 33/00. WO 2004/043341.
19. Sato H. Takahashi T. Ide H. et al., *Antioxidant activity of synovial fluid, hyaluronic acid, and two subcomponents of hyaluronic acid*. Arthritis Rheum, 1988, 31(1): 63-71.
20. Ogawaa D. Shikataa K. Matsudaa M. et al., *Sulfated Hyaluronic Acid, a Potential Selectin Inhibitor, Ameliorates Experimentally Induced Crescentic Glomerulonephritis*. Nephron Experimental Nephrology 2005, 99:e26-e32.
21. Arrich J. F. Piribauer, P. Mad et al. *Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis*. Can Med Assoc J 2005, 172:1039-1043.
22. Salk R. Chang T. D'Costa W. et al., *Sodium Hyaluronate in the Treatment of Osteoarthritis of the Ankle: A Controlled, Randomized, Double-Blind Pilot Study*. J Bone Joint Surg 2006, 88:295-302.
23. Gomes J. Amankwah R. Powell-Richards A. Dua H.. *Hyaluronic acid promotes wound healing in animal experiments*. Br J. Ophthalmol., 2004, 88(6):821-5.

Rezumat

Scopul prezentului studiu a fost elucidarea particularităților dereglărilor structurale ale organelor vitale (ficat, cord, rinichi), precum și ale modificărilor sangvine ale enzimelor hepatice, cardiace și ale markerilor clearancelui renal (creatinina, ureea), care le asociază la animale șocate timp de 90 min. și resuscitate prin terapia de infuzie *via* infuzia soluției Ringer sau prin administrarea acidului hialuronic 0,05%. S-a atestat, de asemenea, efectul acidului hialuronic asupra inerențelor histologice și biochimice în administrare cu terapie de infuzie în cadrul resuscitării. Administrarea intraarterială a AH în cadrul terapiei de infuzie a dus pe peri-oada de 24 de ore la ameliorarea sindromului de reperfuzie, determinând o profunzime și o expansiune mai limitată a leziunilor tisulare, o diminuare mai considerabilă a enzimemiei și normalizarea nivelurilor creatininei și ureei în sânge. Așadar, acest aminoglican poate fi un suport adițional apreciabil al resuscitării organismului în ȘH, eficiența lui fiind bazată pe capacitatea de potențare a sistemului antioxidant, de atenuare a răspunsului inflamator, de optimizare a reactivității vasculare endoteliu dependente. Fiind o componentă importantă a matricei extracelulare, AH reduce riscul degradării celulare, activitatea proteinazelor interstițiale, apoptoza celulară consecventă activării caspazelor și atenuază fenomenele legate de redre-sarea circulației sangvine, sindromul „no-reflow” și de reperfuzie.

Summary

The present study has been undertaken in order to establish the characteristic traits of the structural disorders in the vital organs (liver, heart, kidney) and of the accompanied changes of the blood biochemical indices (hepatic, cardiac and pancreatic enzymes) and renal clearance markers (creatinine, uric acid, urea). among of the shock resuscitation by infusion of the Ringer solution or hyaluronic acid 0, 05% and likewise, the effect of hyaluronic acid.

In case of administration during infuzional therapy hyaluronic acid has improved the evolution of the reperfusion syndrome leading to less expansion of the structural damages, to significant decrease of the liver enzymes, to normalization of the creatinine and urea levels.

Hence, this glycoaminglycane can be an additional support of the resuscitation efficacy based on its availability to fortify the antioxidant potency, to attenuate the inflammatory response and to optimize the endothelium dependent vascular reactivity. Being an important component of extracellular matrix hyaluronic acid reduces the risk of cell degradation, of the interstitial proteinases and of the apoptosis induced caspases activities improving likewise the phenomena linked with blood flow redressing such as reperfusion syndrome and non-reflow repercussion.

MODIFICĂRI ALE LIPOPROTEINELOR PRO- ȘI ANTIATEROGENE LA PACIENȚII CU TIROIDITĂ AUTOIMUNĂ

Svetlana Protopop, lector superior, USMF „Nicolae Testemițanu”

Actualitatea problemei tiroiditei autoimune (TAI) rezultă din impactul său epidemiologic și medical. În ariile geografice ale lumii cu consum adecvat de iod, tiroidita autoimună reprezintă cea mai frecventă cauză a hipotiroidiei [12]. Un șir de studii efectuate în zone geografice diferite demonstrează că prevalența hipotiroidiei în populația generală este de aproximativ 4,6% [8,17], cu o incidență mai mare la femei (3,0-13,6%) față de bărbați (0,7- 5,7%) [16]. Patologia progresează odată cu înaintarea în vârstă [15].

Aspectul medical al hipotiroidiei se deosebește prin frecvența marcată a comorbidității, în special cea cardiovasculară [7]. Stările de hipotiroidie clinică (HC) sunt asociate cu cardiopatia ischemică și cu un profil lipidic aterogen [2,5,9]. Un număr apreciabil de cercetători susțin că hipotiroidia subclinică (HSC), definită de valori normale ale tiroxinei libere și moderat sporite ale TSH-lui, de asemenea este însoțită de un risc înalt cardiovascular [3,11], cu toate că unii autori neagă acest fapt [13,14]. Rezultatele studiilor ce au investigat concentrațiile serice ale lipidelor în HSC sunt contradictorii. Unii autori [13,18] relatează că valorile colesterolului total, LDL-colesterolului, HDL-colesterolului, VLDL-colesterolului nu diferă semnificativ la pacienții cu HSC și subiecții eutiroizi. Alți savanți [1,11] raportează modificări semnificative ale acestor indici.

Studii recente demonstrează că utilizarea non-HDL-colesterolului în calitate de indice al ris-

cului cardiovascular și al eficacității terapiei dislipidemiilor este mai informativă comparativ cu alți parametri biochimici ce caracterizează metabolismul colesterolului [4,6]. Non-HDL-colesterolul este definit ca diferența dintre colesterolul total și HDL-colesterol și include colesterolul lipoproteinelor considerate aterogene – LDL, VLDL, lipoproteinele intermediare și LP(a).

M. Ito și coaut. [10] au investigat concentrația non-HDL-colesterolului la pacienții cu HSC și HC până și după inițierea terapiei cu levotiroxină. Studiul a stabilit că tratamentul substitutiv reduce considerabil nivelul seric al non-HDL-colesterolului. În plus, corelația evidențiată între lipoproteinele restante și nivelul non-HDL-colesterolului sugerează că nu numai modificările LDL-colesterolului, dar și ale lipoproteinelor restante contribuie la alterarea non-HDL-colesterolului în stările de hipotiroidie.

Scopul studiului:

- Determinarea modificărilor concentrației colesterolului total, LDL-colesterolului, HDL-colesterolului, VLDL-colesterolului, non-HDL-colesterolului la pacienții cu tiroidită autoimună primar depistată cu diferite grade de alterare a funcției tiroidiene.

- Stabilirea corelațiilor între nivelul seric al indicilor ce caracterizează starea funcțională a glandei tiroide și fracțiile colesterolului.

Materiale și metode. Pentru studiu au fost selectate 70 de paciente cu tiroidită autoimună primar depistată. 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. Pacientele cu concentrație normală a TSH-lui ($0,34-5,0$ mIU/L) și a tiroxinei libere ($7,5-21,1$ pmol/L) alcătuiesc lotul eutiroid (E). Valorile TSH-lui înalte, iar ale tiroxinei libere în limite normale au clasat pacientele în lotul cu hipotiroidie subclinică (HSC). Pacientele 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 triiodtironinei libere (T_3 liber) și tiroxinei libere (T_4 liber) au fost determinate prin metoda imunochemiluminescentă, utilizând trusele „HYPERsensitive hTSH”, „FREE T_3 ” și „FREE T_4 ” (BECKMAN - SUA) la analizatorul „ACCESS Immunoassay Systems”.

Colesterolul total a fost dozat prin metoda enzimatică cu trusele „Cholesterol FS” (DiaSys-Germania). *HDL-colesterolul* a fost determinat cu trusele „HDL precipitant FS” (DiaSys-Germania). *Concentrația LDL-colesterolului* a fost calculată după formula propusă de Friedewald: LDL-colesterol (mmol/L) = Colesterol total – HDL-colesterol – $0,45 \cdot TG$. *Concentrația VLDL-colesterolului* s-a calculat după formula: VLDL-colesterol (mmol/L) = $TG/2,2$. *Non-HDL-colesterolul* a fost calculat conform formulei: Non-HDL-colesterol (mmol/L) = Colesterolul total – HDL-colesterol.

Rezultate și discuții. Valorile plasmatiche ale anticorpilor antitiroidperoxidaza, TSH-lui, fracțiilor libere ale triiodtironinei și tiroxinei ce au servit criteriilor de diagnostic al tiroiditei autoimune și de stabilire a gradului de alterare a funcției tiroidiene sunt prezentate în *tabelul 1*. Datele obținute demonstrează că nivelul plasmatic al TSH-lui și titrul anticorpilor antitiroidperoxidaza diferă semnificativ în toate eșantioanele pacienților cu TAI comparativ cu subiecții lotului martor. Concentrația triiodtironinei, formei active a hormonilor tiroidieni, suferă fluctuații esențiale în funcție de gradul de leziune a glandei tiroide. Astfel, pacienții eutiroidi ($5,26 \pm 0,57$ pmol/L) și cei cu hipotiroidie subclinică ($5,23 \pm 0,52$ pmol/L) prezintă valori mai înalte ale T_3 liber, comparativ cu subiecții sănătoși ($5,01 \pm 0,53$ pmol/L). Cele depistate s-ar părea să fie paradoxale, dar indică prezența unei reacții compensatorii a hipofizei care secretă mai multă tirotropină cu scopul de a menține funcția tiroidiană în limite normale. Numai în categoria pacienților cu hipotiroidie clinică se constată o scădere esențială statistic veridică a concentrației T_3 liber ($4,02 \pm 1,14$ pmol/L, $p < 0,001$).

Variațiile plasmatiche ale tiroxinei poartă un caracter deosebit de cele prezentate de T_3 și reflectă mai concret gradul de alterare a funcției tiroidiene. Rezultatele obținute arată o scădere progresivă a concentrației T_4 liber statistic veridică pe măsura avansării disfuncției glandei tiroide (lotul martor – $11,22 \pm 1,51$ pmol/L; lotul eutiroid – $10,32 \pm 1,66$ pmol/L, $p < 0,05$; lotul cu HSC – $9,63 \pm 1,55$ pmol/L,

$p < 0,001$; lotul cu HC – $4,76 \pm 1,84$ pmol/L, $p < 0,001$). Acest fenomen poate fi explicat prin faptul că tiroxina servește drept sursă plasmatică de T_3 , dar este capabilă să o mențină în limite normale doar în etapele incipiente ale procesului autoimun.

Tabelul 1

Valorile plasmatiche ale anticorpilor antitiroxidaza, TSH-lui, fracțiilor libere ale triiodtironinei și tiroxinei

Lotul	M (n=27)	TAI (n=70)	E (n=31)	HSC (n=20)	HC (n=19)
Vârsta, ani $M \pm \sigma$	38,7 \pm 6,15	40,5 \pm 6,74	40,0 \pm 7,15	41,1 \pm 6,59	40,7 \pm 6,51
Anti-TPO, IU/mL Me(Q ₁ -Q ₃)	17,2 (13-25)	151 (111-287,5) ***	140 (101-207) ***	146,5 (109,5-339) ***	190 (120-326) ***
TSH, mIU/L Me(Q ₁ -Q ₃)	1,37 (1,14-1,58)	5,65 (2,38-12,13) ***	2,2 (1,6-2,6) ***	6,26 (5,7-7,06) ***	26,8 (18,3-37) ***
T ₃ liber, pmol/L $M \pm \sigma$	5,01 \pm 0,53	4,91 \pm 0,92	5,26 \pm 0,57	5,23 \pm 0,52	4,02 \pm 1,14 ***
T ₄ liber, pmol/L $M \pm \sigma$	11,22 \pm 1,51	8,61 \pm 2,91 ***	10,32 \pm 1,66 *	9,63 \pm 1,55 ***	4,76 \pm 1,84 ***

Notă: M – lotul martor; TAI – tiroidită autoimună; E – eutiroidie; HSC – hipotiroidie subclinică; HC – hipotiroidie clinică. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

În tabelul 2 sunt prezentate valorile medii ale indicilor metabolismului lipidic în loturile pacienților cu tiroidită autoimună și la subiecții sănătoși.

Nivelul colesterolului total în eșantionul cu TAI ($5,21 \pm 0,96$ mmol/L) nu diferă semnificativ de lotul martor ($4,99 \pm 0,71$ mmol/L), dar se reliefează o tendință de majorare a acestui indice pe măsura avansării disfuncției tiroidiene. Doar la pacienții cu HC se atestă o creștere considerabilă statistic veridică ($5,83 \pm 1,02$ mmol/L, $p < 0,01$) a colesterolului total.

Fluctuațiile nivelului LDL-colesterolului reflectă fidel variațiile de concentrație ale colesterolului total. Astfel, variațiile LDL-colesterolului în eșantionul cu TAI ($3,22 \pm 0,81$ mmol/L) sunt neesențiale comparativ cu lotul martor ($3,02 \pm 0,59$ mmol/L) și devin statistic semnificative doar la pacienții cu HC ($3,6 \pm 0,87$ mmol/L, $p < 0,05$). Se impune concluzia că majorarea colesterolului total în stările de hipotiroidie este determinată, în mare măsură, de alterarea metabolismului LDL, modificare evidențiată de un număr apreciabil de cercetări [2,5,9].

În eșantionul cu TAI concentrația HDL-colesterolului ($1,43 \pm 0,33$ mmol/L) nu diferă semnificativ de cea din lotul martor ($1,52 \pm 0,47$ mmol/L). La pacienții eutiroidizi ($1,37 \pm 0,31$ mmol/L) și la cei cu HSC ($1,35 \pm 0,29$ mmol/L) valoarea acestui parametru este mai joasă comparativ cu subiecții sănătoși și doar în lotul cu HC ($1,62 \pm 0,33$ mmol/L) se relevă o tendință spre sporirea HDL-colesterolului. Se poate de constatat că în stările de hipotiroidie manifestă majorarea HDL are loc paralel cu sporirea LDL-colesterolului și tinde să atenueze efectul nociv al acestor lipoproteine puternic aterogene [2,5].

Valorile serice ale VLDL-colesterolului diferă neesențial la lotul de control ($0,45 \pm 0,17$ mmol/L) și la cel al pacienților cu eutiroidie ($0,49 \pm 0,22$ mmol/L). În loturile cu HSC ($0,62 \pm 0,26$ mmol/L, $p < 0,05$) și HC ($0,62 \pm 0,34$ mmol/L) se observă o majorare a acestui indice. Rezultatele obținute confirmă rolul hormonilor tiroidieni în reglarea sintezei, metabolismului și a epurării din sânge a trigliceridelor și VLDL [13] și, implicit, modificarea concentrației VLDL-colesterolului în stările de hipotiroidie [1,3].

După cum a fost menționat anterior, non-HDL-colesterolul include în sine colesterolul lipoproteinelor proaterogene și este utilizat pe larg pentru aprecierea riscului cardiovascular [4,6]. Ținând cont de faptul că în disfuncțiile tiroidiene este afectat metabolismul tuturor lipoproteinelor, calcularea acestui indice oferă o informație mai amplă referitoare la asocierea stărilor de hipotiroidie cu riscul aterogen. În studiul prezent doar la pacienții cu eutiroidie ($3,45 \pm 0,83$ mmol/L) acest parametru

nu diferă de cel al subiecților sănătoși ($3,47 \pm 0,62$ mmol/L). În loturile cu HSC ($3,87 \pm 0,7$ mmol/L, $p < 0,05$) și HC ($4,22 \pm 0,96$ mmol/L, $p < 0,01$) non-HDL-colesterolul se majorează impunător (statistic veridic).

Tabelul 2

Valorile plasmatice ale fracțiilor colesterolului

<i>Lotul</i>	<i>Martor (n=27)</i>	<i>TAI (n=70)</i>	<i>E (n=31)</i>	<i>HSC (n=20)</i>	<i>HC (n=19)</i>
Vârsta, ani M $\pm\sigma$	38,7 \pm 6,15	40,5 \pm 6,74	40,0 \pm 7,15	41,1 \pm 6,59	40,7 \pm 6,51
Col,mmol/L M $\pm\sigma$	4,99 \pm 0,71	5,21 \pm 0,96	4,82 \pm 0,86	5,22 \pm 0,75	5,83 \pm 1,02 **
HDL-Col, mmol/L M $\pm\sigma$	1,52 \pm 0,47	1,43 \pm 0,33	1,37 \pm 0,31	1,35 \pm 0,29	1,62 \pm 0,33
LDL-Col, mmol/L M $\pm\sigma$	3,02 \pm 0,59	3,22 \pm 0,81	2,97 \pm 0,77	3,26 \pm 0,69	3,6 \pm 0,87 *
VLDL-Col, mmol/L M $\pm\sigma$	0,45 \pm 0,17	0,56 \pm 0,27	0,49 \pm 0,22	0,62 \pm 0,26 *	0,62 \pm 0,34
Non-HDL- Col,mmol/L M $\pm\sigma$	3,47 \pm 0,62	3,78 \pm 0,88	3,45 \pm 0,83	3,87 \pm 0,7 *	4,22 \pm 0,96 **

Notă: TAI – tiroidită autoimună; E – eutiroidie; HSC – hipotiroidie subclinică; HC – hipotiroidie clinică.

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Corelațiile între indicii tiroidieni și fracțiile colesterolului la subiecții sănătoși și pacienții cu tiroidită autoimună sunt prezentate în tabelul 3. În lotul martor anticorpii antitiroidperoxidaza sunt asociați pozitiv cu majoritatea indicilor lipidici, însă coeficientul de corelație este statistic semnificativ doar pentru VLDL-colesterol ($r=0,52$, $p < 0,01$). În eșantionul cu TAI anti-TPO corelează pozitiv cu colesterolul total ($r=0,35$, $p < 0,01$) și cu fracțiile lui aterogene: $r=0,3$, $p < 0,05$ pentru LDL-colesterol; $r=0,24$, $p < 0,05$ pentru VLDL-colesterol și $r=0,35$, $p < 0,01$ pentru non-HDL-colesterol. În baza acestor rezultate se poate de conchis că activitatea procesului autoimun determină gradul de leziune a funcției tiroidiene și implicit al alterărilor profilului lipidic.

Tabelul 3

Corelații între indicii stării funcționale a glandei tiroide și fracțiile colesterolului

<i>Lotul</i>	<i>Indicii tiroidieni</i>	<i>Col r</i>	<i>HDL-Col r</i>	<i>LDL-Col r</i>	<i>VLDL-Col r</i>	<i>Non-HDL- Col r</i>
Martor n=27	Anti-TPO	0,36	0,33	0,03	0,52**	0,16
	TSH	-0,26	-0,42*	0,04	-0,1	0,16
	T ₃ liber	-0,25	0,01	-0,27	-0,1	-0,29
	T ₄ liber	-0,19	-0,27	0,07	-0,28	-0,01
TAI n=70	Anti-TPO	0,35**	0,09	0,3*	0,24*	0,35**
	TSH	0,39***	0,31**	0,29*	0,14	0,31**
	T ₃ liber	-0,35**	-0,34**	-0,25*	-0,1	-0,26*
	T ₄ liber	-0,42***	-0,36**	-0,31**	-0,13	-0,32**

Notă: TAI – tiroidită autoimună; r – coeficientul de corelație; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

În lotul de control, interrelațiile dintre tirotropină, hormoni tiroidieni și fracțiile colesterolului sunt neînsemnate, cu excepția asocierii negative a concentrației TSH-lui cu nivelul seric al HDL-colesterolului ($r=-0,42$, $p < 0,05$). În eșantionul pacienților cu TAI se atestă prezența unor corelații pozitive între nivelul TSH-lui și colesterolul total ($r=0,39$, $p < 0,001$), HDL-colesterol ($r=0,31$, $p < 0,01$), LDL-colesterol ($r=0,29$, $p < 0,05$) și non-HDL-colesterol ($r=0,31$, $p < 0,01$). Aceeași indici lipidici corelează negativ cu fracțiile libere ale tiroxinei și triiodtironinei. Astfel, între T₃ liber și fracțiile colesterolului se înregistrează următoarele corelații: $r = -0,35$, $p < 0,01$ pentru colesterolul total; $r = -0,34$,

$p < 0,01$ pentru HDL-colesterol; $r = -0,25$, $p < 0,05$ pentru LDL-colesterol și $r = -0,26$, $p < 0,05$ pentru non-HDL-colesterol. Pentru T_4 liber gradul de coralație cu fracțiile lipidice este mai înalt comparativ cu triiodtironina și constituie: $r = -0,42$, $p < 0,001$ pentru colesterolul total; $r = -0,36$, $p < 0,01$ pentru HDL-colesterol; $r = -0,31$, $p < 0,01$ pentru LDL-colesterol și $r = -0,32$, $p < 0,01$ pentru non-HDL-colesterol. Asocierile obținute în studiul de față susțin rezultatele unui număr apreciabil de cercetări în domeniul respectiv [2,5,9,10] și confirmă participarea directă a hormonilor tiroidieni la reglarea metabolismului colesterolului și impactul disfuncțiilor tiroidiene asupra riscului cardiovascular.

Concluzii

1. Majorarea semnificativă a non-HDL-colesterolului în loturile pacienților cu hipotiroidie subclinică și clinică indică un înalt risc cardiovascular, chiar dacă durata de evoluție a disfuncției tiroidiene este scurtă, iar modificările concentrației fracțiilor lipoproteice sunt destul de modeste.

2. La pacienții cu tiroidită autoimună, indicii ce caracterizează starea funcției tiroidiene corelează semnificativ cu principalele lipoproteine plasmatice cu rol de transport al colesterolului.

3. Perturbările lipidice evidențiate în stările de hipotiroidie sunt determinate, în mare măsură, de participarea activă a hormonilor tiroidieni la reglarea metabolismului colesterolului.

Bibliografie selectivă

1. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C., *The Colorado thyroid disease prevalence study*. Arch Intern Med., 2000, 160:526–534.

2. Cappola A.R. and Ladensen R.W., *Hypothyroidism and Atherosclerosis*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003, 88 (&): 2438-2444.

3. Caraccio N., Ferrannini E., Monzani F., *Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study*. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87:1533–1538.

4. Cui Y., Blumenthal R.S., Flaws J.A., Whiteman M.K. et al., *Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality*. Arch Intern Med, 2001, 161:1413–1419.

5. Diekman M.J.M., Anghelescu N., Endert E., Bakker O., and Wiersinga M., *Changes in plasma Low-Density Lipoprotein (LDL)- and High-Density Lipoprotein cholesterol in hypo- and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxine, not to polymorphisms in LDL receptor or cholesterol ester transfer protein genes*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, 85(5): 1857 - 1862.

6. Frost P.H., Havel R.J., *Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy*. Am J Cardiol, 1998, 81:26–31.

7. 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*. Annals of Internal Medicine, 2000, 132 270–278.

8. 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, 87:489–499.

9. Imaizumi M., Akahoshi M., Ichimaru S. et al., *Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab., 2004, 89:7 3365-3370.

10. Ito M., Arishima T., Kudo T., Nishihara E. et al., *Effect of Levo-thyroxine replacement on non-high-density lipoprotein cholesterol in hypothyroid patients*. J Clin Endocrinol Metab., 2007, 92:2 608-611.

11. Luboshitzky R., Aviv A., Herer P., Lavie L., *Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism*. Thyroid, 2002, 12:421–425.

12. Pearce E.N., Farwell A.P., Braverman M.D., *Thyroiditis*. N Engl J Med., 2003, 348:2646-2655.

13. Pirich C., Mullner M., Sinzinger H., *Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants*. J Clin Epidemiol., 2000, 53:623–629.

14. Rodondi N., Newman A.B., Vittinghoff E. et al., *Subclinical Hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death*. Arch Intern Med, 2005, November 28, 165(21):2460-2466.

15. Sawin C.T., Castelli W.P., Hershman J.M. et al., *The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham study*. Arch Intern Med., 1985, 145:1386–1388.

16. Tunbridge W.M.G., Evered D.C., Hall R. et al., *The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey*. Clin Endocrinol (Oxf), 1977, 7:481–483.

17. Vanderpump M.P.J., Tunbridge W.M.G., French J.M., Appleton D. 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, 6 155–160.

18. Vierhapper H., Nardi A., Grosser P., Raber W., Gessl A., *Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism*. *Thyroid*, 2000, 10:981–984.

Rezumat

Hormonii tiroidieni îndeplinesc un rol important în reglarea metabolismului, biosintezei și mobilizării lipidelor. Scopul studiului a fost de a investiga asocierea posibilă dintre disfuncțiile tiroidiene și modificările lipoproteinelor plasmatică. La pacienții cu hipotiroidie subclinică și clinică au fost înregistrate valori mai înalte ale colesterolului total, LDL-colesterolului și VLDL-colesterolului comparativ cu lotul de control. Aceste modificări au fost mai pronunțate la pacienții cu hipotiroidie clinică. Comparativ cu subiecții sănătoși, nivelul HDL-colesterolului a fost mai jos la pacienții cu eutiroidie și hipotiroidie subclinică, dar mai înalt la cei cu hipotiroidie clinică. Non-HDL-colesterolul a fost înalt în toate loturile. Mai mult decât atât, colesterolul total, LDL-colesterolul, HDL-colesterolul și non-HDL-colesterolul au corelat pozitiv cu valorile TSH-lui și negativ cu valorile tiroxinei și triiodtironinei. Rezultatele studiului arată că stările de hipotiroidie subclinică și clinică sunt însoțite de multiple modificări ale profilului lipidic plasmatic, ceea ce explică riscul cardiovascular înalt caracteristic acestor pacienți.

Summary

The thyroid hormones play an important role in regulation of lipid metabolism, biosynthesis and mobilization. The aim of the study was to investigate the possible association of thyroid dysfunction with lipoprotein alterations. In the patients with subclinical and clinical hypothyroidism was detected a higher total cholesterol, LDL-cholesterol and VLDL-cholesterol levels compared with the control group. These modifications were more pronounced in the patients with clinical hypothyroidism. In comparison with the healthy subjects HDL-cholesterol level was lower in the patients with subclinical hypothyroidism, but higher in the patients with clinical hypothyroidism. Non-HDL-cholesterol was elevated in all groups. Moreover, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol levels positively correlated with TSH levels and negatively with free thyroxine and triiodothyronine levels. The study results indicate that subclinical and clinical hypothyroidism is associated with multiple changes in plasma lipoprotein profile that might explain the high cardiovascular risk found in these patients.

ROLUL UNOR PARTICULARITĂȚI MORFOLOGICE ALE AORTEI ÎN AFECTAREA EI ATEROSCLEROTICĂ

Tamara Hacina, dr. în medicină, USMF „Nicolae Testemițanu”

Să știe că ateroscleroza este o problemă fundamentală și deosebit de actuală, ce se află permanent în sfera preocupărilor științifice ale savanților și ale medicilor. Cu toate performanțele remarcabile obținute în studierea patologiei, deocamdată știința medicală nu dispune de metode efective de profilaxie și de tratament ale acestei maladii. Cu regret, se menține tendința de creștere a morbidității, are loc pierderea, pe o perioadă îndelungată, a capacității de muncă, populația devenind invalidă. Astăzi ateroscleroza este una dintre cele mai răspândite maladii ale omului. Din cauza multiplelor variații anatomoclinice, a unor complicații grave, studierea diverselor aspecte ale acestei boli rămâne mereu în câmpul de vedere al specialiștilor.

Materiale și metode. Au fost supuse investigației 112 aorte umane ale cadavrelor, începând cu vârsta de 30 de ani până la 90 de ani, în primele 24 de ore după deces. Au fost cercetate cele patru porțiuni ale aortei: ascendentă, arcul aortei, aorta toracică și aorta abdominală. Am recurs la metodele: prepararea anatomică, injectarea aortei, corozia, morfometria, planometria.

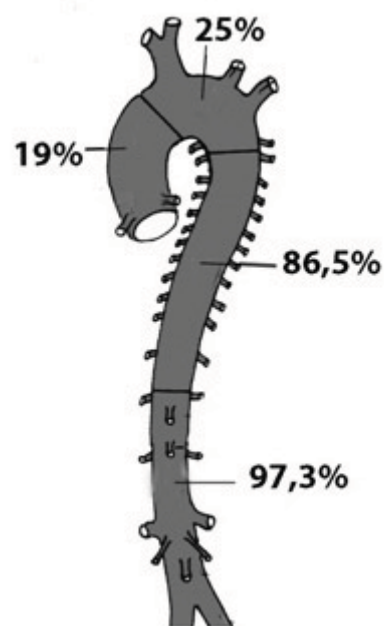
Rezultate și discuții. Aorta este primul vas afectat de ateroscleroză, ceea ce necesită unele explicații. Așa-numita ipoteză despre corelațiile dintre forțele dinamice ale sângelui și afectarea vasului de ateroscleroză a servit drept sursă principală pentru elabobarea numeroaselor studii analitice, numerice și experimentale.

Multiplele studii experimentale demonstrează asocierea dintre gradul de întindere a pereților vasului sangvin și manifestarea aterosclerozei. Majoritatea experimentelor ilustrează că ateroscleroza este o afecțiune locală și se localizează în regiunile cu o hemodinamică mai complicată: locul de bifurcație, regiunile de curburi vasculare, originea ramurilor. Datele noastre confirmă aceste concluzii. În afară de presiunea sângelui asupra pereților vasculari, dinamica procesului aterosclerotic depinde și de întinderea mecanică ciclică a pereților.

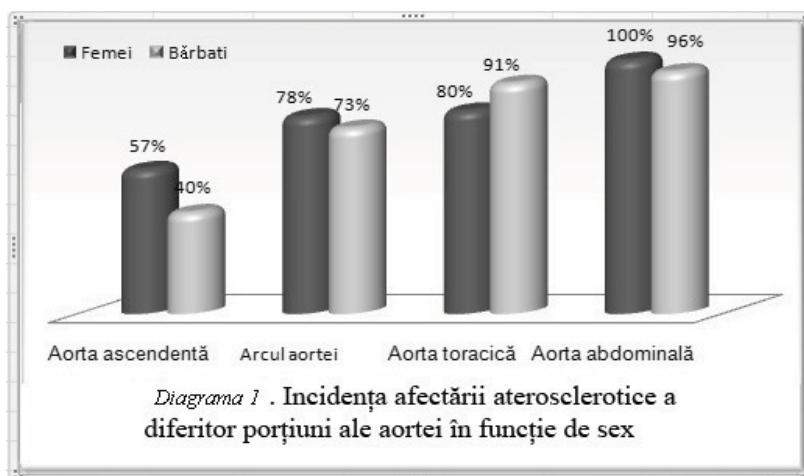
Traiectul aortei, din punct de vedere geometric, este destul de dificil: prezența arcului tridimensional, a ramurilor de pe apexul arcului, micșorarea treptată a lumenului aortei spre porțiunea ei caudală, existența undelor pulsative, multiplelor ramuri ce deviază de la aortă sub diferite unghiuri, elasticitatea pereților aortali. În astfel de circumstanțe, torentul sangvin la nivelul apexului arcului aortal capătă un caracter helicoidal.

După constatările noastre, frecvența afectării aortei ascendente, a arcului aortal, a aortei toracice și a celei abdominale este următoarea (schema 1).

Zonele de origine ale ramurilor vasculare sunt cele mai sensibile în condițiile neobișnuite ale hemodinamicii și se expun, de regulă, afectării de AS, în primul rând. La persoanele de sex masculin ateroscleroza afectează mai frecvent porțiunea toracică, iar la cele de sex feminin indicele afectării este mai înalt la nivelul aortei ascendente, al arcului aortal și al aortei abdominale (diagrama 1).



Schema 1. Frecvența afectării porțiunilor aortei de ateroscleroză

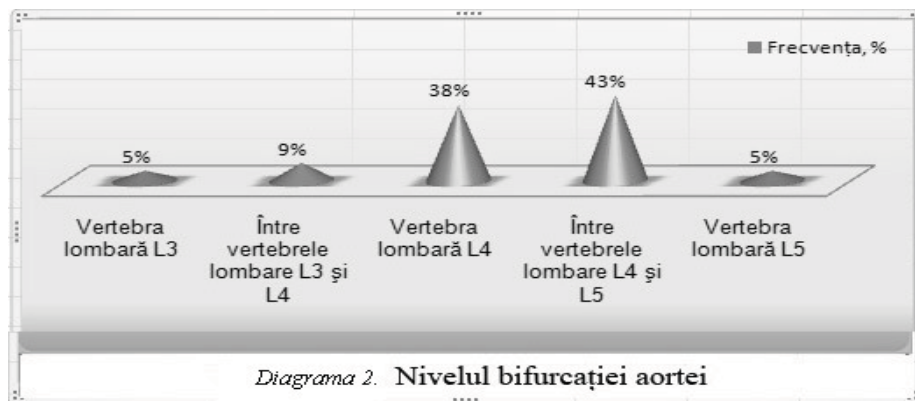


Hemodinamica în aorta ascendentă este cu mult mai deficilă decât în aorta descendentă. Aici au loc torentul sangvin helicoidal și cel sangvin reversat (cu indicele de retrogradare de 6,3%), ceea ce e caracteristic pentru indivizii sănătoși, fiind cauzate de existența arcului, de pulsațiile pereților sangvini și de forța de gravitație. Viteza sângelui în aorta ascendentă în timpul sistolei cardiace, conform datelor unor cercetători, este mai înaltă de-a lungul peretelui aortal stâng și al celui posterior. Torrentul reversat apare, de asemenea, în această regiune și este divizat pentru a intra în sinusurile lui Valsalva, în special în cel drept și în cel stâng, de unde pornesc arterele coronare. În consecință, presiunea sângelui asupra pereților aortei ascendente în timpul torentului reversat este joasă.

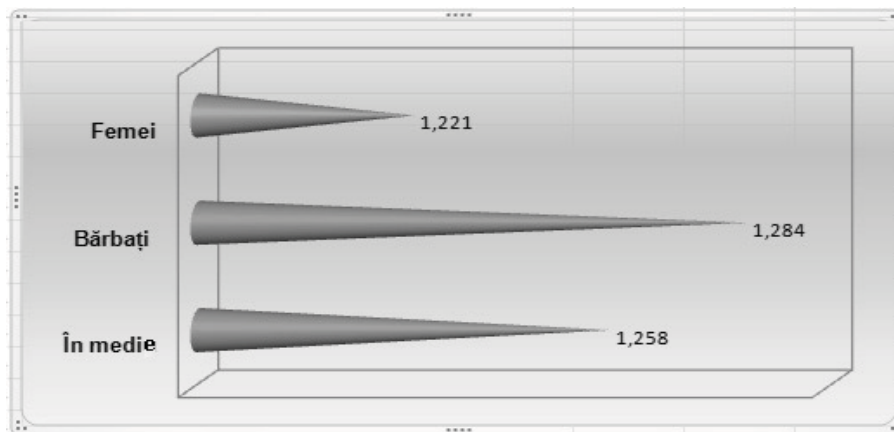
Apare firească întrebare: De ce aorta abdominală este afectată cu mult mai frecvent de ateroscleroză, spre deosebire de cea ascendentă? Pentru a identifica factorii ce ar motiva concluziile noastre contradictorii despre frecvența afectării aterosclerotice a diferitor porțiuni ale aortei, am încercat să găsim răspunsul adecvat, examinând morfologia macroscopică a aortei descendente.

Lungimea porțiunii descendente a aortei depinde de nivelul localizării arcului aortal și de cel al

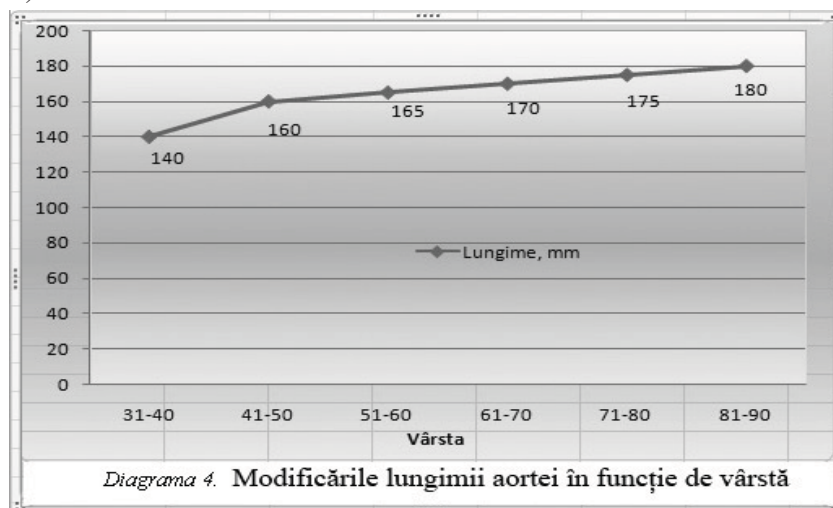
bifurcației. Trecerea arcului în aorta descendentă are loc, de regulă, la nivelul discului intervertebral T4 - 5. Nivelul bifurcației aortei variază (diagrama 2).



Acest factor, ca și tipul constituțional al individului concret, determină lungimea porțiunii toracice și a celei abdominale a aortei descendente. Am precizat faptul că lungimea porțiunii toracice și a celei abdominale a aortei diferă, variază și coeficientul dintre ele la diverse persoane, se produc și deosebiri de sex (diagrama 3).



Am observat o diferență esențială în ceea ce privește gradul și suprafața afectării aortei descendente a persoanelor de una și aceeași vârstă, de același sex și tip constituțional. Am efectuat morfometria aortei descendente. În urma cercetării, am stabilit faptul că lungimea aortei crește în funcție de vârstă (diagrama 4).



Am determinat lumenul porțiunii proximale și al celei distale, respectiv, coeficientul lumenului (diagrama 5).

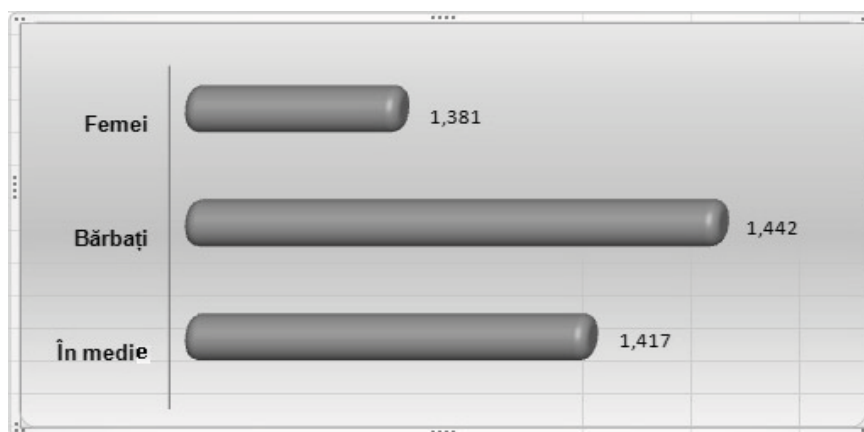


Diagrama 5. Coeficientul lumenului aortei descendente

Analiza datelor obținute, în comparație cu cele despre gradul și suprafața afectată, permite a trage unele concluzii: un risc sporit la afectarea aterosclerotică a aortei se observă la persoanele care au un coeficient mai mare (figura 1). Firește, factorii ce influențează localizarea și gradul afectării de ateroscleroză a aortei descendente sunt cu mult mai numeroși decât cei pe care i-am abordat în acest articol: contează și mișcările diafragmei, lumenul ramurilor aortale, unghiul devierii lor de la aortă, traiectul aortei etc. Variabilitatea diametrului ramurilor aortei la diferite persoane este esențială. Astfel, lungimea și diametrul trunchiului celiac dintre cele 40 de cazuri examinate au următorii indici:

Lungimea (mm)	6-12	13-18	19-25
N de cazuri	4	24	12
Diametrul	9-12	13-16	17-20
N de cazuri	10	24	3

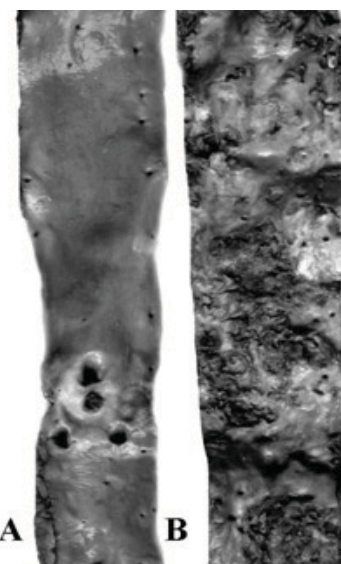


Figura 1.

Fragmentele aortei descendente

	coeficientul lungimii	coeficientul lumenului
A-	1,224	1,390
B-	1,278	1,438

Evident, această variabilitate, de asemenea, are importanță pentru modificările patologice ale vasului. În cazurile tipice, aorta toracică trece din stânga vertebrelor T4-7, la nivelul vertebrei T8 ocupă poziția mediosagitală, la nivelul celei de-a 12-a trece prin diafragmă. Au fost identificate și unele particularități ale traiectului. Astfel de studii urmează a fi efectuate.

Concluzii

- 1) Afectarea aortei de ateroscleroză este în funcție de particularitățile individuale ale morfologiei ei.
- 2) Cu cât mai distal se localizează porțiunea aortei, cu atât mai frecvent este afectată de AS.
- 3) Frecvența afectării segmentelor aortei la bărbați și la femei este diferită.
- 4) Cu cât mai înalt este coeficientul lungimii și al lumenului dintre aorta toracică și cea abdominală, cu atât mai mare este riscul afectării.

Bibliografie selectivă

1. Bogren H.G., Klipstein R.H., Firmin D.N. et al., *Quantitation of antegrade and retrograde blood flow in the human aorta by magnetic resonance velocity mapping*. Am Heart J 1989;117:1214 -1222[Medline].
 2. Bogren H.G., Mohiaddin R.H., Kilner P.J., Jimenez-Borreguero L.J., Yang G.Z., Firmin D.N., *Blood*

flow patterns in the thoracic aorta studied with three-directional MR velocity mapping: the effects of age and coronary artery disease. J Magn Reson Imaging 1997;7:784 -793[Medline].

3.Cerqueira N.F., Yoshida W.B., Muller S.S. et al. (2005), *Morphological and biomechanical study of abdominal aorta of rats submitted to experimental chronic alcoholism.* Acta Cir Bras 20:213–18.[Medline].

4.Cronenwett J.L., Davis Jr J.T., Gooch J.B. *Aortoiliac occlusive disease in women.* Surgery, 88: 775-784, 1980.

5.Gray H., *Abdominal aorta.* In: Bannister L. H., Berry M. M., Collins P., Dyson M., Dussek J. E. Ferguson, M.W.J. *Gray's Anatomy.* 38'h Ed. London: Churchill Livingstone, 1995: 1548-53.

6.Holmes D.R., Burbank M.K., Fulton R.E., *Atherosclerosis obliterans in young women,* 2002.

7.Kilner P.J., Yang G.Z., Mohiaddin R.H., Firmin D.N., Longmore D.B., *Helical and retrograde secondary flow patterns in the aortic arch studied by three-directional magnetic resonance velocity mapping.* Circulation, 1993;88:2235 -2247[Medline].

8.Lippert H., Pabst R., *Aortic arch.* In: Arterial variations in man: Classification and frequency". Munich, Germanz: J.F. Bergmann -Verlag; 1985: 3-10.

9.Liu H., 2000, *Computation of the vertical flow in human aorta ASME-IMEGE,* vol. HO1212.

10.Moore J.E. Jr, Ku D.N., *Pulsatile velocity measurements in a model of the human abdominal aorta under resting conditions.* J Biomech Eng 1994;116:337 -346[Medline].

11.Moore J.E. Jr, Xu C., Glagov S., Zarins C.K., Ku D.N., *Fluid wall shear stress measurements in a model of the human abdominal aorta: oscillatory behavior and relationship to atherosclerosis.* Atherosclerosis 1994;110:225 -240[Medline].

12.Wissler R.W., *Pathobiological determination of atherosclerosis in youth collaborating investigators : new insights into the pathogenesis of atherosclerosis as revealed by PDA.* Atherosclerosis 1994;108[suppl]:S3 -S20

Rezumat

În lucrare se descriu unele variante ale aortei umane descendente, unele particularități morfologice individuale, afectarea aortei de ateroscleroză în funcție de acestea, de sex și de vârstă.

Summary

The purpose of this work was to illustrate variants of the aorta, and dependence of the atherosclerosis on its morphological individual, sex and age peculiarities.

EVALUAREA PURITĂȚII ȘI A CANTITĂȚILOR DE ADN GENOMIC UMAN EXTRAS DIN SÂNGE DECONGELAT

Victor Popescu¹, dr. în biologie, cercet. științ., **Cristina Butovscaia**¹, laborant superior, **Anastasia Zuiieva**¹, cercet. științ., **Diana Carp**², asist. univ., **Valeria Pantea**¹, tehnician, **Eugen Simionică**³, dr. în biologie, lector univ., laboratorul de Genetică, USMF "Nicolae Testemițanu"¹, catedra Hematologie și Oncologie, USMF "Nicolae Testemițanu"², catedra Biochimie și Biochimie Clinică, USMF "Nicolae Testemițanu"³

ADN-ul genomic uman poate fi extras din sânge prin diferite metode [Kirby L., 1990]. Metoda pe care o alege cercetătorul influențează, în mare măsură, calitatea rezultatelor care se obțin. Totodată, una și aceeași metodă este înalt operațională sau, dimpotrivă, dacă materialul biologic este de o calitate sau alta.

Printre procedeele cele mai simple care permit obținerea ADN-ului genomic de o puritate înaltă este și metoda propusă de Grimberg [Grimberg J. și colab., 1989]. Aceasta este un procedeu avantajos și prin faptul că este nontoxic pentru operator, deoarece exclude utilizarea fenolului și a cloroformului în timpul purificării ADN. Această metodă permite extragerea de ADN genomic din cantități relativ mici de sânge. În plus, metoda Grimberg se caracterizează printr-o eficiență înaltă determinată de rapiditatea efectuării lucrărilor și accesibilitatea către toate componentele acesteia.

În prezenta lucrare, am aplicat metoda Grimberg, iar, în paralel, și metoda QIAamp Blood Mini (2003), pe care am urmat-o conform protocolului tehnic atașat la setul de reactivi fabricat în serie. Menționăm că, în prealabil, ambele metode și-au dovedit capacitatea înaltă a extragerii ADN din

probele de sânge uman recoltat proaspăt. În unele cazuri (de ex., transportarea, acumularea unor eșantioane suficiente pentru a fi analizate concomitent ș.a.) însă nu este posibil a extrage ADN-ul din sânge în ziua prelevării acestuia.

Scopul studiului. Compararea purității și a concentrației ADN genomic uman extras din sânge decongelat prin două metode: Grimberg (1989) și QIAamp (2003).

Materiale și metode

Metoda Grimberg J. (1989)

Extracția ADN genomic uman a fost realizată din sângele integral după 3 luni de păstrare la temperatura de -20°C . Pentru aceasta am aplicat metoda Grimberg J. (1989) precizată și adaptată la condițiile laboratorului nostru.

Metoda QIAamp

Extracția ADN genomic uman a fost realizată din sângele integral după 3 luni de păstrare la temperatura de -20°C . Pentru aceasta am aplicat protocolul QIAamp Blood Mini Kit (2003).

Puritatea ADN-ului obținut după extracție, prin ambele metode, a fost evaluată prin spectrofotometrie UV convențională [Tatiana Vassu și colab., 2001] cu ajutorul aparatului SF-46 (Rusia).

Protocolul Grimberg J. (1989)

Pentru stabilirea eficienței metodei, am efectuat extracții repetate de ADN din sânge venos recoltat de la persoane diferite, utilizând în calitate de anticoagulant soluție de 0,5 M EDTA (0,05 ml EDTA / ml sânge). De fiecare dată, flaconul-recipient a fost inversat pentru a se amesteca sângele cu agentul anticoagulant. Pentru păstrare de lungă durată (peste 48 de ore), probele de sânge au fost plasate în congelator.

În prealabil, am preparat soluțiile tampon, ceea ce asigură liza celulelor sangvine și a nucleelor, CLB și PLB după rețetele ce urmează.

Soluția tampon CLB conține: 0,32 M zaharoză, 10 mM Tris-HCl pH 7,6, 5 mM MgCl_2 , 1% Triton X-100. Compoziția soluției PLB este următoarea: 10 mM Tris-HCl pH 8,0, 10 mM NaCl, 10 mM EDTA. La soluția PLB am adăugat proteinază K până la concentrația finală de 1 mg/ml.

În continuare, redăm procedeul aplicat de noi pentru extragerea ADN genomic uman din 300 μl de sânge integral. Flaconul cu sânge a fost scos din congelator și menținut la temperatura camerei până când conținutul acestuia s-a decongelat complet (cel puțin 30 min.).

Într-o eprubetă am adăugat 1200 μl soluție CLB menținută la 4°C . Cu ajutorul unei pipete am prelevat 300 μl de sânge decongelat (în prealabil, am inversat flaconul), pe care l-am adăugat în eprubeta cu CLB rece (4°C). Eprubeta a fost supusă centrifugării la $900\times g$, 5 min. La această etapă a avut loc liza eritrocitelor și sedimentarea leucocitelor [Promega Protocols]. În continuare, am prelevat cu ajutorul unei pipete supernatantul (1200 μl) care se aruncă. A urmat apoi procedeul de spălare a concentratului leucocitar prin adăugarea acestuia peste 1000 μl soluție CLB rece, după care am centrifugat la $900\times g$, 5 min. Am îndepărtat supernatantul (1000 μl) obținut după centrifugare apoi peste concentratul leucocitar (200 μl) obținut după centrifugare am adăugat 75 μl PLB cu proteinază K. Am înclinat eprubeta de câteva ori pentru a se produce omogenizarea conținutului ei, apoi am introdus eprubeta în termostat la 65°C pentru 2 ore. Periodic, am înclinat eprubeta și am rotit-o în jurul axei ei pentru a asigura contactul proteinazei K cu toate celulele nucleate și cu nucleoproteidele.

După incubare, am realizat concentrarea ADN-ului, prin adăugarea amestecului tratat cu PLB + Proteinază K peste două volume (550 μl) etanol rece (-20°C) cu concentrația de 95%. Am înclinat și am rotit lent tubul Eppendorf. La această etapă au apărut vizibile filamente albicioase de ADN. Apoi am centrifugat amestecul la $13000\times g$, 15 min. Am decantat etanolul și am lăsat tubul deschis, cu gura în jos, pe hârtie de filtru, 5 min.

Ulterior, am adăugat în tubul Eppendorf 200 μl etanol 70% la temperatura camerei, după care am înclinat tubul de câteva ori până când ADN-ul a fost resuspendat. Tubul a fost rotit lent pentru a asigura spălarea ADN-ului, apoi am realizat centrifugarea la $13000\times g$, 5 min. După aceasta, alcoolul a fost decantat, iar tubul a fost lăsat cu gura în jos pe hârtie de filtru, 20 min. sau până când s-a evaporat etanolul și apa.

ADN-ul a fost resuspendat prin adăugarea în tub a 150 μl soluție LTE cu compoziția: 10 mM Tris HCl pH 8,0, 1 mM EDTA pH 8,0. Pentru a asigura rehidratarea și solubilizarea ADN, am incubat proba la 37°C , 30 min.

Soluția ADN în LTE obținută a fost supusă spectrofotometriei UV convenționale [Tatiana Vassu și colab., 2001] în vederea stabilirii purității și concentrației ADN-ului obținut în urma extracției.

Protocolul QIAamp

În momentul recoltării, sângele venos a fost colectat câte 2 ml (de la fiecare persoană) în eprubete din plastic, care conțineau, în calitate de anticoagulant, 0,1 ml soluție K₃EDTA (etilen-diamin-tetraacetat de potasiu). Sângele proaspăt recoltat a fost plasat la congelator (-18 °C) și nu a fost decongelat până în momentul extracției ADN cu ajutorul setului de reactivi QIAamp DNA Blood Mini Kit. Metoda de extracție a ADN din sange venos a constat în următoarele:

1. Am adăugat 20 μl soluție Proteinaza K într-o eprubeta de 1,5 ml.
2. În aceeași eprubetă am introdus 200 μl sânge.
3. Am adăugat 200 μl soluție AL și am vortexat 15 s.
4. Amestecul a fost incubat la 56 °C, 10 min.
5. Am centrifugat ușor pentru a îndepărta picăturile de reactivi de pe fața inferioară a capacului.
6. Am adăugat 200 μl etanol (96-100%) și am vortexat din nou 15 s. Apoi am centrifugat ușor pentru a îndepărta picăturile de reactivi de pe fața inferioară a capacului.
7. Amestecul de substanțe rezultat în etapa 6 l-am introdus în coloana pentru purificare (care se găsește într-o eprubetă de 2 ml) fără a da substanțe pe marginea acesteia. Am închis capacul și am centrifugat la 8000 rotații/min, 1 min. Coloana se introduce apoi într-o eprubetă curată de 2 ml.
8. În coloană am adăugat 500 μl soluție AW1. Am închis capacul și am centrifugat la 8000 rotații/min, 1 min. Coloana se introduce apoi într-o eprubetă curată de 2 ml.
9. Coloana a fost deschisă și am adăugat 500 μl soluție AW2. Am închis capacul și am centrifugat la 14000 rotații/min, 3 min. sau mai mult, până la filtrarea totală a soluției AW2.
10. Am introdus coloana pentru purificare într-o eprubetă curată de 1,5 ml cu capac. Se deschide coloana și se adaugă 200 μl soluție AE sau apă distilată. Se incubează la 15-25 °C, 1 min. (sau 5 min.), după care se centrifughează la 8000 rotații/min., 1 min.
11. Pentru păstrare de lungă durată, ADN-ul în soluție AE trebuie introdus în congelator (-18 °C).

Soluția obținută cu ADN a fost supusă spectrofotometriei UV convenționale [Tatiana Vassu și colab., 2001] în vederea stabilirii purității și concentrației ADN-ului obținut în urma extracției.

Modul de efectuare a spectrofotometriei ADN

Pentru realizarea spectrofotometriei, am folosit o cuvă din cuarț, umplută cu apă distilată, care a servit drept etalon, iar în cuvele alăturate am adăugat câte 20 μl soluție ADN din fiecare probă și apoi în aceleași cuve am adăugat câte 1980 μl apă distilată. După pipetare, conținutul din cuve a fost supus spectrofotometriei. Mai jos, redăm indicațiile citite la spectrofotometru la două lungimi de undă ($\lambda_1=260$ nm și $\lambda_2=280$ nm) pentru fiecare din probele de ADN.

Rezultate și discuții. Dacă comparăm mediile după puritate la ADN-ul extras prin metodele testate (tab. 1), observăm că rezultatul este mai bun în cazul metodei QIAamp (1,41) față de cel obținut în urma procedurii Grimberg (1,16).

Tabelul 1

Compararea purității ADN extras din sânge prin două metode

Metoda de extracție a ADN	Codul probei investigate	Densitatea optică ADN		Puritatea ADN	Media purității ADN
		$\lambda = 260$ nm	$\lambda = 280$ nm		
Metoda Grimberg	28-22.02.06	0,039	0,036	1,08	1,16
	8-17.02.06	0,023	0,019	1,21	
	18-17.02.06	0,023	0,018	1,28	
	17-17.02.06	0,018	0,015	1,2	
	3-17.02.06	0,057	0,056	1,02	
Metoda QIAamp	2-19.07.07	0,004	0,008	0,5	1,41
	3-19.07.07	0,023	0,016	1,44	
	8-19.07.07	0,008	0,004	2,0	
	9-19.07.07	0,003	0,002	1,15	
	10-19.07.07	0,01	0,005	2,0	

Metoda QIAamp prevede (spre deosebire de protocolul Grimberg) purificarea ADN cu ajutorul unor coloane înzestrate cu o membrană poroasă. Puritatea mai înaltă a ADN-ului extras cu ajutorul acestei metode este, în mare măsură, condiționată de reținerea selectivă a moleculelor de ADN din amestecul componentelor celulare și sangvine. Totodată, ambele metode permit analizarea prin tehnica PCR a ADN-ului extras, având în vedere faptul că etalonul purității ADN este cuprins între 1,8 – 2,0 [Tatiana Vassu și colab., 2001].

Tabelul 2

Compararea concentrației ADN extras din sânge prin două metode

<i>Metoda de extracție a ADN</i>	<i>Codul probei investigate</i>	<i>Densitatea optică a ADN, $\lambda=260$ nm</i>	<i>Concentrația ADN ($\mu\text{g/ml}$)</i>	<i>Media concentrației ADN ($\mu\text{g/ml}$)</i>
Metoda Grimberg	28–22.02.06	0,039	1,95	1,6
	8–17.02.06	0,023	1,15	
	18–17.02.06	0,023	1,15	
	17–17.02.06	0,018	0,9	
	3–17.02.06	0,057	2,85	
Metoda QIAamp	2–19.07.07	0,004	0,2	0,48
	3–19.07.07	0,023	1,15	
	8–19.07.07	0,008	0,4	
	9–19.07.07	0,003	0,15	
	10–19.07.07	0,01	0,5	

Datele privind concentrația ADN-ului extras prin metodele testate (*tab. 2*) indică o medie mai ridicată de ≈ 3 ori în cazul metodei Grimberg (1,6 $\mu\text{g/ml}$) față de media obținută în urma aplicării metodei QIAamp (0,48 $\mu\text{g/ml}$). De aici rezultă că ambele metode de extracție a ADN din sângele păstrat 3 luni în congelator sunt puțin operaționale și permit obținerea cantităților de ADN de circa 2,5 ori (metoda Grimberg), respectiv de 8,3 ori (metoda QIAamp) mai joase decât cantitatea de 8 μg ADN, care este teoretic așteptată din 200 μl de sânge integral [Kirby L., 1990]. După părerea noastră, acest decalaj al cantităților ADN extras, rezultă, în primul rând, din cauza vechimii materialului biologic (sângelui) testat.

Concluzii

1. Metodele Grimberg (1989) și QIAamp Blood Mini (2003) permit obținerea unor cantități mai mici de ADN din sângele decongelat față de cele descrise în literatura de specialitate, atunci când s-a procesat sângele recoltat proaspăt.

2. În raport cu maximele de absorbție fotometrică a moleculelor de ADN, ambele metode testate pot fi aplicate pentru extracția ADN din sânge decongelat, puritatea ADN fiind acceptabilă pentru ca aceste probe să fie analizate prin tehnica PCR.

3. Pentru obținerea rezultatelor optime cu ajutorul metodelor Grimberg (1989) și QIAamp Blood Mini (2003), în special referitor la cantitatea ADN, este necesar să fie supuse procesării probele de sânge proaspăt prelevate sau păstrate maxim 48 de ore la temperatura de 4 °C.

Abrevierile explicate

ADN – acid dezoxiribonucleic, CLB – soluție tampon ce provoacă liza eritrocitelor, PLB – soluție tampon ce provoacă liza celulelor sangvine nucleate, EDTA – acid etilen-diamin-tetraacetic, LTE (engl. low Tris-EDTA) – soluție tampon utilizată pentru rehidratarea ADN, DO_{260} – densitatea optică a soluției măsurată la trecerea prin ea a razelor ultraviolete cu lungimea de undă la 260 nm, UV – raze ultraviolete.

Bibliografie selectivă

1. Grimberg J. et al., *A simple and efficient non-organic procedure for the isolation of genomic DNA from blood*. Nucleic Acid Research, vol. 17, nr. 20, p. 8390, 1989.

2. Kirby L., *DNA fingerprinting. An introduction*. Oxford University Press, 1990.
3. Tatiana Vassu, Ortansa Csutak, Ileana Stoica, Florin Mușat, *Genetica microorganismelor și inginerie genetică microbiană*, Ed. Petron, București, 2001.
4. *Protocol QIAGEN – QIAamp DNA Blood Mini Kit*, 2003.

Rezumat

Pentru obținerea rezultatelor optime în analizele molecular-genetice trebuie să asigurăm calitatea și cantitatea necesară de molecule ADN încă de la momentul izolării sau extracției acestora din probele biologice. Reușita obținerii ADN cu unii parametri de calitate și cantitate depinde atât de metoda prin care procesăm materialul biologic, cât și de calitatea țesutului procesat [Kirby L., 1990]. În prezenta lucrare, am studiat acești parametri ai ADN genomic uman extras din sânge decongelat prin două metode, și anume – metoda Grimberg (1989) și metoda QIAamp (2003).

Summary

Better results are obtained when DNA taken in molecular-genetics studies is of higher quality and sufficient quantity at each step including extraction. These DNA parameters depends first on the method for processing of the biologic sample and the quality of tissue [Kirby L., 1990]. In the paper we have investigated the purity and quantity of some human genomic DNA samples extracted from defrozen blood with two methods - Grimberg (1989) and QIAamp (2003).

ADEZIVUL GLUTAR-ALBUMINIC ÎN LEZIUNILE TRAUMATICE ALE FICATULUI: EFICACITATE ȘI HISTOPATOLOGIE (STUDIUL EXPERIMENTAL)

Gheorghe Rojnovanu¹, dr. în medicină, conf. univ., **Gheorghe Ghidirim**¹, dr.h. în medicină, profesor, academician al A.Ș. R.M., **Sergiu Rusu**³, dr. în medicină, conf. univ., **Igor Mișin**², dr.h. în medicină, conf. cercet., **Ion Gagauz**², dr. în medicină, conf. cercet., **Radu Gurghiș**², cercet. științ., **Gheorghe Zastavnițchi**¹, asist. univ., **Marin Voțian**¹, asist. univ., **Stanislav Țîntari**¹, medic specialist, **Sergiu Guzun**¹, rezident, Catedra Chirurgie nr.1 “Nicolae Anestiadi”¹, Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară², Catedra Morfopatologie³, USMF “Nicolae Testemițanu”

Hemoragia masivă dintr-un organ parenchimos friabil a impus întotdeauna căutarea permanentă a soluțiilor noi de hemostază. În prezent, în afară de tehnicile de hemostază mecanică se utilizează și un șir de preparate cu efect hemostatic local, care facilitează hemostaza [1]. Actualmente continuă studierea și implementarea în practica clinică sau experimentală a noilor preparate hemostatice locale, domeniul hemostazei rămânând a fi un obiectiv imperios al cercetărilor din ultimele decenii. Deși adezivul BioGlue® (Cryolife, Inc., Kennesaw, GA) se utilizează în mai multe domenii, în literatura de specialitate nu sunt date experimentale și clinice, ce ar mărturisi despre aplicarea acestuia în chirurgia hepatică.

Scopul studiului. Cercetarea efectului hemo- și biliostatic și a proceselor reparative ale țesutului hepatic în cazul utilizării adezivului biologic tisular glutar-albuminic necomercial prin modelarea leziunii traumatice a parenchimului hepatic.

Materiale și metode. Pentru cercetarea experimentală a hemostazei definitive prin modelarea leziunilor traumatice ale ficatului s-au utilizat 20 șobolani masculi Wistar, greutatea medie 317,42±5,39g. La etapa inițială a experimentului șobolanii au fost supuși laparotomiei medii superioare circa 2 cm cu anestezie generală Ketamin (Calypsol®, GR, Hungary) 6mg/kg (premedicație Sibazonum 2,5mg/kg + Atropini sulfatis 0,5mg/kg). Șobolanilor li s-au produs leziuni traumatice ale ficatului de diferit grad de severitate (plăgi rupte, scalpate, înțepate, rezecții marginale de organ). Pentru hemostază s-a utilizat adezivul glutar-albuminic necomercial (AGA) (sol.glutaraldehidă 10% + sol.albumină 35% în proporție de 1:4), pregătit *ex tempore*. Acesta a fost aplicat pe plagă cu ajutorul aplicatorului tip DUPLOJECT.

Pentru studierea efectului hemo- și biliostatic animalele au fost divizate în două loturi, metoda de aplicare a adezivului fiind diferită. În lotul I adezivul a fost aplicat pe suprafața sângerândă a plăgii, iar în lotul II suprafața plăgii era „uscată”, adică fără hemoragie parenchimatooasă, acest fenomen fiind dobândit prin compresia manuală fină a marginilor plăgii. Efectul hemostatic a fost apreciat conform intervalului de timp necesar pentru polimerizarea și obținerea hemostazei definitive. Ulterior, animalele au fost sacrificate cu anestezie (concentrații letale), în serie câte 5 pește 7, 14, 21, 28 de zile după aplicarea adezivului cu studierea macroscopică a fostului câmp operator. În final s-au prelevat piese ale ficatului pentru studiul morfopatologic. Piesele postoperatorii s-au fixat cu soluție de 10% formalină neutră, iar secțiunile standard au fost colorate cu hematoxină-eozină, picrofuxină după van Gieson.

Rezultate. La animalele din lotul I, când adezivul era aplicat pe suprafața sângerândă a leziunii, intervalul mediu de timp suficient pentru hemostază a fost de $133,44 \pm 14,99$ sec., în 3 cazuri de leziuni severe (gr. III-IV) aplicarea adezivului fiind repetată. Timpul de polimerizare a adezivului și drept consecință efectul hemostatic la animalele experimentale din lotul II a fost obținut în medie pește $34,60 \pm 2,39$ sec., indiferent de severitatea leziunii.

Astfel, efectul clinic de hemostază definitivă, utilizând AGA, a fost reușit, intervalul de timp necesar fiind în funcție de condițiile de aplicare a acestuia pe suprafața plăgii organului parenchimos. Timpul de polimerizare a preparatului era semnificativ mai redus în lotul II, când suprafața plăgii a fost „uscată” comparativ cu timpul necesar pentru hemostază în lotul I de animale ($p < 0,001$).

În general, perioada postoperatorie a evoluat favorabil. Au decedat 8 animale: 3 - în primele ore de la intervenție, 4 - pește 2 zile după operație, iar un șobolan - la a 11-a zi postoperator. La necropsia animalelor decedate nu s-au depistat semne de hemoragie intraabdominală sau peritonită biliară, efectul hemostatic fiind stabil în toate cazurile, și doar în cazul ultimului animal s-au depistat semne de ocluzie intestinală aderențială. Probabil, decesul precoce al animalelor în primele ore și zile după intervenția chirurgicală ($n=7$) a fost condiționat de efectele sau erorile în cadrul anesteziei. Procesul aderențial care a provocat ocluzia intestinală pește 11 zile după operație s-a dezvoltat ca rezultat al excesului de adeziv utilizat pentru hemostază. Acesta s-a răspândit pe organele adiacente ficatului (stomac, oment, anse ale intestinului subțire), fixându-le într-un conglomerat inflamator.

La studierea macroscopică a ficatului pește 7 zile s-a observat că adezivul este prezentat de un proces bine organizat, bine demarcat de la țesutul hepatic nelezat, are o culoare negrie, marginal cu membrană albicioasă. Către locul de aplicare a adezivului aderă omentul, în unele cazuri organele mobile adiacente: stomacul, anse ale intestinului subțire. Examenul histopatologic al ficatului demonstrează modificări morfologice diverse în capsula fibroasă și în parenchimul hepatic în funcție de termenul postoperator.

În termen de 7 zile după hemostaza cu AGA a leziunii traumatice a ficatului în unele zone pot persista focare de necroză și necrobioză a hepatocitelor, dar separate de parenchimul hepatic cu o reacție de demarcare constituită din limfocite, macrofage, reticulo-endoteliocite stelate (celule Kupffer) (*fig. 1*) cu puține fibroblaste și fibre de collagen la colorare cu picrofuxină după van Gieson. În regiunea suprafeței de contact cu adezivul se observă hepatocite în curs de necrobioză cu citoplasma acidofilă, unele sunt incapsulate în infiltratul inflamator celular cu un conținut moderat de fibroblaste și fibre de collagen. În alte sectoare se formează țesut de granulație cu multiple vase de tip capilar neoformate, cu fragmente din trabeculele hepatice și hepatocite separate cu distrofie vacuolară, se conturează formațiuni celulare epiteliale ale canaliculelor biliare neoformate (*fig. 2*). În zonele cu leziuni superficiale și acoperite cu adeziv stratul hepatocitelor acidofile cu semne de necrobioză este minim (1-2), precum și procesele inflamator-regenerative subiacente. Concomitent se evidențiază și cazuri în care la procesele inflamatorii se asociază și infiltrate leucocitare purulente. Ultimele au extindere diversă: de la focare solitare până la cele difuze cu celule gigante multinucleate de tip Langhans, ce demonstrează scăderea activității fagocitare cu apariția proceselor de endocitobioză. În unele cazuri infiltratele neutrofile pot fi mai profunde cu zone de destrucție și lezarea adezivului cu formarea unei zone de infiltrație flegmonoasă. Mai rar procesul inflamator tinde spre evoluție cronică cu infiltrate limfoplasmocitare subcapsulare, cu localizare interlobulară, pot apărea și elemente celulare eozinofile, ce presupune o reacție alergică a țesutului hepatic la adeziv.

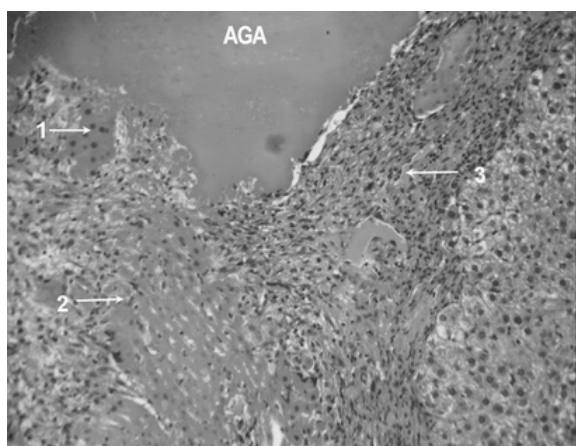


Fig. 1. Hepatocite cu citoplasmă acidofilă (1), focare de necroză și necrobioză (2), reacție de demarcare (3) **HE x 180**

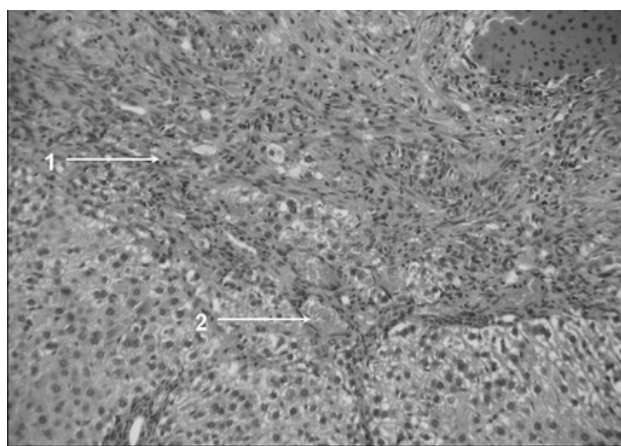


Fig. 2. Necrobioza hepatocitelor cu țesut de granulație (1) și vase de tip capilar neoformate (2) **HE x 180**

În termen de 14 zile după hemostaza locală cu AGA procesele de organizare și regenerare sunt mai evidente. Sub adeziv se formează un strat de țesut conjunctiv cu fibroblaste, histiocite, macrofage, limfocite, plasmocite, cu o rețea fină de fibre de collagen, vase capilare sau o zonă predominant celulară cu caracter fibroblastic-macrofagal. În unele cazuri prin colorare cu picrofuxină se depistează fibre de collagen stratificate de diversă grosime cu predominare sub adeziv, în unele secțiuni cu asociere de celule macrofagale și gigantocelulare, ce demonstrează persistența inflamației proliferative granulomatoase. În aceste zone apar și canalicule biliare neoformate, care în unele secțiuni formează conglomerate, focare amorfe omogene în curs de resorbție cu prezența elementelor eozinofile, iar în jurul unora infiltratul inflamator celular formează stratificări capsulare, mai rar se depistează fragmente lamelare din substanța adezivă, încapsulate cu semne de resorbție macrofagală și gigantocelulară cu manifestare a proceselor de endocitobioză (*fig. 3*). Modificări similare persistă și în cazul plăgilor profunde cu procese active de resorbție a hepatocitelor dezintegrate și a adezivului, ce a pătruns în parenchimul hepatic (*fig. 4*).

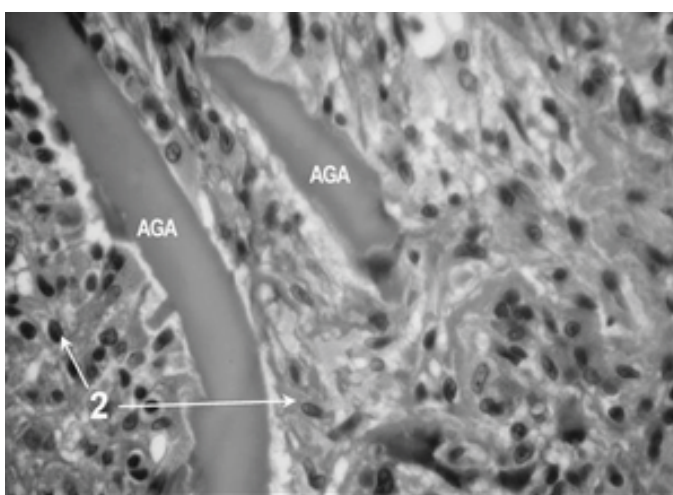


Fig. 3. Fragmente lamelare încapsulate de adeziv (AGA) în câmpul de resorbție macrofagală (1) **HE x 720**



Fig. 4. Plagă profundă cu proces de resorbție (1) a adezivului tisular (AGA) **HE x 180**

În parenchimul hepatic adiacent se depistează schimbări distrofice proteice și vacuolare, persistă unele hepatocite în curs de necrobioză, se observă o activare pronunțată a reticulo-endoteliocitelor stelate (celule Kupffer). În unele cazuri procesele de fibrilogeneză sunt minime cu formarea unui strat fin de țesut conjunctiv cu vase capilare neoformate. Predomină însă procesele resorbitive cu încapsu-

lare a maselor masive adezive sau cu resorbția totală cu elemente în curs de fagocitoză intracitoplasmatică în celulele gigantocelulare.

În termen de 21 de zile procesele de organizare și regenerare sunt prezentate de un strat de țesut conjunctiv format între parenchimul hepatic cu modificări distrofice granulare și adeziv cu hepatocite asociate solitare. În alte cazuri ultimele sunt încapsulate complet sau cu mase reziduale ale adezivului biologic tisular glutar-albuminic în zona de resorbție macrofagală, se depistează vase de tip capilar și canalicule biliare neoformate. Capsula fibroasă este bine colagenizată, cu penetrare în unele cazuri a laminei limitante lobulare, mai rar cu infiltrate intralobulare în focar și activizarea celulelor reticuloendoteliale. Plăgile mai profunde ale parenchimului hepatic se supun organizării cu formare de traveuri cicatriceale, în care se observă mase reziduale fagocitate sau încapsulate.

În termen de 28 de zile capsula ficatului se restabilește prin maturizarea țesutului conjunctiv (fig.5), deși procesele de resorbție macrofagală și gigantocelulară persistă, în unele cazuri ultimele predomină.

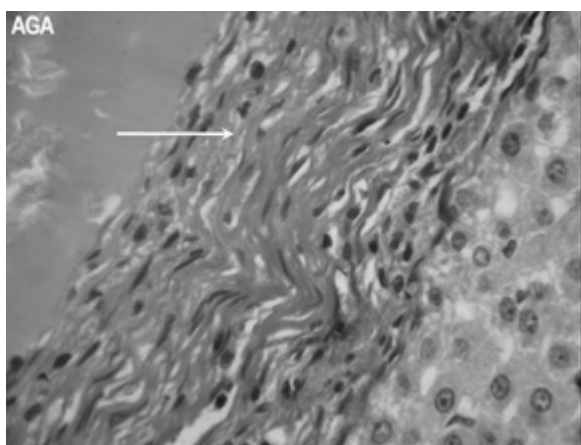


Fig.5. Restabilirea capsulei conjunctive sub adeziv (săgeată) VG x 720

În parenchimul hepatic adiacent se depistează modificări distrofice proteice granulare în citoplasmă, nucleolele cu 1-3 nucleole conturate; unele hepatocite cu citoplasmă condensată, puțin acidofilă; se notează o activizare moderată a celulelor reticuloendoteliale. În plăgile mai profunde procesele de organizare au aceeași dinamică și caracter cu încapsularea maselor restante din adeziv, cu resorbție și acumulări reziduale în celulele macrofagale ale țesutului conjunctiv. În parenchimul hepatic se constată modificări similare celor din hepatocitele subcapsulare – modificări distrofice în hepatocite și activizarea celulelor reticuloendoteliale.

Discuții. Adezivul biologic BioGlue® (Cryolife, Inc., Kennesaw, GA) prezintă un amestec din albumină serică bovină 45% și glutaraldehidă 10%, care se polimerizează instantaneu la aplicare peste 20-30 sec. și formând un „aliaj” durabil peste 2 min., testat și aplicat în mai multe domenii (chirurgie cardiacă, toracică, urologie etc).

Datele cercetării de față au arătat că pentru aderarea adezivului cu țesutul este necesară aplicarea acestuia pe o suprafață „uscată”. Este important a respecta acuratețea în aplicarea adezivului, a proteja organele adiacente de contactul cu polimerul până la faza de organizare stabilă. În acest scop este necesar a delimita cu tamponane câmpul operator, a înlătura surplusul de adeziv din câmp. În caz contrar, se va produce un proces aderențial pronunțat format din organele unde a pătruns adezivul. Cazul de ocluzie intestinală la un șobolan decedat la a 11-a zi postoperator este elocvent. Procesul aderențial care a provocat ocluzia intestinală s-a dezvoltat ca rezultat al excesului de adeziv utilizat pentru hemostază. Acesta s-a răspândit pe organele adiacente ficatului, fixându-le într-un conglomerat inflamator.

Studiile preclinice pe animale au demonstrat eficacitatea adezivului BioGlue în chirurgia vasculară și cardiacă. Conform studiilor lui Passage și coaut. (2005), BioGlue oferă chirurgilor toracici o alternativă în combaterea complicațiilor postoperatorii, cum ar fi: aeroragia și fistulele bronhopleurale în intervențiile pe torace [2]. Adezivul BioGlue este un produs sigur și eficace în ermetizarea lacerățiilor pulmonare în prevenirea aeroragiei după sutura mecanică cu stapler în plămânul emfizematos, precum și în profilaxia fistulelor bronhopleurale [3, 4]. Într-un studiu experimental de chirurgie plastică pe șo-

bolani Menon și coaut. (2003) au demonstrat eficacitatea BioGlue în profilaxia seromului după mastectomie [5]. Într-un articol de Chao și Torchiana (2003) s-au discutat mecanismele de acțiune și compoziția agentului adeziv, datele rezultatelor experimentale și ale studiului clinic prospectiv randomizat preliminar în chirurgia vasculară [6]. Rezultatele preliminare au documentat eficacitatea adezivului în reducerea hemoragiei comparativ cu tehnicile convenționale și cu utilizarea adezivului fibrinic [7, 8].

Rezultate similare au fost înregistrate și în cazul altor studii de chirurgie laparoscopică [9, 10]. Cu toate acestea există comunicări unice controversate, cum ar fi cele ale lui Klimo P. și coaut. (2007), care au găsit o corelație reciprocă între aplicarea BioGlue și declanșarea complicațiilor infecțioase postoperatorii în plagă în neurochirurgia pediatrică, condiționată de un intens răspuns inflamator piogen și granulomatos [11]. Contrar acestei afirmații rezultatele obținute într-un studiu experimental pe oi, inițiat de Herget G. și coaut. (2001), au demonstrat eficacitatea înaltă a utilizării adezivului BioGlue în ermetizarea defectelor parenchimului pulmonar și a anastomozelor bronhiale cu efecte secundare minime, cum ar fi formarea granuloamelor endobronhiale [12].

Concluzii

Așadar, rezultatele preliminare ale acestui studiu demonstrează că adezivul biologic glutar-albuminic necomercial asigură hemostaza rapidă, adecvată și sigură în leziunile traumatice ale ficatului. Efectul hemo- și biliostatic reușit este determinat de condițiile de aplicare a adezivului: timpul de polimerizare a preparatului fiind semnificativ mai redus în cazul aplicării adezivului glutar-albuminic pe suprafața leziunii hepatice fără hemoragie activă, comparativ cu efectul hemostazei definitive obținut la aplicarea acestuia pe suprafața sângerândă a plăgii ($p < 0,001$). De aici rezultă că eficacitatea hemostazei în leziunile hepatice însoțite de hemoragie activă dictează necesitatea utilizării metodelor de hemostază provizorie din leziunea hepatică, inclusiv compresiunea manuală a leziunii, „manevra” Pringle etc. Aceasta ar reduce pierderea sangvină și ar facilita efectul hemostazei definitive.

Examenul morfopatologic în dinamică (7-28 de zile) al ficatului, consecutiv modelării leziunii parenchimului hepatic și aplicării adezivului tisular glutar-albuminic necomercial, arată persistența evolutivă a proceselor de inflamație nespecifică, de organizare și resorbție macrofagală și gigantoce-lulară a adezivului biologic. Aceste procese pot evalua în dinamică de la schimbări alterativ-exudative nespecifice până la cele proliferative granulomatoase cu elemente de endocitobioză, ca o manifestare a reacției de hipersensibilitate de tip tardiv. Apariția numai în unele cazuri a componentului celular eozinofil în zona reacției de demarcare poate presupune și o reacție alergică minimă a țesutului hepatic la adezivul tisular glutar-albuminic necomercial. Mai rar pot surveni și complicații inflamatorii acute purulente, inclusiv cu dezintegrarea adezivului, precum și o cronizare a procesului de resorbție și organizare a sectorului traumatizat, fapt susținut și de datele din literatura de specialitate [12].

În parenchimul hepatic adiacent se observă un spectru divers de modificări: inițial – de schimbări distrofice proteice reversibile până la apariția semnelor de necrobioză; ulterior – cu progresarea proceselor de resorbție: se evidențiază elemente compensatorii cu hepatocite polinucleare cu depistarea a 2-3 nucleole în unele nucleee ale hepatocitelor. Este semnificativă și activizarea concomitentă a celulelor reticuloendoteliale, ce demonstrează implicarea acestora în procesele regenerativ-compensatorii.

Pentru profilaxia complicațiilor postoperatorii este important a respecta acuratețea aplicării adezivului până la faza de polimerizare completă prin delimitarea cu tampoane a câmpului operator, înlăturarea surplusului de adeziv din câmp, pentru a evita producerea procesului aderențial perihepatic cu evoluție eventuală în ocluzie intestinală.

Deși rezultatele studiului experimental sunt statistic semnificative, sunt necesare studii clinice prospective ulterioare pentru cercetarea toxicității adezivului biologic glutar-albuminic necomercial, a particularităților tehnologiei de producere cu scopul validării adezivului glutar-albuminic necomercial în chirurgia hepatică umană.

Bibliografie selectivă

1. Pusateri A.E., Holcomb J.B., Kheirabadi B.S., Alam H.B., Wade C.E., Ryan K.L., *Making Sense of the Preclinical Literature on Advanced Hemostatic Products*. J Trauma, 2006; 60:674–82.
2. Passage J., Tam R., Windsor M., O'Brien M., *BioGlue: a review of the use of this new surgical adhesive in thoracic surgery*. ANZ J Surg., 2005; 75(5):315-18.

3. Potaris K., Mihos P., Gakidis I., *Preliminary results with the use of an albumin-glutaraldehyde tissue adhesive in lung surgery*. Med Sci Monit., 2003; 9(7):179-83.
4. Potaris K., Mihos P., Gakidis I., *Experience with an Albumin-Glutaraldehyde Tissue Adhesive in Sealing Air Leaks after Bullectomy*. The Heart Surgery Forum, 2003; 6(5):429-33.
5. Menon N.G., Downing S., Goldberg N.H., Silverman R.P., *Seroma Prevention Using an Albumin-Glutaraldehyde-Based Tissue Adhesive in the Rat Mastectomy Model*. Ann Plastic Surg., 2003; 50(6):639-43.
6. Chao Hung-Hsing, Torchiana David F., *BioGlue: Albumin-Glutaraldehyde Sealant in Cardiac Surgery*. J Card Surg., 2003; 18(6):500-03.
7. Hewitt C.W., Marra S.W., Kann B.R. et al., *BioGlue Surgical Adhesive for Thoracic Aortic Repair During Coagulopathy: Efficacy and Histopathology*. Ann Thorac Surg., 2001; 71:1609-12.
8. Springhart W.P., Sung J.C., Marguet C.G. et al., *BioGlue and Crossseal as agents of collecting system repair and adjuvant hemostasis in partial nephrectomy*. Presented at the 22nd World Congress on Endourology Meeting, Mumbai, India, 2004.
9. Munver R., Sawczuk J.S., del Pizzo J.J. et al., *The use of a bovin serum albumin and glutaraldehyde surgical adhesive (BioGlue) during laparoscopic and partial nephrectomy: a multiinstitutional experience*. Presented at the 22nd World Congress on Endourology Meeting, Mumbai, India, 2004.
10. Richstone L., Raman J., Palese M.A. et al., *Hemostasis during laparoscopic partial nephrectomy: efficacy of a multimodal approach*. Presented at the 22nd World Congress on Endourology Meeting, Mumbai, India, 2004.
11. Klimo P., Khalil A., Slotkin J., Smith E., Scott R., Goumnerova Liliana, *Wound Complications Associated with the Use of Bovine Serum Albumin-Glutaraldehyde Surgical Adhesive in Pediatric Patients*. Neurosurg., 2007; 60(4), Suppl 2:305-9.
12. Herget G.W., Kassa M., Riede U.N., Lu Y., Brethner L., Hasse I., *Experimental use of an albumin-glutaraldehyde tissue adhesive for sealing pulmonary parenchima and bronchial anastomoses*. Euro J Card-thorac Surg., 2001; 19:4-9.

Rezumat

Autorii descriu studiul experimental al principiilor de aplicare și efectele unei metode noi de hemostază în leziunile traumatice ale ficatului, utilizând adezivul biologic tisular glutar-albuminic necomercial. Rezultatele preliminare obținute demonstrează o eficacitate înaltă de hemo- și bilistază a adezivului și particularitățile proceselor reparative ale țesutului hepatic în dinamică.

Summary

Authors describe the principles of application and effects of a new method of hemostasis in experimental liver injury using non-commercial albumin-glutaraldehyde sealant. The obtained preliminary results demonstrated a high hemo- and biliostatic efficiency of this sealant and liver tissue regenerative process particularities.

PANCREATOJEJUNOSTOMIA CU SUTURĂ MONOPLANICĂ CONTINUĂ ÎN PANCREATODUODENECTOMIE

Eugen Guțu, dr. h. în medicină, conf. univ., **Vladimir Iacub**, dr. în medicină, conf. univ.,
Dumitru Casian, dr. în medicină, conf. univ., USMF “Nicolae Testemițanu”

Pancreatoduodenectomia (PDE) reprezintă tratamentul standard pentru carcinomul pancreatic. Însă dehiscenta anastomozei pancreatice este cauza principală a mortalității după PDE [1, 2]. Pancreatojejunostomia (PJS) este realizată tradițional în două planuri de suturi. Planul intern apropie bontul pancreasului de jejun; planul extern invaginează pancreasul în ansa jejunală. Procedeu este tehnic dificil, îndeosebi aplicarea rândului posterior de suturi, din cauza mobilității reduse și a friabilității bontului pancreatic.

Scopul studiului este descrierea unei tehnici simple de PJS monoplanică cu sutura continuă, ce asigură buna invaginare a pancreasului în jejun.

Materiale și metode.

Tehnica. După finisarea etapei rezecționale a PDE, bontul pancreatic s-a mobilizat pe o distanță aproximativ de 2-3 cm de spațiul retroperitoneal și vena lienală pentru a facilita executarea anastomozei. Ansa jejunală a fost trecută printr-o breșă special formată în mezocolon. În toate cazurile, conform procedurii elaborat, bontul pancreatic a fost anastomozat cu ansa jejunală separată Roux, cu lungime aproximativ de 40 cm, prin montarea anastomozei termino-laterale. PJS s-a realizat cu sutură continuă monoplastică monofilament, utilizând 4-0 Prolen. Marginea posterioară a bontului pancreatic s-a suturat cu ansa jejunală închisă, folosind tehnica similară cu sutura vasculară “parac-hute” (Fig.1). În total pe peretele posterior al PJS au fost aplicate 5-6 suturi la o distanță de 3 mm una de la alta.

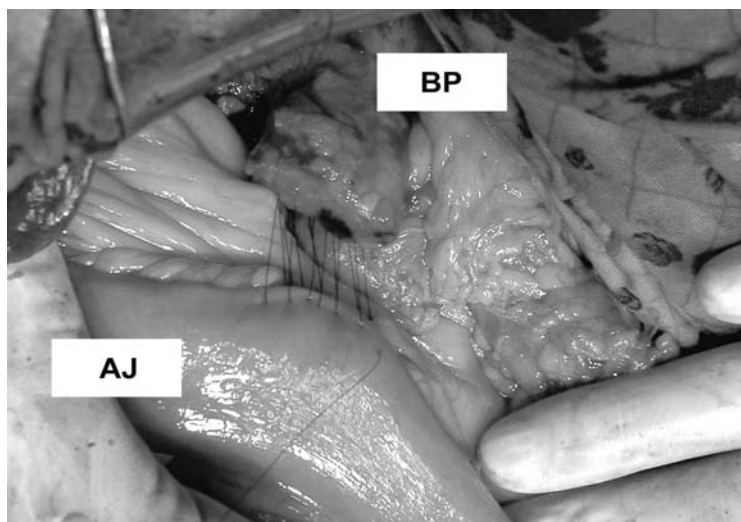


Figura 1. Aplicarea planului posterior al pancreatojejunostomiei cu sutura continuă 4-0 Prolen (**BP** – bontul pancreatic; **AJ** – ansa jejunală Roux)

După strângerea firului, jejunul este deschis suficient pentru telescoparea bontului pancreatic. La toți pacienții a fost stentat ductul pancreatic (Fig.2). Stentul a fost selectat minuțios, corespunzător diametrului ductului Wirsung, și fixat la mucoasa intestinală pe linia anastomozei. Acesta a fost exteriorizat prin bontul ansei jejunale.

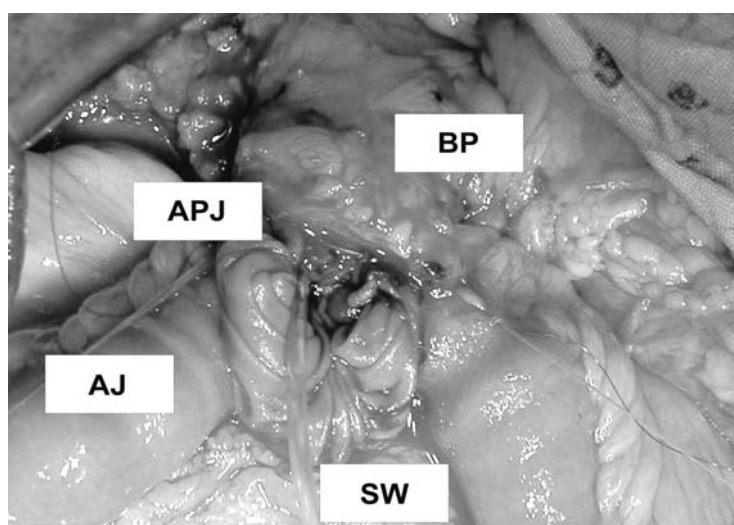


Figura 2. Finisarea planului posterior al pancreatojejunostomiei, stentarea ductului pancreatic principal (**BP** – bontul pancreatic; **AJ** – ansa jejunală Roux; **APJ** – anastomoza pancreatico-jejunală; **SW** – stent în ductul Wirsung)

Sutura peretelui anterior al anastomozei a fost continuată cu același fir 4-0 Prolen, simultan din ambele părți. Rândul anterior este aplicat cu reinsurarea suturii de la seroasă spre lumen și iarăși spre seroasa jejunală, astfel pancreasul telescopează integral în jejun (*Fig.3*).

Ulterior s-a aplicat anastomoza hepatico-jejunală pe o altă ansă intestinală, utilizând, de asemenea, sutura monoplastică. Gastroenteroanastomoza (în PDE procedeul Whipple) sau duodeno-enteroanastomoza (la utilizarea metodei Traverso-Logmire) a fost montată cu 10-15 cm mai distal de anastomoza interintestinală.

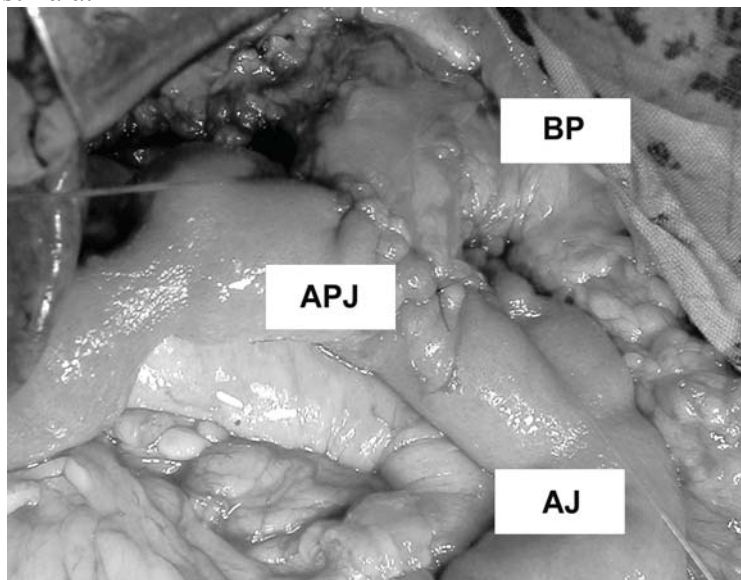


Figura 3. Aspectul final al pancreatojejunostomiei, telescoparea bontului pancreatic în lumenul jejunului (*BP* – bontul pancreatic; *AJ* – ansa jejunală Roux; *APJ* – anastomoza pancreatico-jejunală)

Pacienții. Acest tip de anastomoză a fost realizat în 9 cazuri. Vârsta pacienților a variat între 34-71 de ani, constituind în medie $59,4 \pm 3,8$ ani. Au fost operate 5 femei și 4 bărbați. Toți au avut adenocarcinom nonmetastatic al capului pancreatic, confirmat ulterior histologic. PDE procedeul Whipple a fost realizată în trei cazuri și PDE cu prezervarea pilorului Traverso-Longmire – în șase. În două cazuri operația a fost asociată cu rezecție și reconstrucția confluenței venei mezenterice superioare și a venei portă. Într-un caz s-a utilizat peritonizarea liniei PJS prin omentoplastie.

Rezultate. La 8 bolnavi nu s-a notat dehiscența anastomozei pancreatice, confirmată prin evoluția postoperatorie necomplicată și absența eliminărilor semnificative din drenurile plasate în regiunea PJS. La o pacienta de 62 de ani la a 5 zi postoperator s-a dezvoltat peritonita, la relaparotomie s-a notat necroza omentoplastiei și dehiscența PJS. S-a efectuat rezecția omentului și redrenarea cavității peritoneale, însă pacienta a decedat ulterior din cauza insuficienței poliorganice. Alt pacient în vârstă de 56 de ani a decedat subit din cauza emboliei masive a arterei pulmonare la a 10-a zi după intervenție pe fond de evoluție postoperatorie necomplicată. Așadar, letalitatea postoperatorie generală în serie a constituit 22,2%.

Durata intervenției chirurgicale a variat de la 315 min până la 420 min; constituind în medie $358,3 \pm 15,7$ min; iar a aplicării PJS propriu-zis – $28,8 \pm 1,9$ min.

Discuții și concluzii. PJS este mai frecvent utilizată pentru restabilirea continuității pancreato-enterale, odată cu introducerea inițială a operației Whipple [3]. În același timp, există un dezacord esențial în opiniile chirurgilor referitor la tehnica aplicării anastomozei. Anastomoza pancreato-jejunală este executată prin montare termino-terminală cu invaginarea bontului pancreatic în ansa jejunului, sau termino-laterală cu sau fără suturarea ductului Wirsung la mucoasă. Se consideră efective sau inutile plasarea stentului în ductul pancreatic, utilizarea ansei separate jejunale Roux, administrarea somatostatinei sau a octreotidului în perioada perioperatorie [4, 5].

În pofida perfectării tehnicii și suportului anesteziologic, morbiditatea postoperatorie după PDE

rămâne înaltă, atingând în unele studii pe loturi mari 40%-50% [1, 6]. Cele mai frecvente complicații sunt dehiscența PJS, dereglarea evacuării din stomac și supurațiile plăgii. Cu toate acestea, anume dehiscența PJS este considerată cea mai periculoasă și potențial fatală complicație a procedurii, având incidența de 6%-24% și asociindu-se cu o letalitate de peste 40% [2].

Unul dintre cei mai importanți factori, ce pot duce la dehiscența PJS, reprezintă dereglarea circulației sangvine în zona anastomozei. Ischemia se dezvoltă, îndeosebi, în cazul aplicării anastomozei în două planuri, atunci când peretele pancreatic anterior și cel posterior sunt suturați cu multiple fire separate, aplicate la o distanță mică una de alta [7]. Un alt neajuns al metodei reprezintă tăierea frecventă a suturilor pe peretele posterior, cu mobilitate limitată, al anastomozei, îndeosebi în cazul țesutului pancreatic fragil.

Metoda aplicării PJS, elaborată în cadrul studiului curent, permite, în mare măsură, lichidarea neajunsurilor menționate. Utilizarea suturii continue și a tehnicii "parachute", folosită în chirurgia vasculară, favorizează aplicarea anastomozei la distanță în condițiile unui acces operator perfect. Prin strângerea unimomentană a suturii pe peretele posterior se obține apropierea uniformă a bontului pancreatic de jejun, fără tăierea țesuturilor și, în același timp, fără dereglarea circulației sangvine. Totodată, tipul special de sutură ce cuprinde seroasa de două ori, aplicat pe peretele posterior și cel anterior, permite telescoparea sigură a pancreasului în ansa intestinală.

Din cele 9 cazuri clinice, descrise în acest studiu, dehiscența PJS a fost notată doar în unul (11,1%). Totuși considerăm drept cauză principală a dehiscenței anastomozei nu tehnica aplicării acesteia, ci necroza fragmentului epiplonului, utilizat cu scop de omentoplastie a PJS. În opinia noastră, necroza fragmentului epiplonului devascularizat, fixat pe circumferința anastomozei, a dus la declanșarea procesului inflamator și la dehiscența secundară a PJS. Anume focarul inflamator, și nu fistula pancreatică, a servit drept cauză a peritonitei, relaparotomiei și a decesului bolnavei.

În toate cazurile studiului de față pancreasul a fost anastomozat cu o ansă jejunală separată Roux. Păreră referitoare la necesitatea utilizării ansei intestinale separate pentru divizarea anastomozelor pancreatice și biliare este susținută și în alte studii [5, 8]. Premisa teoretică pentru aceasta este micșorarea riscului activării enzimelor pancreatice la contactul cu secreția biliară.

În mod obligatoriu am utilizat de asemenea stentarea externă a pancreasului, ce, în opinia noastră, ușurează aplicarea PJS, deoarece permite evitarea anastomozării directe a ductului pancreatic cu jejunul. Anastomoza sigură a ductului Wirsung poate fi aplicată doar în cazul diametrului semnificativ al acestuia. Însă în observațiile noastre diametrul ductului nu a depășit 4 mm. Aplicarea suturilor pe peretele ductului Wirsung nedilatat poate cauza stenoza mecanică sau cicatricială a acestuia, cu dezvoltarea ulterioară a insuficienței pancreatice exocrine și endocrine [9].

Utilizarea complexului de măsuri tehnice elaborate ne-a permis să reducem semnificativ durata aplicării PJS, care a constituit în medie 28 min.

Așadar, metoda propusă de PJS permite o invaginare bună a bontului pancreatic în jejun, este simplă, sigură, reduce durata operației și nu se asociază cu sporirea riscului dehiscenței anastomozei.

Bibliografie selectivă

1. Miedema B.W., Sarr M.G., van Heerde J.A., et al., *Complications following pancreaticoduodenectomy. Current management.* Arch Surg., 1992;127(8):945-50.
2. Van Berge Henegouwen M.I., De Wit L.T., Van Gulik T.M. et al., *Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant.* J Am Coll Surg., 1997;185(4):18-24.
3. Shrikhande S.V., Qureshi S.S., Rajneesh N., Shukla P.J., *Pancreatic anastomoses after pancreaticoduodenectomy: do we need further studies?* World J Surg., 2005;29(12):1642-9.
4. Aston S.J., Longmire W.P. Jr., *Management of the pancreas after pancreaticoduodenectomy.* Ann Surg., 1974;179(3):322-7.
5. Marcus S.G., Cohen H., Ranson J.H., *Optimal management of the pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy.* Ann Surg., 1995;221(6):635-48.

6. Yeo C.J., Cameron J.L., Sohn T.A. et al., *Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes*. Ann Surg., 1997;226(3):248-57.

7. Kakita A., Yoshida M., Takahashi T., *History of pancreaticojejunostomy in pancreaticoduodenectomy: development of a more reliable anastomosis technique*. J Hepatobiliary Pancreat Surg., 2001;8(3):230-7.

8. Papadimitriou J.D., Fotopoulus A.C., Smyrniotis B. et al., *Subtotal pancreaticoduodenectomy. Use of a defunctionalized loop for pancreatic stump drainage*. Arch Surg., 1999;134(2):135-9.

9. Tani M., Onishi H., Kinoshita H. et al., *The evaluation of duct-to-mucosal pancreaticojejunostomy in pancreaticoduodenectomy*. World J Surg., 2005;29(1):76-9.

Rezumat

Dehiscentța anastomozei pancreatice reprezintă cauza principală a letalității după pancreatoduodenectomie. Pancreatojejunostomia este realizată tradițional în două planuri de suturi, ce se efectuează tehnic dificil și mărește durata operației.

În studiul este descrisă o tehnică simplă de anastomoză pancreato-jejunală termino-laterală monoplanică cu sutură continuă, utilizând 4-0 Prolen. Marginea posterioară a bontului pancreatic se suturează cu ansa jejunală închisă, folosind tehnica similară cu sutura vasculară "parachute". Rândul anterior este aplicat cu reinserarea suturii de la seroasă spre lumen și iarăși spre seroasa jejunală, astfel, pancreasul telescopează integral în jejun. Metoda propusă de anastomoză permite o invaginare bună a bontului pancreatic în jejun, este simplă, sigură, reduce durata operației și nu se asociază cu sporirea riscului dehiscentței anastomozei.

Summary

A leak from pancreatic anastomosis is the leading cause of mortality after pancreaticoduodenectomy. Pancreaticojejunostomy is traditionally done in two layers, which is technically difficult and time-consuming. In the study is described a technique of end-to-side one-layer pancreaticojejunostomy with continuous sutures of 4-0 Prolen. Posterior edge of the pancreatic stump is sutured to closed jejunal loop, using technique similar to vascular "parachute" suture. Anterior row is placed with reinserted of suture from serous to luminal, and again serous jejunal surface, thus pancreas fully telescopes into the jejunum. The proposed method of anastomosis permits good inverting of the pancreatic remnant into the jejunum, is simple, secure and safe-timing, and doesn't associated with increased risk of anastomosis leakage.

SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC CATASTROFAL ASHERSON

N. Costin¹, D. Mihu¹, Carmen Mihaela Mihu², A. Măluțan¹, R. Ciortea¹, C. Iuhas¹,
Clinica Obstetrică Ginecologie „Dominic Stanca”¹, Catedra de Histologie, Universitatea de
Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”², Cluj-Napoca, România

Sindromul Asherson, variantă a sindromului antifosfolipidic, se instalează adesea brusc, cu apariția trombozelor multiple (în special la nivelul vaselor mici). Este o afecțiune rapid progresivă, adeseori fatală datorită insuficiențelor multiorganice. A fost definit în 1992 prin publicarea a 10 cazuri reprezentative, iar în 2003 această entitate clinică a fost denumită sindromul Asherson [1,2]. Acest sindrom este întâlnit destul de rar (sub 1%), evenimentul catastrofal putând fi declanșat de diverși factori la aproximativ jumătate din pacienți și este însoțit de o mortalitate foarte mare, de peste 50%.

Sindromul antifosfolipidic (SAP) este o afecțiune sistemică, autoimună, caracterizată de o combinație între tromboza arterială și/sau venoasă. Prezintă o morbiditate crescută în sarcină, fiind acompaniată, de obicei, de trombocitopenie ușoară sau moderată și de titruri ridicate de anticorpi antifosfolipidici (aPL), în speță, lupici anticoagulanți (LA) și/sau anticorpi anticardiolipină (aCL).

Caracteristica de bază a SAP pe plan obstetrical este reprezentată de prezența unor entități de patologie obstetricală: avorturi recurente, preeclampsie, întârzierea de creștere intrauterină, insuficiența uteroplacentară, suferința fetală și nașterea prematură.

Termenul de sindrom antifosfolipidic „catastrofal” este folosit pentru a defini o formă accelerată de SAP, ce duce la insuficiență multiorganică. Elementele comune sunt reprezentate de:

- a) dovezi clinice de implicare multiorganică dezvoltate într-o perioadă foarte scurtă de timp;
- b) dovezi histologice de ocluzie multiplă a vaselor mici (o mică parte de pacienți prezintă, de asemenea, și tromboza vaselor mari);
- c) confirmarea de laborator a prezenței anticorpilor antifosfolipidici (aPL), de obicei cu un titru ridicat.

Clasificarea și tratamentul acestui sindrom sever reprezintă o provocare, deoarece:

- pacienții cu SAP catastrofal se pot prezenta într-o formă evolutivă;
- rata mortalității este în jur de 50% în ciuda tratamentului intensiv instituit;
- regimul optim de tratament este incomplet sistematizat;
- SAP catastrofal se întâlnește rar, ceea ce face ca acest sindrom să fie dificil de studiat.

Clasificare

Sindromul antifosfolipidic catastrofal pare să fie o entitate distinctă și separată de sindromul antifosfolipidic clasic/simplu [3] (vezi *tabelul 1*):

Tabelul 1

Diferența între SAP clasic/simplu și SAP catastrofal

<ol style="list-style-type: none"> 1. Este stâns legat de SAP clasic/simplu, 87,5% din cazuri au prezentat un istoric anterior de LES legat de SAP sau sindrom antifosfolipidic primar (SAPP) cu istoric anterior de evenimente trombotice. 2. Trombozele recurente ce apar în SAP clasic/simplu ar putea complica evoluția ulterioară a cazurilor cu SAP catastrofal. 3. Mortalitatea este extrem de ridicată, în ciuda progreselor terapeutice utilizate. 4. Ocluzia trombotică microvasculară domină tabloul clinic, iar ocluzia vaselor mari se poate complica cu embolismul pulmonar sau cu AVC ce apar la 1/3 din cazuri. Acestea domină tabloul clinic în SAP clasic/simplu. 5. Afecțiunea se dezvoltă cronologic rapid (ore sau zile). 6. Un istoric de factori declanșatori poate fi identificat la 50% din cazuri. Majoritatea pot fi reprezentați de infecții (virale, bacteriene) și traumatisme. Afecțiunea poate acompania stările maligne, iar în 16% din cazuri poate complica sarcina sau perioada postpartum. 7. Sunt implicate organe neobișnuite (organe ale tractului gastrointestinal, organe sexuale etc.). 8. Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SRIS) este expresia clinică principală a sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA), care este frecvent prezent. Se presupune că acest fapt se datorează infarctelor multiple de organ și necrozelor tisulare. 9. Aspectele serologice de coagulare intravasculară diseminată (CID) pot fi prezente la 20-25% din cazuri. 10. Apar frecvent trombocitopenia severă și anemia hemolitică microangiopatică. 11. Recăderile sunt rare și în opoziție cu tromboza recurentă observată în SAP.
--

Criterii de clasificare

Necesitatea de a dezvolta definirea și clasificarea SAP catastrofal a fost motivată de diversitatea modelelor clinice și serologice ce au fost raportate sub această denumire. În acest context cu ocazia workshop-ului organizat la Taormina (29 sept. 2002) cu prilejul celui de-al X-lea Congres Internațional asupra aPL, au fost acceptate criteriile preliminare de clasificare, prezentate în *tabelul 2* [4,5,6,7].

Criteriile preliminare de clasificare a SAP catastrofal

<ol style="list-style-type: none"> 1. Dovezi de implicare a trei sau mai multe organe, sisteme și/sau țesuturi^a. 2. Dezvoltarea manifestărilor simultan sau în mai puțin de o săptămână. 3. Confirmarea histopatologică a ocluziei vaselor mici în cel puțin un organ sau țesut^b. 4. Confirmarea de laborator a prezenței anticorpilor antifosfolipidici (lupici anticoagulanți și/ sau anticorpi anticardiolină).^c <p>SAP catastrofal definit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - toate cele patru criterii. <p>SAP catastrofal probabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> - toate cele patru criterii, însă doar pentru două organe și/sau țesuturi implicate; - toate cele patru criterii, excepție, absența confirmării de laborator pentru cel puțin șase săptămâni datorită decesului precoce al unui pacient, care nu a fost niciodată testat pentru aPL înainte de SAP catastrofal; - 1,2 și 4; - 1,3 și 4 și dezvoltarea unui al teilea eveniment în mai mult de o săptămână.
<p>^a De obicei, dovezi clinice ale ocluziei vasculare, confirmate prin tehnici imagistice când este posibil. Afectarea renală este considerată când apare o creștere cu 50% a creatininei serice, hipertensiune sistemică severă (>180/100 mmHg) și/sau proteinurie (500mg/24h).</p> <p>^b Pentru confirmarea histopatologică trebuie să fie prezente dovezi semnificative de tromboză, chiar dacă ocazional poate coexista vasculita.</p> <p>^c Dacă pacientul nu a fost diagnosticat anterior ca având SAP, confirmarea de laborator necesită ca prezența anticorpilor antifosfolipidici să fie detectată în două sau mai multe situații la cel puțin șase săptămâni interval (nu neapărat la momentul evenimentului), în conformitate cu criteriile preliminare propuse pentru clasificarea SAP definit.</p>

Se impune ca aceste criterii preliminare de clasificare să fie testate în studii prospective multicentrice, cu modificări sau adăugiri cu privire la aspectele de diagnostic pozitiv, diagnostic diferențial și conduită terapeutică [8,9].

Fiziopatologie

Factori declanșatori în sindromul antifosfolipidic catastrofal (SAPC)

- Dintre factorii generali implicați în instalarea SAPC pot fi incluși: imobilizarea prelungită la pat, situații particulare (zboruri lungi), dislipidemii, diabet zaharat, sindrom nefrotic, obezitate, stări autoimune asociate, coagulopatii ereditare.

Factorii declanșatori pot fi prezenți în 60% din cazuri, fiind reprezentați de infecții (22%), traumatisme (13%), oprirea tratamentului anticoagulant (7,2%), neoplazii (6,8%), factori obstetricali (6%), episoade acute de lupus (3%), imunizări, medicamente (contraceptive orale, ACE, inductori de ovulație, Danazol, diuretice tiazidice) [10].

- Infecțiile virale și microbiene ale aparatului respirator, renal și gastrointestinal sunt cel mai adesea incriminate. Ulcerele tegumentare infectate pot fi implicate mai recent, printre factorii declanșatori. În mod cu totul excepțional, dintre factorii infecțioși specifici, au fost incriminate febra tifoidă și malaria. Imunizarea împotriva febrei galbene, encefalitei japoneze de tip B și influenței au fost urmate de SAPC în cazuri izolate [11,12].

Mecanismul care stă la baza acestor reacții este legat de structura și funcția β_2 -GP-1, cu rol patogenetic în inducerea trombozei.

- Traumatismele și intervențiile chirurgicale pot constitui factori declanșatori incriminați în instalarea SAPC. Dintre intervențiile chirurgicale intră în discuție: operațiile abdominale, chirurgia pelviană, operația cezariană, chirurgia șuntului atrio-ventricular, biopsii, fracturi, dilatarea și chiuretajul uterin.

Aceste manopere pot declanșa producția excesivă de citokine ce afectează funcția celulară endotelială sau expresia moleculelor procoagulante.

- Bolile neoplazice: carcinomul pulmonar, gastric, colon, carcinoame epiteliale.
- Lupus în "puseu".
- Întreruperea tratamentului cu Warfarină.

La un număr de cazuri, mai mulți factori declanșatori pot fi prezenți la același pacient, în același timp. Această ipoteză a dublei sau triplei „lovituri” este frecventă la cazuri cu etiologii diferite, care se pot prezenta cu insuficiență multiorganică.

Organele implicate clinic sunt reprezentate de: rinichi (70%), plămân (66%), creier (60%), inimă (52%) și tegument (47%). Complicațiile cardiace și pulmonare se asociază cu un prognostic mai întunecat și cu evoluție spre deces prin accident vasculocerebral, cardiopulmonar și nu prin insuficiență renală [13].

Particularitățile obstetricale în sindromul Asherson

Caracteristica cea mai relevantă în sarcină este existența pe tot parcursul ei a stării de hipercoagulabilitate. Această stare este explicată de mai mulți factori, ce includ anomaliile proteinelor de coagulare (niveluri crescute ale factorilor II, V, VII, VIII, X, XII și factorului von Willebrand și niveluri scăzute de proteină S și proteină C activată, precum și ale activatorului tisular al plasminogenului). Prezența microparticulelor derivate din celulele endoteliale materne, plachete și trofoblastul placentar pot contribui la existența unei stări procoagulante [14, 15, 16, 17].

S-a constatat că riscul de tromboză venoasă este de 5-6 ori mai mare pe parcursul sarcinii comparativ cu pacientele negravidă. Pacientele cu tromboză venoasă profundă anterioară au un risc de aproximativ 3,5 ori de a repeta acest episod pe parcursul sarcinii comparativ cu perioadele din afara sarcinii.

Studiile efectuate de Heit și colab. pe un lot de 50000 de sarcini au arătat că nivelul de tromboembolism venos este de 4 ori mai mare la gravide. Incidența tromboembolismului venos pe perioada de evoluție a sarcinii este mai mare la grupa de vârstă de 15-19 ani, în timp ce în perioada postpartum, incidența este mai mare la pacientele cu vârsta de peste 35 de ani [18].

Afecțiunile trombofilice cresc în mod evident complicațiile vasculare gestaționale, evoluând spre hipertensiune arterială, preeclampsie, întârziere de creștere intrauterină, avort recurent, apoplexie uteroplacentară, tromboză placentară [19].

Dintre afecțiunile trombofilice din timpul sarcinii implicate în apariția avortului recurent, enumerăm: sindromul antifosfolipidic, deficiența de protrombină, factorul V Leiden, hiperhomocisteinemia, deficiența de proteină C și S și mutația genei protrombinei.

Trombofilia genetică este în relație cu complicațiile vasculare ce pot afecta sistemul anticoagulant natural: hipofibrinoliza endogenă (PAI-1 4G/5G t-PA 1/B, polimorfismul genei β -fibrinogen-455G/A), mutația protrombinei (Pt) G20210A și hiperhomocisteinemia legată, în special, de mutația MTHFR C677T.

Câteva riscuri genetice au fost recent identificate pentru reactivitatea și producția de aPL, de exemplu, alela Val 247 β_2 -GPI [20].

Screeningul de rutină pentru trombofilie este indicat doar la pacientele cu tromboze anterioare și/sau avorturi recurente. Scăderea severă a activității ADAMTS-13 (o protează a factorului von Willebrand) a fost recent corelată cu purpura trombotică trombocitopenică. Activitatea ADAMTS-13 scade progresiv pe parcursul sarcinii începând cu săptămâna a 12-a, până la sfârșitul perioadei postnatale, cea mai scăzută activitate fiind consemnată între săptămânile 36-40 și în postpartum [21].

Majoritatea pacientelor cu SAPC în sarcină și în perioada puerperală prezintă în antecedente istoric obstetrical (avorturi recurente). Aproape jumătate solicită consult între săptămânile 18-38 de sarcină, iar restul în perioada postnatală (de la câteva zile până la 3 săptămâni după naștere) sau după chiuretaj uterin pentru sarcină oprită în evoluție.

Manifestări mai particulare ale SAPC în sarcină sunt reprezentate de instalarea sindromului HELLP sever, tromboze placentare, microangiopatia trombotică miometrială sau tromboza venelor pelviene.

S-a descoperit că produșii virali au secvențe omoloage cu situsul de legare la β_2 -glicoproteinei 1 și din acest motiv ar putea induce producția anti β_2 -GP1 reactiv încrucișată. Raschi și colab., în 2003, au explorat relația dintre anticorpii antifosfolipidici (în special anticorpii pentru β_2 -GP1) și activarea celulară endotelială. Descoperirile lor au demonstrat că anticorpii anti β_2 -GP1 au reacționat

cu antigenul lor asociat, cu un membru al familiei de receptori TLR/IL1 de pe suprafața celulară endotelială, inducând direct activarea acestuia [22]. Această legare a anti β_2 -GP1 de pe suprafața celulară endotelială induce translocarea factorului nuclear (NF-kB), ceea ce duce la un fenotip celular endotelial proinflamator, asemănător celui observat prin interacțiunea cu produșii microbieni (lipopolizaharidul, LPS). În cadrul acestui mecanism se observă o producție masivă de citokine proinflamatorii (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8) și factori procoagulanți (factorul tisular TF, inhibitorul activatorului de plasminogen PAI-1) [23, 24].

Acest mecanism este similar cu cel indus de lipopolizaharid și implică familiile de receptori „toll-like”/receptori IL-1 și activarea căilor intracelulare ale p38 MAPK, TRAF6 și MyD88. Pirangeli și colaboratorii au studiat rolul complementului, respectiv al fracțiunilor C3 și C5, în tromboza mediată de anticorpii antifosfolipidici [25]. De dată mai recentă, Hart și Fleming au demonstrat că activarea complementului joacă un rol important în afectarea tisulară locală și la distanță. Disfuncția barierei respiratorii duce la translocarea bacteriană la nivel pulmonar cu apariția infiltrației crescute cu neutrofile datorită activării căilor complementare ale lectinei via ficoline. Acest mecanism poate explica afectarea secundară a vaselor sangvine la nivelurile pulmonar și intestinal.

În cadrul trombozei microvasculare în SAPC merită de subliniat importanța activării celulare endoteliale. Vasculita leucocitoclastică apare în urma depunerii complexelor imune în peretele vascular. Sindromul Asherson este asociat cu activarea celulară endotelială ca rezultat al reacțiilor antigen-anticorp de la suprafața celulelor endoteliale sau monocitelor. Celulele endoteliale activate realizează un mediu favorabil ocuziilor trombotice ale circulației microvasculare. Leucotromboza reprezintă a treia formă de microvasculopatie ce rezultă din activarea intravasculară a neutrofilelor, complementului și endoteliului [26].

Anticorpii antifosfolipidici recunosc mai degrabă proteinele plasmatică care se leagă de membranele celulare activate. Aceste proteine cuprind β_2 -GP-1, protrombina, anexina V și kininogenii cu greutate moleculară mică sau mare. Proteinele se leagă de suprafețele fosfolipidelor prin intermediul membranelor de adeziune intracelulară 1 (ICAM-1) și E-selectina favorizând adeziunea leucocitelor de celulele endoteliale, promovând o stare procoagulantă [27, 28].

O altă teorie emisă de Laurence și colab. în legătură cu tromboza microvasculară face referire la apoptoza celulelor endoteliale de cultură în prezența anexinei V [29].

Un studiu recent efectuat de Mitra și colab. a sugerat că leziunea apoptotică celulară endotelială este mecanismul fiziopatogenic primar pentru microangiopatiile trombotice [30, 31].

Diagnosticul pozitiv

Manifestările clinice ale sindromului antifosfolipidic catastrofal depind de organele afectate, de evenimentele trombotice, de extinderea trombozei și manifestările ei în cadrul sindromului de răspuns inflamator sistemic (SRIS), care presupune că s-ar datora unei eliberări excesive de citokine din teritoriile afectate și necrotice. Coexistența sindromului antifosfolipidic și a trombofiliei multigenice reprezintă cea mai nefavorabilă combinație ce poate determina un risc crescut pentru apariția complicațiilor obstetricale și a SAPC [32].

Trombofilia multigenică, anticorpii antifosfolipidici și intervenția unor factori precipitanți pot cauza statusuri cronice procoagulante și proinflamatorii care să agraveze evoluția clinică a sindromului antifosfolipidic cu evoluție rapidă spre dezvoltarea SAPC și ulterior a insuficienței multiorganice cu afectarea organelor vitale: creier, rinichi, plămân, cord, organe abdominale, glande suprarenale și tegument [33]. Placenta reprezintă un organ important care este afectat datorită disfuncțiilor endoteliale, ischemiei și trombozelor microvasculare, responsabile de instalarea complicațiilor obstetricale (*fig. 3*).

De menționat faptul că în multe din aceste cazuri vom întâlni un istoric de complicații obstetricale sau istoric personal de tromboză venoasă profundă, uneori recurentă sau de trombembolism venos [34]. Complicațiile trombotice intraabdominale sunt comune și pacientele prezintă adesea un sindrom abdominal dureros [35, 36].

Complicațiile pulmonare se manifestă prin prezența fenomenelor de SDRA, embolii pulmonare, hemoragie pulmonară, microtrombi și edem pulmonar. Manifestările cutanate sunt reprezentate de livideo reticularis, purpură și necroză cutanată. Tabloul clinic de afectare cerebrală este reprezentat de apariția infarctelor și encefalopatiei ca rezultat al ocuziei vaselor mici de la acest nivel.

Afectarea cardiacă cuprinde defecte de valvă mitrală sau aortică, infarcte și disfuncții miocardice ca rezultat al trombozelor microvasculare. Într-o proporție de aproape 70% din cazuri se constată prezența disfuncțiilor renale. Alte manifestări trombotice pot cauza ocluzii vasculare retiniene, uterine, ovariene, infarcte la nivelul măduvei osoase și neuropatie periferică.

Diagnosticul de laborator este reprezentat de prezența trombocitopeniei severe în peste 60% din cazuri. Într-o treime din cazuri sunt prezente semne de hemoliză cu manifestări ale CID și prezența de schistocite în tabloul sangvin periferic (37). La acestea se adaugă confirmarea de laborator a prezenței anticorpilor antifosfolipidici (lupici anticoagulanți și/sau anticorpii anticardiolipină), precum și a anticorpilor anti β_2 -GP-1. În sfârșit, se impune confirmarea histopatologică a ocluziilor vaselor mici în cel puțin un organ sau țesut.

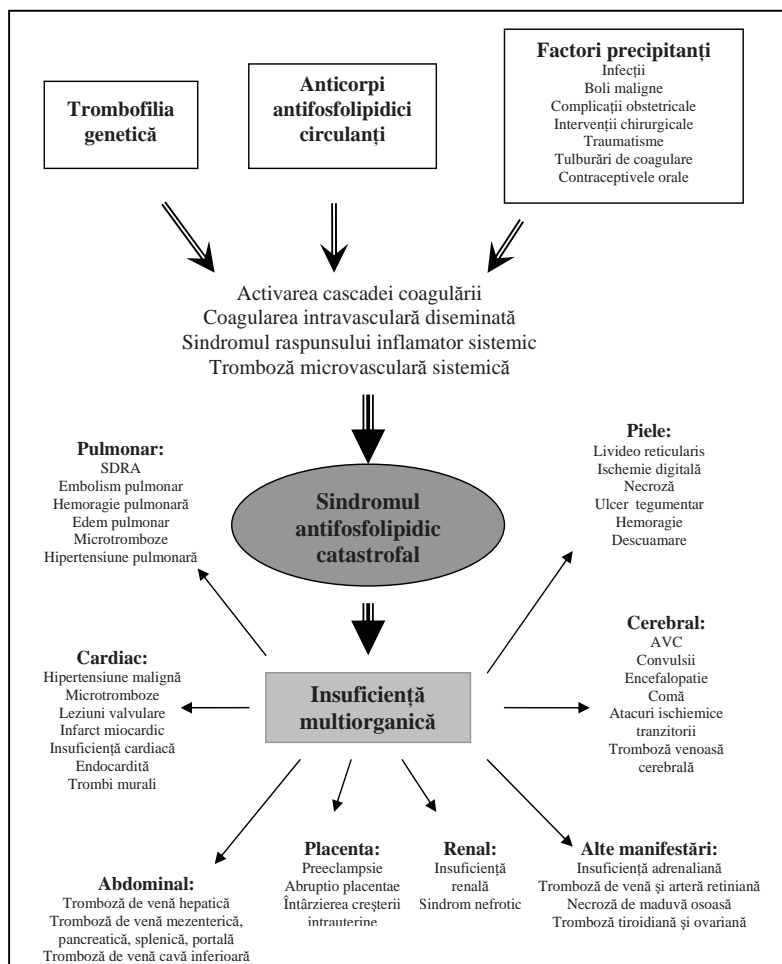


Fig. 1. Mecanismele patogenetice ale sindromului Asherson

Diagnosticul diferential

Diagnosticul diferential este obligatoriu în prezența trombozei și a disfuncției multiorganice, care includ alte sindroame microangiopatice cu manifestări asemănătoare: microangiopatia trombotică, anemia hemolitică, trombocitopenia și implicarea sistemului nervos central și renal. Aceste stări includ: purpura trombotică trombocitopenică, trombocitopenia indusă de heparină, sindromul hemolitic uremic, CID și sindromul HELLP [38, 39, 40].

În cazul purperei trombotice trombocitopenice au fost identificați autoanticorpi IgG ce recunosc o enzimă proteolitică (metaloprotează) implicată în metabolismul factorului von Willebrand, precum și un consum exagerat al plachetelor și apariția schistocitelor în frotiul periferic. În trombocitopenia indusă heparinică intră în discuție cazurile puse pe heparină înaintea instalării simptomelor catastrofale și la care se recomandă studiul agregării plachetare și identificarea cu ajutorul testelor ELISA a complexelor heparină-factor plachetar IV [41].

În stabilirea diagnosticului de CID se impune evaluarea de laborator a produșilor de degradare a fibrinei.

Diagnosticul diferențial ar trebui să includă: endocardita marantică complicată cu multiple evenimente embolice, crioglobulinemia, vasculită și multipli emboli colesterolici.

Evoluție și prognostic

SAPC este frecvent acompaniat de complicații nontrombotice, cum ar fi sepsisul, care afectează în mod direct prognosticul.

Subclasificarea cazurilor cu SAPC bazată pe factori prognostici de risc, cum sunt sepsisul, sângerarea și alte boli autoimune, este crucială în determinarea prognosticului real. Prognosticul sumbru în cazul pacienților cu SAPC poate fi influențat de vârsta înaintată, hipotermie, nivelul scăzut de proteină C, nivelurile crescute de troponine cardiace, terapia intensivă prelungită, SDRA, insuficiența multiplă de organ și/sau scorurile APACHE II.

Recurența SAPC este rară și pacienții au, în general, o evoluție stabilă cu continuarea anticoagulării. Rata cea mai mare de supraviețuire (70%) a fost obținută prin terapia anticoagulantă, administrarea de corticosteroizi și a schimbului plasmatic sau a gamaglobulinelor administrate intravenos. Când există o suspiciune clinică ridicată de SAPC, este esențială începerea tratamentului cât mai repede posibil.

O condiție amenințătoare de viață trebuie considerată atunci când este implicat un organ vital (creier, inimă, plămân, rinichi, suprarenale) și se dezvoltă insuficiență de organ. Înlocuirea cu plasmă proaspătă congelată este indicată în mod special dacă apar aspecte de anemie hemolitică microangiopatică. În aditie la acest tratament, măsurile de terapie intensivă joacă un rol esențial în supraviețuirea pacienților cu SAPC.

La pacientele în perioada obstetricală pot fi observate unele caracteristici specifice, ce includ sindromul HELLP, tromboze placentare și a venelor pelviene, precum și microangiopatia trombotică miometrială. Supravegherea SAPC pe parcursul sarcinii depinde de maturarea fetală și de prezența oricăror manifestări microangiopatice.

Mortalitatea

Cauzele de deces și factorii de prognostic au fost preluați din registrul internațional („CAPS registry”), februarie 2005-Forumul European asupra anticorpilor antifosfolipidici.

Chiar dacă pacienții cu SAPC reprezintă 1% din totalul pacienților cu SAP și cu toată terapia intensivă aplicată, rata mortalității se menține ridicată, în jur de 50% [42]. Cauzele cele mai frecvente de deces sunt reprezentate de: implicarea cerebrală (AVC, hemoragia cerebrală, encefalopatie), implicarea cardiacă (insuficiența cardiacă, aritmii) și infecțiile [43]. Alte cauze de deces sunt reprezentate de: insuficiența multiorganică, implicarea pulmonară (SDRA, embolismul pulmonar, hemoragia pulmonară), implicarea abdominală (insuficiența hepatică, abdomenul acut).

Elementul esențial al examenului histopatologic este reprezentat de prezența trombozei în 89% din cazuri. Aceasta este una din caracteristicile ce diferențiază SAP clasic de SAPC. În SAP clasic, ocluziile singulare venoase sau arteriale la nivelul vaselor medii sau mari domină tabloul histopatologic. Prezența lupusului eritematos sistemic și a titrului pozitiv de anticorpi antinucleari a fost corelată cu mortalitatea mai ridicată la cazurile cu SAPC. Rata mare de folosire a terapiei combinate cu anticoagulate, corticosteroizii, plasmafereza și/sau administrarea de imunoglobuline intravenos au redus mortalitatea cu 20%.

Tratament

Datorită incidenței scăzute a SAPC, nu există la ora actuală trialuri randomizate controlate care să evalueze eficiența tratamentului și, astfel, recomandările actuale de tratament sunt bazate pe serii de cazuri raportate și pe analiza Registrului Internațional asupra SAPC [44]. Managementul optim al SAPC trebuie să aibă trei scopuri clare: să trateze precoce și eficient orice factor declanșator, să prevină și să trateze evenimentele trombotice și să suprimă invazia excesivă de citokine.

Tratamentul poate fi divizat în trei categorii majore: terapia profilactică, terapia primară specifică și terapia secundară nespecifică.

A. Terapia profilactică

1. Tratamentul antibiotic energetic pentru orice infecție, oricât de banală ar fi aceasta, datorită ris-

cului crescut de bacteriemie/sepsis pe fundalul utilizării imunosupresivelor. Riscul și beneficiile anti-bioterapiei profilactice, în afara unei infecții suspectate sau dovedite, se impun a fi interpretate foarte atent. În absența neutropeniei, antibioticele nu sunt în mod normal recomandate. În prezența neutropeniei, decizia ar trebui individualizată, o antibioterapie nejustificată și abuzivă duce la dezvoltarea rezistenței și la diaree asociată cu *Clostridium difficile*.

2. La cazurile cu SAP la care urmează să se facă cea mai minoră procedură chirurgicală, se va institui în mod obligatoriu tratamentul anticoagulant pe cale parenterală.

3. Perioada puerperală trebuie acoperită adecvat pentru minim 6 săptămâni cu anticoagulante parenteral (de ex., heparină subcutanat).

4. Prevenirea oricărui factor declanșator ce ar include infecțiile: endometrita, plăgile de epiziotomie sau operația cezariană.

- Oprirea tratamentului anticoagulant pe parcursul travaliului.

- Menținerea unei anticoagulari adecvate la pacientele cu tromboze anterioare și în cazul prezenței anticorpilor antifosfolipidici.

- Decelarea trombofiliei genetice și detectarea aPL sunt importante pentru diagnosticul precoce și instituirea unui tratament anticoagulant adecvat la toate pacientele cu complicații obstetricale severe (sdr. HELLP, CID, sepsis). Heparina cu greutate moleculară mică trebuie administrată pe parcursul sarcinii și pentru cel puțin 6 săptămâni în postpartum.

- Puseul de lupus eritematos sistemic la cazurile cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi trebuie să fie tratat cu anticoagulante parenteral.

B. Terapia specifică primară

Această terapie specifică primară poate fi împărțită în trei categorii:

1. Terapia de primă linie, ce reprezintă baza fundamentală terapeutică cuprinde: administrarea de heparină (i.v.) și corticosteroizii. Heparina reprezintă elementul esențial în tratamentul cazurilor cu SAPC și are principalul rol de a inhiba formarea cheagurilor și liza celor existente. În plus, față de efectele anticoagulante, inhibă legarea aPL de țintele lor, previne activarea complementului și inhibă generarea trombinei [45,46]. În cazul pacientelor cu LA asociat cu SAPC este necesară monitorizarea heparinei prin folosirea testului de inhibiție cu factorul cromogenic Xa.

Timpul de trecere la administrarea de anticoagulante orale pe termen lung este dependent de severitatea clinică a SAPC. Un INR de 3 ar trebui să fie suficient [47].

Corticosteroizii inhibă activarea NF-kB ca și răspunsul citokinic excesiv legat de SRIS via supresiei răspunsurilor imune umorale și mediate celular [48]. Factorul nuclear (NF-kB) este un mediator important în SRIS și sindromul de disfuncție multiplă de organ (SMDO) care sunt manifestări frecvente la cazurile ce SAPC.

2. Terapia de linia a II-a cuprinde administrarea de imunoglobuline intravenos și plasmă. Administrarea intravenoasă de imunoglobuline se face într-o doză zilnică de 0,4 mg/kg corp/zi pentru 4-5 zile și poate fi de real folos la pacienții cu trombocitopenie severă și poate scădea nivelul anticorpilor printr-un mecanism antiidiopatic [51,52].

Concomitent cu folosirea intravenoasă a gamaglobulinelor a fost raportată apariția trombozei când se administrează doze mari în ritm rapid, în special, la pacienții în vârstă care prezintă comorbidități, cum ar fi: diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și hipercolesterolemia. Atunci când anticoagularea trebuie întreruptă, ca în prezența sângerării, folosirea intravenoasă a imunoglobulinei trebuie făcută cu precauție și în plus se va evita administrarea produșilor cu osmolaritate ridicată.

Administrarea de plasmă poate înlătura aPL și β_2 -GP-1, citokinele (IL-1, IL-6), factorul de necroză tumorală (TNF α) și complementul [53]. Se recomandă administrarea de plasmă proaspătă, deoarece conține factori anticoagulanți naturali (antitrombina III, proteinele C și S), precum și factori de coagulare. Nivelurile de proteină C pot fi scăzute atât la cazurile cu SAPC, cât și la cele cu sepsis [54]. Proteina C activată are activitate antiinflamatorie, antitrombotică și profibrinolitice. Acțiunile antiinflamatorii includ: reducerea translocăției nucleare a NF-kB cu reducerea subsecventă a producției de citokine și expresiei moleculelor de adeziune la nivelul suprafețelor celulelor endoteliale și modularea câtorva gene în calea apoptozei endoteliale și inhibarea inducției apoptozei.

Acțiunile antitrombotice și profibrinolitice ale proteinei C activate includ: inactivarea factorilor de coagulare Va și VIIIa, reducerea inhibitorului activatorului de plasminogen.

3. Terapia de linia a III-a cuprinde administrarea unor compuși ale căror indicații, doze și răspunsuri terapeutice urmează să fie verificate în viitor. Din această categorie fac parte următoarele medicamente:

- Ciclofosfamida; nu are eficiență dovedită până la ora actuală. Teoretic eficiența sa ar consta în prevenirea rebound-ului de aPL ce apare după administrarea de plasmă.

- Rituximabul este un anticorp monoclonal anti-CD20, folosit cu succes la cazurile cu aPL pozitivi, cu trombocitopenie severă sau anemie hemolitică autoimună și la care s-a constatat o recuperare hematologică bună [56,57,58].

- Prostaciclinele reprezintă un inhibitor puternic al agregării plachetare, fiind și vasodilatator. Au un risc crescut de a induce apariția de trombembolism [59].

- Ancrod este un puternic fibrinolitic ce are capacitatea de a corecta deficiența de activator al plasminogenului [60].

- Defibrotidele reprezintă o sare de metal alcalin a unui derivat de ADN cu proprietăți anti-trombotice [61].

- Agenți fibrinolitici: streptokinază, urokinază, activatori tisulari ai plasminogenului. Toți aceștia pot fi utilizați în cazuri dificile, dar se pot asocia cu complicații hemoragice [62].

C. Terapia secundară nespecifică

1. În caz de insuficiență renală severă, se poate indica hemodializa.

2. În cazul insuficienței respiratorii, complicate cu SDR se indică ventilația mecanică

3. În prezența insuficienței circulatorii se impune administrarea medicației inotrope.

4. Datorită afectării renale, apare o hipertensiune arterială severă ce necesită adesea o terapie antihipertensivă agresivă.

5. Dacă este prezentă hipotensiunea arterială datorată depresiei miocardice în cazul SRIS, microangiopatiei vaselor mici cardiace ori infarctului hemoragic suprarenalian, este necesară administrarea continuă de steroizi.

Strategiile terapeutice în sarcină depind de evaluarea maturării pulmonare fetale și de prezența manifestărilor microangiopatie. Când maturarea pulmonară fetală se instalează (în general după 28 de săptămâni), se recomandă finalizarea sarcinii prin inducerea nașterii. Ședințele de plasmafereză sunt deosebit de indicate la pacientele cu sindrom HELLP instalat în cadrul SAPC. Medicamentele antihipertensive și anticonvulsivante sunt, de asemenea, indicate în cazurile cu preeclampsie și eclampsie.

Bibliografie selectivă

1. Asherson R.A., *The Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome*. J Reumatol, 1992;19:508-12.

2. Piette J.C., Cervera R., Levy R.A., *The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome – Asherson's syndrome*. Ann Med Interne (Paris), 2003;154:195-6.

3. Asherson R.A., *The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome*. Autoimmunity Reviews. 2006;6:64-67.

4. Asherson R.A., Cervera R., de Groot P.G., Erkan D. et al., *Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement classification criteria and treatment guidelines*. Lupus, 2003;12:530-4.

5. Wilson A.W., Gharavi E.A., Koite T. et al., *International consensus statement on preliminary classification criteria for antiphospholipid syndrome*. Report of an international workshop, Arth Rheum 1999;42:1309-11.

6. Cervera R., Piette J.C., Font J., Khamashata M.A. et al., *Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expressions in a cohort of 1000 patients*. Arthr Rheum, 2002;46:1019-27.

7. Cervera R., Balasch J., *The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome*. Lupus, 2004;13:683-7.

8. Cervera R., Font J., Gomez-Puerta J.A., Espinosa G. et al., *Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome*. Ann Rheum Dis 2005;64:1205-9.

9. Myakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al., *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome*. J Thromb Haemost, 2006;4:295-306.

10. Asherson R.A., *The Catastrophic Antiphospholipid (Asherson's) Syndrome in 2004 –a review*. Autoimmunity Reviews, 2005;4:48-54.
11. Gharari A.E., Pirangeli S.S., Harris E.N., *New developments in viral peptides and AP induction*. J Autoimmun, 2000;15:227-30.
12. Cervera R., Asherson R.A., *Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics*. Immunobiol, 2005;210:735-41.
13. Cate H., *Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis*. Crit Care Med, 2000;28:9-11.
14. Puerta-Gomez A.J., Cervera R., Espinosa G., Bucciarelli S., Font J., *Pregnancy and puerperium are high susceptibility periods for the development of catastrophic antiphospholipid syndrome*. Autoimmun Rew, 2006;6:85-88.
15. Carmona F., Lazaro I., Reverter J.C. et al., *Impaired factor XIIIa dependent activation of fibrinolysis in treated antiphospholipid syndrome gestations developing late pregnancy complications*. Am J. Obstet Gynecol, 2006;194:457-65.
16. Groot P.G., Horbach D.A., Derksen R.H., *Protein C and other cofactors involved in the binding of antiphospholipid antibodies: relation to the pathogenesis of thrombosis*. Lupus, 1996;5:488-93.
17. Brenner B., *Haemostatic changes in pregnancy*. Thromb Res, 2004;114:409-14.
18. Asherson R.A., *The catastrophic antiphospholipid syndrome 1998. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment*. Lupus, 1998 (Suppl. 2): S55-S62.
19. Makatsariya A., Asherson R.A., Bitsadze V., Baimuradova S., Akinshina S., *Catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome and genetic thrombophilic disorders in obstetrics*. Autoimmun Rev, 2006;6:89-93.
20. Poli D., Genisini G.I., *Antiphospholipid syndrome and venous thrombembolism: the role of inherited thrombophilia*. Ann Ital Med Intern, 2005;20:218-23.
21. Sanchez-Luceros A., Farias C.E., Ameral M.M., Kempfer A.C. et al., *Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women*. Thromb Haemost, 2004;92:1320-6.
22. Raschi E., Testoni C., Borghi M.O., *Endothelium activation in the antiphospholipid syndrome*. Biomed Pharma, 2003;7:282-6.
23. Golden B.D., Belmont H.M., *The role of microvasculopathy in the catastrophic antiphospholipid syndrome*. Arth Rheum, 1998;41:751-753.
24. Merrill T.J., Asherson R.A., *Catastrophic antiphospholipid syndrome*. Nat Clin Pract Rheumatol, 2006;2:81-9.
25. Pirangeli S.S., Girardi G., Vega-Ostertag M. et al., *Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody mediated thrombosis*. Arth Rheum, 2005;52:2120-4.
26. Merani P.L., Raschi E. et al., *Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestation of the syndrome*. J Autoimmun, 2000;15:237-40.
27. Triplett D.A., Asherson R.A., *Pathophysiology of the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS)*. Am J. Haematol, 2000;65:154-159.
28. Laurence J., Mitra D., Steiner M. et al., *Plasma from patients with idiopathic and human immunodeficiency virus-associated thrombotic thrombocytopenic purpura induces apoptosis in microvascular endothelial cells*. Blood, 1996;87:3245-54.
29. Nakamura N., Shidara Y., Kawaguchi N., Azuma C., *Lupus anticoagulant antibody induced apoptosis in umbilical vein endothelial cells: involvement of annexin V*. Biochem Biophys Res Commun, 1994;205:1488-93.
30. Mitra D., Kim J., Mallow C., Karsan A., Laurence J., *Role of caspases 1 and 3 and PCL-2-related molecules in endothelial cell apoptosis associated microangiopathies*. Am J. Haematol, 1998;59:279-87.
31. Nakamura N., Kuragaki C., Shidara Y., Yamayi K., Wada Y., *Antibody to annexin V has antiphospholipid and lupus anticoagulant properties*. Am J. Haematol, 1995;49:347-48.
32. Espinosa G., Bucciarelli S., Cervera R., Lazano M. et al., *Thrombotic microangiopathic hemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies*. Ann Rheum Dis, 2004;63:730-6.
33. Asherson Ra., Espinosa G., Cervera R. et al., *Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and hematological characteristics of 23 patients*. Ann RheumDis, 2005;64:943-6.
34. Branch D.W., Khamashta M.A., *Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies*. Obstet Gynecol, 2003;101:1333-44.

35. Fleming S.D., Egan R.E., Chai C. et al., *Antiphospholipid antibodies restore mesenteric ischemia perfusion-induced injury in complement receptor 2/ complement receptor 1 – deficient mice*. J. Immunol, 2005;173:7055-61.
36. Hart M.L., Keonzo K.A., Shaffer L.A., *Gastrointestinal ischemia reperfusion is lectin complement pathway dependent without involving C1q*. J. Immunol, 2005;174:6373-80.
37. Asherson R.A., Cervera R., Wells A.V., *Diffuse alveolar hemorrhage: a non-thrombotic antiphospholipid lung syndrome*. Semin Arthr Rheum, 2005;35:138-42.
38. Asherson R.A., Cervera R., Font J., *Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link?* Lupus, 1992;1:199-203.
39. Furlan M., Robles R., Glabusera M., Ramuzzi G. et al., *Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome*. N Engl. J. Med., 1998;339:1574-84.
40. Tsai H.M., Lian E.C.Y., *Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura*. N Engl. J. Med., 1998;339:1585-94.
41. Chong B.H., *Heparin-induced thrombocytopenia*. Br. J. Haematol, 1995;89:431-39
42. Bucciarelli S., Espinosa G., Cervera R. et al., *Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients*. Arthr Rheum, 2006;6:214-8.
43. Bucciarelli S., Cervera R., Espinosa G. et al., *Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors*. Autoimmun Rev, 2006;6:72-5.
44. Erkan D., *Therapeutic and prognostic considerations in catastrophic antiphospholipid syndrome*. Autoimmun Rev, 2006;6:98-103.
45. Franklin R.D., Kutteh W.H., *Effects of nonfractionated and low molecular weight heparin on antiphospholipid antibody binding in vitro*. Obstet Gynecol, 2003;101:455-62.
46. Brenner B., Hoffman R., Carp H. et al., *Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss*. J. Thromb Haemost, 2005;3:227-9.
47. Giradi G., Redecha P., Salmon J.E., *Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation*. Nat Med, 2004;10:1222-6.
48. Cristman J.W., Lancaster L.H., Blackwell T.S., *Nuclear factor KB: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy*. Intensive Care Med, 1998;24:1131-8.
49. Annane D., *Glucocorticoides in the treatment of severe sepsis and septic shock*. Curr opin Crit Care, 2005;11:449-53.
50. Dunayer-Geindre S., de Maerloose P., de Rochemanteix B. et al., *NF-KB is an essential intermediate in the activation of endothelial cells by anti- β 2-glycoprotein 1 antibodies*. Thromb Haemost, 2002;88:851-7.
51. Orbach H., Katz U., Sherer Y., Shoenfeld Y., *Intravenous immunoglobulin: adverse effect and safe administration*. Clin Rev. Allergy Immunol, 2005;29:173-84.
52. Erkan D., Asherson R.A., Cervera R., Peterson M., Font J., *Management of catastrophic antiphospholipid syndrome: plasma exchange or intravenous immunoglobulin*. Lupus, 2004;16:340-7.
53. Flamholtz R., Tran T., Grand G.I., Mauer A.M. et al., *Therapeutic plasma exchange for the acute management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: β 2-glycoprotein antibodies as a marker of response to therapy*. J. Clin Apher, 1999;144:171-6.
54. Uthman J., Shamseddine A., Taher A., *The role of therapeutic plasma exchange in catastrophic antiphospholipid syndrome*. Transfus Apher Sci, 2005;33:11-7.
55. Bernard G.R., Ely E.W., Wright T.J., *Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis*. Crit Care Med, 2001;29:2051-9.
56. Tommasins et al., *Short-term lack of efficacy of rituximab in a thrombocytopenic patient with primary antiphospholipid syndrome*. Thromb Res., 2004;114:652-6.
57. Ehnesmann S., Arkfeld D., Shinada S., Matyas S.K., *A novel therapeutic approach for catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) conventional therapy with anticoagulants and steroid were unsuccessful*. Scientific Abstracts 7th International Congress on SLE and Related Conditions, New York, May 2004, FR 10278:330.
58. Tenedions R., Erkan S., Lockshin M.D., *Rituximab in primary antiphospholipid syndrome*. Arthr Rheum, 2005;52:40-78.
59. Kane D., McSweeney F., Swan N., Bresnihan B., *Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome in primary systemic sclerosis*. J. Rheum, 1998;25:810-2.
60. Dosekum A.K., Pollak V.E., Glas-Greenwalt P. et al., *Ancrod in systemic lupus erythematosus with thrombosis: Clinical and fibrinolysis effects*. Arch Intern Med., 1984;144:37-42.

61. Burcogh-O'ral A., Erkan D., Asherson R.A., *Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) with defibrotide – a proposed vascular endothelial cell modulated*. J. Rheum, 2002;29:2006-11.

62. Veno S., Asherson R.A., Erkan D., *Catastrophic Antiphospholipid Syndrome*. J. Int. Care Med., 2006;21:144-59.

Rezumat

Sindromul antifosfolipidic catastrofal Asherson se dezvoltă rapid la persoanele pozitive pentru anticorpii antifosfolipidici, ca urmare a unui factor declanșator identificabil (infecție, traumatism, coagulare inadecvată, patologie obstetricală). Cel mai frecvent este întâlnit la persoanele cu sindrom antifosfolipidic primar sau *lupus eritematos sistemic* (LES) ori afecțiuni „lupus-like” (LLD).

Clinic, se manifestă prin tromboze ale vaselor mici, afectând diverse organe (inimă, creier, tract gastro-intestinal, rinichi, suprarenale). În 1/3 din cazuri apar ocluzii de vase mari, ca manifestări ale sindromului de răspuns inflamator sistemic (SRIS) sau sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA).

Cu toată terapia, precoce și intensivă, ce constă în administrarea de anticoagulante, corticoizi, antibiotice, imunoglobuline intravenos, plasmafereză, mortalitatea rămâne crescută, ridicându-se la aproximativ 50% din cazuri.

Summary

The syndrome of Asherson antiphospholipidic disorders is developing rapidly to the patients with positive antiphospholipidic antibodies, as a result of releaser factor like (infection, trauma, inadequate coagulation, obstetrical pathology). Most frequently are found at the persons with primary antiphospholipidic syndrome or *lupus erythematosus systemic* (LES), or affection “lupus like” (LLD).

Clinical pictures are manifest by thrombosis of small vessels, affected different organs (heart, brain, gastrointestinal tract, kidney, adrenal gland). In 1/3 of cases appear obstructions of big vessels, as a manifestation of this syndrome of systemic inflammatory response (SSIR) or syndrome of acute respiratory detretion (SARD).

With all therapy, precocious and intensive, which is consisting of administration of anticoagulants, corticoids, antibiotics, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis; the mortality remaining to be high, rises for about 50% of cases.

ELEVAȚIA PLANȘEI SINUSULUI MAXILAR (SM) PRIN ABORD CRESTAL CU INSTALAREA SIMULTANĂ A IMPLANTELOR DENTARE ENDOOSOASE

Valentin Topalo, dr. h. în medicină, prof.univ., **Fahim Atamni**, dr. în medicină,
postdoctorand, **Dumitru Sîrbu**, asist. univ., **Aureliu Gumeniuc**, asist. univ.,

Oleg Dobrovolschi, doctorand, **Ilie Suharschi**, medic rezident,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Național Științifico-Practic Medicină de Urgență

Odată cu descoperirea, în 1969, de către P. I. Bränemark [1] a fenomenului de osteointegrare a implantelor dentare din titan, implantologia orală a început să se dezvolte vertiginos, obținând succese remarcabile, și astăzi a devenit o parte componentă indispensabilă a stomatologiei moderne. Destinația principală a implantologiei orale este de a contribui la reabilitarea cât mai aproape de fiziologic a persoanelor edentate.

Particularitățile anatomice ale sectoarelor posterioare ale maxilei (vecinătatea imediată a SM), os cu densitate mică (D3,D4), precum și micșorarea în volum a osului drept rezultat al pierderii dinților și pneumatizării (expansiunii) SM, în special în edentațiile învechite, provoacă mari dificultăți în restabilirea integrității arcadei dentare cu proteze fixe cu sprijin implantar [2]. Această problemă poate fi rezolvată prin grefarea planșeului SM pentru a obține un volum suficient de os. Accesul pentru grefare se poate realiza prin apofiza alveolară, numită sinus lift închis, intern sau transcristal, sau printr-o fereastră creată în peretele lateral, al SM numită sinus lift deschis sau sinus lift lateral.

Tatum H. a fost primul clinician care în 1977 a efectuat grefarea SM cu os autogen prin acces

crestal, publicând acest procedeu chirurgical tocmai în 1986 [3]. Accesul crestal, propus de H. Tatum, constă în fracturarea în „lemn verde” a corticalei planșeului SM prin „nealveola”, creată pentru instalarea implantului, și elevația fragmentelor de os la 2-3 mm. Înainte de a insera implantul în plaga osoasă, se introduc diverse materiale osteoplastice. Acest procedeu a fost modificat de unii autori [4, 5, 6]. La utilizarea lui o importanță majoră o are înălțimea osului rezidual, recomandată de unii autori [7,8] ca înălțimea minimală să fie de 3 mm, de alții [9] de 6 mm. Summers R. [10] consideră că pentru grefarea SM prin acces crestal și instalarea simultană a implantelor este necesar ca osul rezidual să aibă o înălțime nu mai mică de 5mm.

În ultimii ani în literatura de specialitate intens este discutată viabilitatea tehnicii propuse de R. Summers [4] prin condensarea osului rezidual și elevația planșeului SM cu osteotoame speciale. Levine R. și colab. [11] relatează că din 45 de implantate instalate conform acestei tehnici 5 (11,1 %) au fost pierdute în perioada osteointegrării, adică până a începe să funcționeze. Drouhet G. și Missika P. [12] au constatat 7 (6,5%) implantate pierdute din 108, care de asemenea au eșuat în perioada de integrare. La descoperirea implantelor (a doua etapă) autorii au depistat o resorbție osoasă în jurul coletului acestora în medie de 1,85 mm.

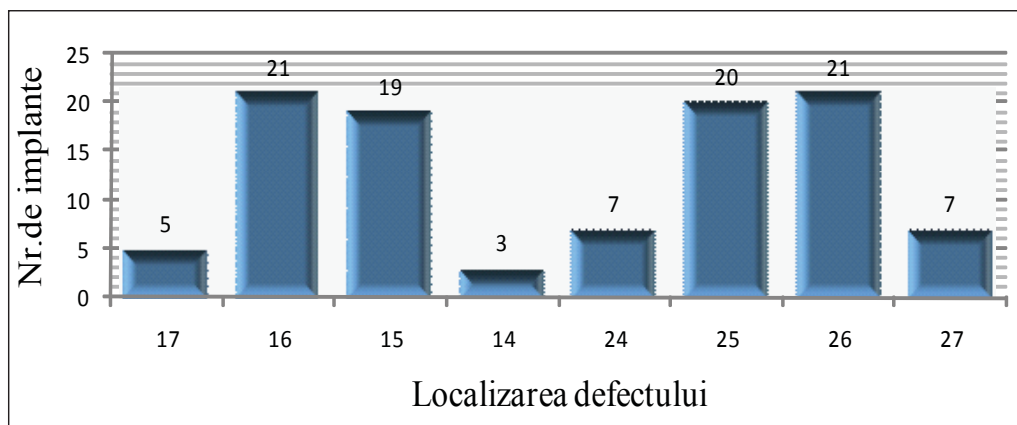
De menționat faptul că până la momentul actual toți autorii care practică grefarea SM cu diverse materiale osteoplastice prin abord crestal pun în evidență apofiza alveolară prin crearea lambourilor mucoperiostale, decolându-le de la osul subiacent.

Scopul studiului. Evaluarea osteointegrării implantelor dentare endoosoase instalate prin acces crestal concomitent cu elevația planșeului SM fără utilizarea materialelor osteoplastice și crearea lambourilor mucoperiostale.

Material și metode. În perioada septembrie 2005 – aprilie 2008 la 76 de pacienți (28 de bărbați și 47 de femei), cu vârsta între 21 – 67 de ani, la maxilă au fost instalate 103 implantate dentare endoosoase filetate (sistemul Alpha – Bio - 90, Adin - 10 și Miss - 3). 18 implantate (17,48%) au fost instalate prin metoda standard – crearea lambourilor mucoperiostale și augmentare de material aloplast sau compozit, celelalte - prin metoda Summers [4], modificată de autori. Implantatele, conform localizării, lungimii și diametrului, sunt prezentate în *diagramele 1, 2*. Înălțimea osului rezidual a fost determinată pe ortpantomogramă (OPG) cu ajutorul șublerului electronic. Lungimea implantelor era apreciată în funcție de osul rezidual cu condiția că ele vor penetra în SM nu mai mult de 3-4 mm. Au fost selectate implantate cu diametrul maximal posibil, care permitea lățimea apofizei alveolare. Implantate cu diametrul mai mic de 3,75 mm n-au fost utilizate. În majoritatea cazurilor (82,52%) inserarea implantelor a fost efectuată fără crearea lambourilor mucoperiostale - transgingival.

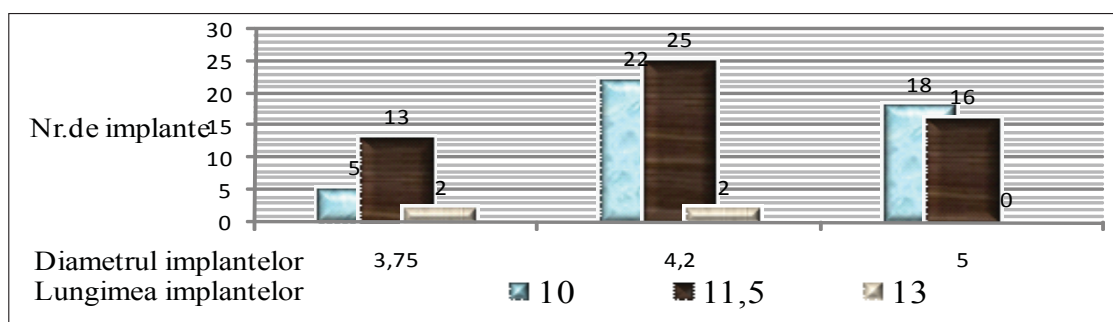
Repartizarea implantelor după localizare

Diagrama 1



Repartizarea implantelor după diametru și lungime

Diagrama 2



După aprecierea locului instalării implantelor cu freza triunghiulară conică (freza pilot) prin gingia fixă, era forat osul și determinată densitatea lui (clasificarea Lechholm and Zarb) [13]. În continuare locașul implantului era preparat cu frezele sistemului respectiv. În funcție de densitatea osului și de diametrul implantului preconizat forarea era finalizată cu o freză cu diametrul de 0,5 – 1,0 mm mai mic decât cel al implantului. Forarea era făcută la turații mici (600 - 800 rpm) până la apariția senzației de vibrație, ceea ce arăta că freza este în contact cu corticala fundului SM. Apoi cu osteotomul selectat cu diametrul mai mic decât diametrul implantului cu ajutorul ciocanului prin lovituri dozate era fracturat planșeul SM, fapt apreciat după atenuarea sunetului emis la ciocănire. Integritatea membranei sinusale era verificată prin procedeul Valsava. După umplerea spontană a neoalveolei cu sânge, intervenția era finalizată cu instalarea implantelor, luându-se în considerație rezistența întâlnită la înfiletarea lor. În toate cazurile era efectuată OPG de control. Peste 4-6 luni, înainte de a doua etapă chirurgicală și anual după protezare era repetată OPG, efectuată radiograma retroalveolară. La a doua etapă chirurgicală implantele (76) au fost descoperite cu mucotomul circular prin excizionarea cerculețului de gingie. După instalarea conformatoarelor de gingie, la 21 de implantate cu ajutorul aparatului „Periotest - Siemens” (Germania) a fost apreciată stabilitatea lor. Implantele erau considerate osteointegrate dacă în jurul lor nu era radiotransparență, fără semne de inflamație, iar valorile periotestului erau negative.

Rezultate și discuții. Din 103 implantate 42 (40,78%) au fost inserate la nivelul primilor molari, 39 (37,86%) la nivelul premolarilor secunzi, 12 (11,65%) la nivelul molarilor secunzi și 10 (9,71%) la nivelul primilor premolari. Osul rezidual a variat între 5 și 10 mm. Densitatea (D) osului rezidual în majoritatea cazurilor (98,65%) a fost D3, în 1,35% - D2. După inserarea implantelor, conform metodei descrise mai sus, miniplaga din gingie spontan se umplea cu chiag de sânge, care slugea ca substrat pentru epitelizarea defectului gingival, analogic ca după extracția dentară. Plaga complet se cicatriza la a 5 – 7 zi după operație. Edemul postoperator (comparativ cu metoda standard) era nesemnificativ și se aprecia numai în jurul miniplăgii gingivale, lipsind pe versantele apofizei alveolare. Sindromul algic postoperator de asemenea era nesemnificativ, fiind ușor suprimat cu analgezice și, ca regulă, dispărea a doua zi după operație, pe când în metoda standard el se menținea 3-4 zile. Aceasta se poate explica prin modificările metodei propuse de autori.

Lungimea segmentului implantului care a penetrat în sinus varia între 1 - 5 mm. În jurul lui postoperator se apreciau fragmente (eschile) de os de diferite dimensiuni. Peste 6-12 luni după punerea în funcție (protezare) a implantelor aceste fragmente erau consolidate între ele, iar spiarele implantelor din apropierea osului rezidual erau înglobate în os (*fig. 1A, 1B, 1C*).

Așadar, formarea osului nou în jurul implantului fără augmentare suplimentară de material osteoplastic a avut loc pe baza substratului constituit din fragmentele de os ale corticalei planșeului SM și chiagului sangvin situat în jurul segmentului implantului penetrat în SM. La a 4-6 lună după operație la creasta apofizei alveolare în jurul implantelor instalate fără lambou, radiologic nici într-un caz n-a fost determinată resorbție de os.

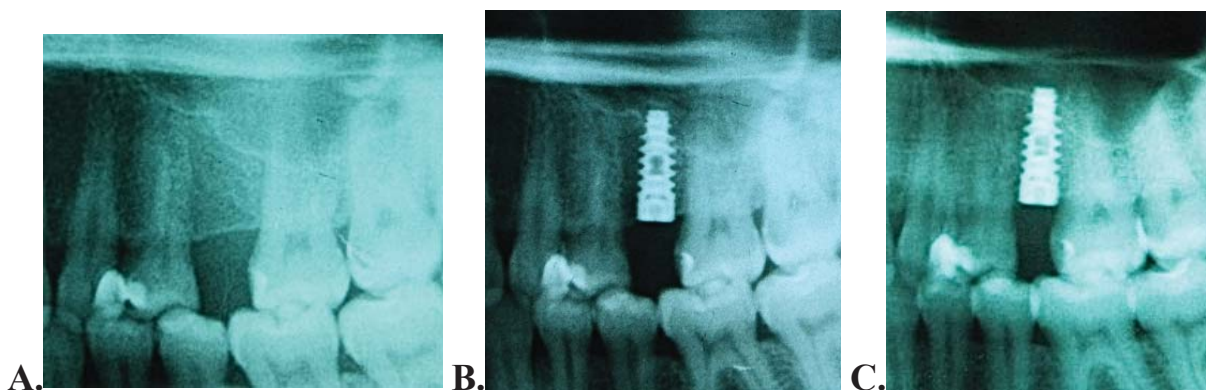


Fig.1. A) Radiografia anteoperatorie a pacientului X; B) radiografia imediat postoperatorie; C) radiografia postoperatorie după 6 luni

La pacienții la care implantele au fost instalate prin metoda standard (cu decolarea lambourilor) a fost determinată resorbție osoasă în jur de 1,6 mm. Despre acest fenomen relatează și alți autori. Drouhet G. și Missika P. au depistat o resorbție osoasă în jurul coletului implantelor în medie de 1,85 mm. [12]. În cazul elevației SM cu instalarea simultană a implantelor endoosoase prin abord crestal, după cum a fost menționat mai sus, o însemnătate primordială o are înălțimea osului rezidual, înălțimea minimală fiind apreciată de unii autori de la 3 până la 6 mm [7,8,9,10]. Deci resorbția osului în jurul coletului implantului se răsfrânge negativ asupra integrării lui. Se știe că la maxilă vascularizarea apofizei alveolare în 90 % are loc din periost și vasele sangvine extraosale [14]. Decolarea lambourilor mucoperiostale care este o parte componentă a metodei standard, duce la o dereglare severă a vascularizării ce inevitabil va influența resorbția corticalei. Prin aceasta poate fi explicată resorbția în cazul implantării cu decolarea lambourilor mucoperiostale. Despre aceasta confirmă lipsa resorbției la pacienții cărora implantele le-au fost instalate conform modificării propuse de noi, adică fără decolarea lambourilor mucoperiostale.

Valorile periotestului la toate implantele au fost negative și au variat între -7 și -2, ceea ce a confirmat osteointegrarea lor. Cele 76 de implantate, care au fost descoperite la a doua etapă chirurgicală, au devenit osteointegrate.

Concluzii

1. Instalarea implantelor dentare endoosoase prin metoda sinus lifting transcristal prin acces transgingival („flapless”- fără lambou mucoperiostal) este simplă și ușor suportată de pacient.
2. Prin metoda sus-descrișă poate fi evitată perforarea membranei SM, fiind posibilă instalarea implantelor cu lungime mai mare.
3. Formarea osului la fundul SM în jurul segmentului implantului, penetrat în sinus nu mai mult de 4 mm, are loc fără augmentare cu material osteoplastic, sub influența fragmentelor de os deplasate prin osteotomie și a cheagului sangvin.
4. Implantele instalate prin metoda menționată au o integrare perfectă, demonstrată clinic, radiologic și prin valorile periotestului.

Bibliografie selectivă

1. Bränemark P. I., Breine U., Adell R., Hanson B. O. et al., *Intra-osseous anchorage of dental protheses. Experimental studies.* Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., 1969 ; 3:81-100.
2. Balshi T., Wolfingger G., *Management of the posterior maxilla in the compromised patient: historical, current, and future perspectives.* J. Periodontology, 2003; 33: 67-81.
3. Tatum H., *Maxillary and sinus implant reconstructions.* Dent. Clin. North. Am., 1986; 30: 207-229.
4. Summers R.B., *A new concept in maxillary implant surgery. The osteotome technique.* Compend. Contin. Educ. Dent., 1994; 15: 152-160.
5. Toffler M., *Osteotome mediated sinus floor elevation: A clinical report.* Int. J. Oral Maxillofac. Implants., 2004; 19: 266-273.
6. Jason M. Yamada, Hyoung-Jin Parc., *Internal Sinus Manipulation (ISM) Procedure: A Tehnical Report.* Clinical Implant Dentistry and Related Research., 2007; 3: 128-135.

7. Deporter D., Todescan R., Caudry S., *Simplifying management of the posterior maxilla using short, porous-surfaced dental implants and simultaneous indirect sinus elevation*. Int. J. Periodontics Restorative Dent., 2000; 20: 476-485.
8. Rosen P.S., Summers R., Mellado J.R. et al., *The bone-aded osteotome sinus floor elevation technique: Multicenter retrospective report of consecutively treated patients*. Int. J. Oral Maxillofac. Implants., 1999; 14: 853-858.
9. Zitzmann N., Schaerer P., *Sinus elevation procedures in the resorbed posterior maxilla. Comparison of the crestal and lateral approaches*. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 1998; 85: 8-17.
10. Summers R.B., *The osteotome technique: part 3 – Less invasive methods of elevating the sinus floor*. Compendium, 1994; 15: 698, 700, 702-704 passim.
11. Levine R., Ganeles J., Jaffin R., Clem D. et al., *Multicenter Retrospective Analysis of Wide-Neck Dental Implants for Single Molar Replacement*. Int. J. Oral Maxillofac. Implants. 2007; 5: 736-742.
12. Drouhet G., Missika P., *Pose immédiate d'implant dans le maxillaire postérieur par élévation du plancher sous-sinusal par abord crestal*. Étude rétrospective sur 8 ans. Implant. Chirurgie-Prothèse, 2008; v.14, 1: 17-34.
13. Lekholm U., Zarb G. *Patient Selection and Preperation*. In Bränemark P. I. et al. In "Tissue integrated prostheses. Osseointegration in clinical dentistry", Chicago, Quintessence, 1985, p. 199-209.
14. Chanavaz M., *Anatomy and histophysiology of the periosteum: Classification of the periosteal blood supply to the adjacent bone with 8552 and gamma spectrometry*. J. Oral Implantol., 1995; 21 (3); 214-219.

Rezumat

A fost propusă metoda de elevație a planșeului SM prin abord crestal cu instalarea simultană a implantelor dentare endosoase. La 76 de pacienți au fost instalate 103 implante dentare endosoase filetate (sistemul Alpha-Bio, Adin, Miss). În 82,52% cazuri inserarea implantelor s-a efectuat transgingival, fără decolarea lambourilor mucoperiostale și augmentare cu material osteoplastic. S-a demonstrat că formarea osului la fundul SM în jurul segmentului implantului penetrat în sinus nu mai mult de 4 mm are loc fără augmentare cu material osteoplastic sub influența fragmentelor de os deplasate prin osteotomie și a cheagului sangvin. Complicații intra- și postoperatorii nu s-au determinat. Metoda propusă permite instalarea implantelor cu lungime mai mare, este simplă și ușor suportată de pacienți.

Summary

It was proposed a method of elevation of the maxillary sinus floor through chrestal approach with simultaneous insertion of endosseous dental implants. At 76 patients there were instaled 103 endosseos dental implants (systems Alpha-Bio, Adin, Miss). In 82,52% cases insertion of the implants was done through transgingival approach, without decolation of mucoperiostal flap and without augumentation with osteoplastic materials. It was proved that formation of the bone at maxillary sinus floor, around implant segment, which is pentrated into the sinus, no more than 4 mm, is formed with out augumentation under the influence of bone fragments dislocated through osteotomy and sanguin tromb. Intra- and postoperative complications were not determined. The method wich was proposed permits insertion of implants with more lentgh, it is simple and it is easy supported by the patients.

COMPLICAȚIILE HEMORAGICE DUPĂ INTERVENȚII CHIRURGICALE STOMATOLOGICE LA PACIENȚII CU MEDICAȚIE ANTITROMBOTICĂ

Oleg Zănoagă, doctorand, **Valentin Topală**, dr.h. în medicină, prof. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Național Științifico-Practic Medicină de Urgență

În ultimii ani numărul de persoane purtătoare de valve cardiace artificiale și proteze vasculare, cu stenocardie, infarct miocardic, dereglări de ritm cardiac este în creștere [1,3,4]. Acestor persoane li se prescrie tratament antitrombotic. În același timp, ele adeseori necesită o asanare a cavității bucale, inclusiv prin intervenții chirurgicale, care pot duce la complicații hemoragice, chiar până la sfârșit letal [3,4]. Pentru a preveni această complicație pacienților temporar li se anulează administrarea acestor preparate. Acest procedeu expune pacienții la un risc major de complicații tromboembolice, uneori letale.

Scopul studiului. Aprecierea riscului de apariție a hemoragiilor postextractionale dentare, determinarea eficacității metodelor hemostatice tradiționale și a condițiilor optime pentru extracția dentară la pacienții sub medicație antitrombotică.

Materiale și metode. În perioada aprilie 2007- martie 2008 la CNȘPMU pentru acordarea ajutorului medical s-au adresat în cabinetul stomatologic chirurgical 11 pacienți (5/b și 6/f) sub tratament antitrombotic, dintre care 7 cu hemoragie postextractională (HP), 1 cu hemoragie gingivală, 1 cu hemoragie după periosteotomie și 2 pacienți cu parodontită apicală cronică exacerbată. Vârsta varia între 42-76 de ani. Toți pacienții au fost spitalizați în secția de Chirurgie OMF. Metodele de examen clinic au fost următoarele: anamneza; examenul obiectiv locoregional exo - și endobucal cu aprecierea sursei și a tipului hemoragiei, stării gingiei marginale și a apofizei alveolare în regiunea dintelui extras; determinarea indicilor hemodinamici (Ps, TA). Metodele paraclinice de investigație: analiza sângelui de urgență cu aprecierea hematocritului, analiza generală a sângelui, analiza biochimică a sângelui, analiza generală a urinei, coagulograma (indicele de protrombină, timpul recalcificării active, timpul tromboplastinei parțial activate, timpul trombinic, fibrinogenul, testul cu etanol), radiografia panoramică, electrocardiograma.

Rezultate și discuții. Cauzele administrării antitromboticelor la pacienții care s-au adresat la CNȘPMU în perioada aprilie 2007- martie 2008 au fost următoarele: în 4 cazuri – intervenții chirurgicale la cord (protezări valvulare), în 6 – cardiopatiile ischemice (angină pectorală - 5, infarct miocardic - 1) și la 1 pacient – boala varicoasă. Concomitent cu patologia cardiovasculară, la pacienții cu medicație antitrombotică au fost înregistrate și alte maladii generale (în 7 cazuri -HTA, iar la 2 pacienți - hepatita virală). În urma anamnezei s-a constatat că timpul mediu de la apariția sângerării până la adresare la CNȘPMU a fost 32 de ore. În 3 cazuri pacienții s-au adresat repetat la medicul care a efectuat intervenția chirurgicală și a recurs la efectuarea hemostazei prin diverse metode (aplicarea suturilor, cristalelor de permanganat de caliu, diatermocoagularea țesuturilor sângerânde). Aceste metode locale de stopare a hemoragiei au fost inefective și au constituit o traumă suplimentară asupra țesuturilor. Sângerările au recidivat, ceea ce a constituit un motiv de îngrijorare pentru pacient, a contribuit la alterarea stării generale și la scăderea capacității de muncă. Toți pacienții s-au adresat între orele 18⁰⁰- 8⁰⁰, 4 bolnavi au fost transportați cu ambulanța. Hemoragiile primare au fost înregistrate în 5 cazuri, ceea ce vorbește despre alterarea hemostazei vasculo-trombocitare indusă de utilizarea antiagregantelor plachetare (Acidul acetilsalicilic). Terapia anticoagulantă nu a fost monitorizată la 2 pacienți.

La examenul clinic endobucal s-a constatat că la toți pacienții sursa sângerării a fost din țesuturile moi. Hemoragia capilară a fost înregistrată în 7 cazuri, iar cea arterială – la 2 pacienți.

La pacienții cu HP măsurile hemostatice locale efectuate la internare prin aplicarea suturilor au contribuit la oprirea temporară a hemoragiei, iar recidivele au fost rezolvate prin tamponament compresiv supraalveolar cu sol. Acid aminocaproic 5% și sol. Contrical. Efectul antifibrinolitik al acestor preparate este datorat inhibării activatorului plasminogenului (fibrinolizinei). Fiind aplicate local, ele se depun pe fibrină și o protejează de acțiunea fibrinolitică a plamei, păstrând, astfel, trombul [1].

Un interes deosebit prezintă următorul caz clinic. Pe data 18.08.2007, ora 19⁴⁰ la CNȘPMU s-a adresat de sine stătător pacientul R.V. în vârstă de 67 de ani, sex masculin, cu următoarele acuze: prezența hemoragiei din alveola dintelui extras, cefalee, slăbiciuni generale.

Din anamneză – dintele 34 a fost extras cu 4 ore până la adresare. După extracție, a fost aplicat tamponament compresiv supraalveolar și pacientul a plecat la domiciliu. Deși a fost aplicat pansamentul compresiv, hemoragia continua. Pacientul a fost nevoit să se adreseze la CNȘPMU pentru acordarea ajutorului medical. Cantitatea de sânge pierdut (după părerea pacientului) – 400ml.

Din 1996 suferă de boală hipertensivă. Se află la evidență la medicul de familie. În aprilie 2007 a suportat infarct miocardic, după care primește Trombostop (câte 2 mg/zi).

Examenul obiectiv: fața simetrică, pielea feței de culoare roz-pală. Nodulii limfatici regionali nu se palpează. Gura se deschide liber. La examenul endobucal se constată că cavitatea bucală este plină de salivă amestecată cu sânge, că în alveola dintelui 34 s-a format un cheag neretractat și sângerarea continuă din țesuturile moi. Gingia marginală la nivelul d.34 lezată neînsemnat. Palparea ambelor versante ale apofizei alveolare a d.34 doloasă. La examenul ortopantomografic resturi radiculare, gra-

nuloame nu au fost depistate. Determinarea indicilor hemodinamici: TA = 160/80mmHg, pulsul = 80 b/min. Pacientul a fost consultat de către medicul internist. Rezultatele analizelor paraclinice efectuate de urgență: Hb=146g/l; Erit= $4,5 \times 10^{12}$ /l; Ht= 0,39; Leuc.= $7,2 \times 10^9$ /l. Timpul de coagulare >10 min.

În baza examenului clinic și paraclinic a fost stabilit diagnosticul: hemoragie postextractională din alveola dintelui 34. Hipertensiune arterială.

Bolnavul a fost internat în mod urgent în secția chirurgie OMF cu starea generală de gravitate medie. Medicația anticoagulantă (Trombostop) a fost anulată. În urma tratamentului local (revizia alveolei și aplicarea a 2 suturi) și general (antiinflamator, analgezic, desensibilizant, antihipertensiv, vasoprotector) hemoragia s-a stopat.

Pe 19.08.07, ora 8³⁰ hemoragia a reapărut. Au fost întreprinse următoarele metode de hemostază: aplicarea topică a cristalelor permanganatului de K, tamponament intraalveolar, aplicarea repetată a suturilor. Hemoragia nu a fost stopată. TA = 130/80mmHg, pulsul = 100 b/min. Pacientul este transferat în secția de reanimare cu starea generală medio-gravă, unde în urma tratamentului medicamentos intensiv hemoragia s-a stopat. Pe 20.08.07 pacientul este transferat în secția chirurgie OMF cu starea generală de gravitate medie. Pe 23.08.07 se externează cu starea generală satisfăcătoare.

Rezultatele analizelor paraclinice în dinamică: Analiza generală a sângelui (19.08.07): Hb=141g/l; Er.= $4,3 \times 10^{12}$ /l; Ht=0,41; Lc.= $5,5 \times 10^9$ /l; N.=8%; S.=76%; Lf.=6%; Mn.=10%; VSH=15 mm/h. Analiza generală a sângelui (20.08.07.): Hb=108g/l; Er.= $3,5 \times 10^{12}$ /l; Ht=0,33; Lc.= $5,5 \times 10^9$ /l; N.=8%; S.=76%; Lf.=6%; Mn.=10%; VSH=15 mm/h.

Indicii coagulogrammei (19.08.07): indicele de protrombină=23% (norma=90-105%); fibrinogen = 4,6g/l (norma 2-4g/l); testul cu etanol „negativ”; testul cu protamin-sulfat negativ; timpul de coagulare= 4^{30} - 5^{00} . Indicii coagulogrammei (20.08.07): indicele de protrombină=60%; fibrinogen = 2,6g/l; testul cu protamin-sulfat negativ; timpul de coagulare= 4^{10} - 4^{40} .

Analizând datele paraclinice, putem concluziona că micșorarea conținutului de hemoglobină și a numărului de eritrocite indică prezența la pacient a anemiei posthemoragice de gradul I. Micșorarea indicelui protrombinic și creșterea timpului de coagulare este determinată de o supradozare cu anticoagulante indirecte (Trombostop). La pacienții sub tratament anticoagulant indicele de protrombină se apreciază la interval de 2-3 săptămâni. Viteza de coagulare se dereglează doar la micșorarea concentrației protrombinei mai jos de 40% [1]. Utilizarea necontrolată a Trombostopului a determinat apariția hemoragiei postextractionale, iar indicele protrombinic scăzut (23%) și creșterea timpului de coagulare (>10¹) a demonstrat aceasta. În acest caz clinic hemoragia a fost declanșată și de o criză hipertensivă (TA = 160/80mmHg). Măsurile hemostatice locale efectuate la pacient (aplicarea topică a cristalelor permanganatului de K, tamponament intraalveolar, aplicarea suturilor) au fost inefective, ceea ce a contribuit la alterarea stării generale și la transferarea pacientului în secția de reanimare pentru efectuarea unui tratament medicamentos intensiv.

Cazul clinic descris demonstrează gravitatea extremă a hemoragiilor la pacienții sub tratament anticoagulant, ineficacitatea măsurilor hemostatice locale efectuate, iar prin anularea medicației anticoagulante expunem pacientul la complicații tromboembolice, cu pronostic vital. Folosirea cristalelor permanganatului de caliu sau diatermocoagularea țesuturilor ce sângerează trebuie considerată nocivă, întrucât, chiar dacă momentan oprește sângerarea, prin leziunile necrotice consecutive, favorizează apariția infecțiilor și chiar reparația hemoragiei. Aplicarea suturilor la pacienții sub medicație anticoagulantă este inefectivă și provoacă o traumă suplimentară asupra țesuturilor, ceea ce duce la agravarea microcirculației locale. Aceasta din urmă cauzează hipoxia țesuturilor ce are drept consecință necroza țesuturilor moi prinse în nod, iar la înlăturarea suturilor crește riscul reparației hemoragiei.

Rezumând cele expuse, trebuie să accentuăm faptul că în acest caz clinic HP a fost determinată de o supradozare cu anticoagulante indirecte, măsurile hemostatice locale efectuate au fost inefective, ceea ce a dus la alterarea stării generale, pacientul fiind transferat în secția de reanimare pentru efectuarea unui tratament medicamentos intensiv. Anularea medicației anticoagulante a expus pacientul la complicații tromboembolice, cu pronostic vital.

Din cele menționate putem conchide că pentru a evita apariția HP la pacienții sub medicație

antitrombotică se recomandă ca extracția dentară, atunci când nu constituie o urgență terapeutică, să fie un act chirurgical planificat, efectuându-se în condițiile cunoașterii cât mai amănunțite a terenului pacientului.

Pacienții cu datele anamnezei suspecte la dereglarea hemostazei necesită o investigație detaliată. Preoperator se va determina timpul de sângerare, numărul de trombocite, timpul de coagulare, coagulograma. În caz de devieri ale indicilor hemostatici de la limitele normei se va solicita consultația terapeutului, cardiologului sau a hematologului atât pentru diagnosticarea afecțiunii cauzale, cât și pentru stabilirea unei conduite terapeutice generale cât mai judicioase.

Extracția dentară, ca orice altă intervenție chirurgicală, trebuie executată cu o tehnică cât mai perfectă, evitându-se manoperele brutale și traumatizarea țesuturilor.

Concluzii

1. Pacienții sub medicație antitrombotică prezintă un risc crescut la hemoragie cu ocazia extracțiilor dentare sau a altor intervenții chirurgicale.

2. Pacienții sub medicație antitrombotică necesită o pregătire preextractională corespunzătoare, cerându-se colaborarea cu terapeutul, cardiologul sau cu hematologul.

3. Aplicarea metodelor tradiționale de hemostază la pacienții sub medicație antitrombotică nu este efectivă, iar aplicarea locală a tamponamentului îmbibat cu sol. Acid aminocaproic 5% și sol. Contrical a demonstrat rezultate satisfăcătoare.

Bibliografie selectivă

1. Cojocaru V., *Dereglări hemostazice în stări patologice critice*, Chișinău, 2006, p.34,155.
2. Garibaldi J., *Dentoalveolar Surgery Sequelae Compendium*, 1998,19(4):407.
3. Бернадский Ю.И., *Гнойная челюстно-лицевая хирургия*, Киев,1983, стр.88– 89.
4. Момот А.П., *Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики*, Санкт-Петербург, 2006, стр.101– 103.

Rezumat

În perioada aprilie 2007- martie 2008 la Centrul Național Științifico-Practic Medicină de Urgență (CNȘPMU) s-au adresat 11 pacienți, care concomitent se aflau sub medicație antitrombotică. La pacienții cu hemoragii postextractionale aplicarea suturilor a contribuit la oprirea temporară a hemoragiei, ea fiind ulterior rezolvată prin tamponament compresiv supraalveolar cu sol. Acid aminocaproic 5% și sol. Contrical. La un pacient măsurile hemostatice au fost inefective, el fiind transferat în secția de reanimare pentru administrarea unui tratament medicamentos intensiv. Ținând cont de efectul prelungit al anticoagulantelor indirecte (48 – 72 de ore) și de riscului mare de supradozare, aceste persoane sunt expuse pericolului unor hemoragii abundente, care pot pune în pericol viața lor. Pentru acești bolnavi se va stabili momentul operator în consult cu medicul de specialitate (terapeut, cardiolog, hematolog) în funcție de constantele de laborator.

Summary

At the National Practico-Scientific Center of Urgent Medicine during april 2007 - march 2008, 11 patients who are concomitantly administered antithrombotic medication have been addressed. The suture application in patients with postextractional hemorrhages in the temporary hemorrhage stopping has been contributed. It subsequently solved by compressive supraalveolar plugging with 5% aminocaproic acid and Contrical solution. In a patient the hemostatic measures were ineffective, being transferred in the Reanimation Department for intensive medical treatment. Due to prolonged effect of indirect anticoagulants (48-72 h) and overdosage risk, these patients are exposed to abundant hemorrhage danger, which are for dangerous for life. The operatory movement will be established according to specialist advice (therapist, cardiologist, haematologist) depending of laboratory findings.

UNELE ASPECTE ALE ȘUNTURILOR EXTRAANATOMICE ÎN CHIRURGIA VASCULARĂ CONTEMPORANĂ

C. Delogramatic¹, magistru, **B. Topor**¹, dr.h. în medicină, prof. univ., **V. Gheorghita**¹, dr. în medicină, conf. univ., **A. Castraveț**², medic chirurg vascular, USMF „Nicolae Testemițanu”¹, Spitalul Clinic Republican²

By-passurile de ocolire sau extraanatomice reprezintă o metodă alternativă pentru intervențiile chirurgicale clasice pe aortă și arterele magistrale. Termenul *extraanatomic* este folosit pentru a descrie protezele plasate în poziții anatomice substanțial diferite față de arterele pe care le șuntează.^[5] Acest termen rămâne un subiect de dezbatere în chirurgia vasculară, fiind considerat un termen inexact, din motivul că majoritatea intervențiilor vasculare pot fi considerate extraanatomice. Oricum, acest termen este de rutină în cercurile chirurgilor vasculari din toată lumea.^[3]

Chirurgia vasculară la moment dispune de mai multe metode de șuntări extraanatomice: axilofemorale, toracofemorale, femurofemorale, obturatorii etc. Până în prezent nu sunt stabilite cu precizie indicațiile pentru intervenție, tehnica de aplicare a șuntului și de selectare a pacienților. By-passurile extraanatomice sunt folosite pentru ocolirea regiunilor cu proteze infectate și procese supurative. Aceste metode joacă, de asemenea, un rol important în revascularizarea arterială la pacienții cu patologie cardiopulmonară avansată și în gerontologie.^[2,3,5,7]

Multe traumatisme prin armă de foc, plăgi zdrobite și infectate etc., cu leziuni vasculare și traumatologice sunt asociate cu devitalizări masive de țesuturi, care după debridare lasă defecte mari de țesuturi moi. În asemenea cazuri este înalt riscul hemoragiilor erozive din zona reparărilor vasculare. Nu este preferabil de efectuat intervenții pe vase în adâncimea acestor leziuni masive, deoarece unele vor necesita debridarea repetată a țesuturilor devitalizate și infectate. Aceste debridări pot expune riscului grefele vasculare situate în adâncimea plăgii. În așa cazuri sunt indicate ligaturarea în plagă a vaselor lezate și efectuarea unui by-pass de ocolire a regiunii plăgii, cu acces arterial pentru anastomoză proximală mai sus de plagă, sau o arteră magistrală din alt bazin, și acces pentru cea distală mai jos de plagă, formând canal pentru grefă prin mușchi și țesut subcutanat. Se folosește ca grefă vena saphena magna de la membrul inferior sănătos. Așa tactică impune ligaturarea venelor lezate în plagă. Faptul că by-passul de ocolire se află în afara regiunii devitalizate permite debridarea mai adecvată a țesuturilor devitalizate, mobilizarea mai bună a mușchilor și țesutului subcutanat pentru a acoperi defectul de țesuturi moi format. Dacă există astfel de opțiuni, mușchii adiacenți viabili se detașează de la origine sau inserție cu pedicul vascularizat intact și țesut subcutanat sau fascie pentru acoperirea defectului de țesuturi moi.^[4]

Istoric. Primul by-pass extraanatomic a fost efectuat și descris de către Freeman și Leeds în 1952. Ei au folosit ca piesă artera femurală superficială endarterectomizată pentru aplicarea unui șunt de ocolire femurofemural. În 1962 Vetto publică primul articol de proporții, în care descrie rezultatele folosirii unui by-pass femurofemural cu alloproteză, asemănător tehnicii utilizate în prezent. Primul by-pass axilofemural a fost descris simultan de Blaisdell, Hall și Louw în 1963. Blaisdell, în particular, a continuat să scrie despre aplicarea acestui tip de șunt în cazuri de infecții, abdomen acut și de risc operator crescut. Stevenson și colab. în 1956 efectuează primul by-pass toracofemural. Astfel, fiecare din aceste proceduri mai mult de jumătate de secol rămân în arsenalul chirurgiei vasculare.^[1,5,6]

Materiale și metode. Pe parcursul anilor 1987-2007 s-au efectuat 27 de by-passuri de ocolire. Indicații pentru by-passuri extraanatomice a fost ischemia critică a membrului inferior, asociată cu patologia cardiovasculară și pulmonară avansată la 14 pacienți. Acestor pacienți li s-au efectuat by-passuri cross-over femurofemorale sau iliofemorale în 13 cazuri, iar într-un caz – by-pass axilofemural. În alt grup by-passuri de ocolire s-au aplicat la pacienții cu procese supurative, dintre care 6 cross-overuri femuro- sau iliofemorale și un șunt axilofemural. La pacienții cu traumatisme vasculare asociate cu distrugerii importante și infectare a țesuturilor adiacente au fost efectuate următoarele

by-passuri de ocolire: 2 cross-overuri în cazul lezării axului iliofemural (la un pacient – by-pass iliofemural – de la treimea inferioară a a. iliace externe la a. superficială a membrului lezat și la un pacient – by-passuri femurofemorale – de la a. femurală comună contralaterală la a. femurală comună a membrului lezat); două by-passuri femuropoplitee în cazul lezării a. femurale superficiale, canalele fiind formate prin țesutul celulo-adipos subcutan (unul pe partea antero-medială și altul pe partea postero-medială a coapsei) și două by-passuri brahiobrahiale suprafasciale (unul pe partea anterioară, altul pe partea postero-medială a brațului).

Rezultate și concluzii. Rezultatele obținute vor depinde, în mare măsură, de patența patului vascular periferic, lucru demonstrat și de rezultatele studiului nostru. La pacienții cu ischemie critică pe fundalul aterosclerozei obliterante, cu patologie cardiovasculară și pulmonară avansată sau cu procese supurative, se presupunea o posibilă afectare cronică a patului periferic, astfel, rezultatele fiind nu cele mai bune. Ambele by-passuri axilofemorale s-au trombozat în primele două luni. În cazul cross-overurilor ilio- și femurofemorale 4 s-au trombozat în perioada postoperatorie precoce. Dintre care în 3 cazuri a fost nevoie de amputații în mod urgent. La 2 pacienți șunturile s-au trombozat până la 6 luni, iar la alții 2 până la un an. Celelalte 10 cross-overuri au rămas funcționale mai mult de un an. La pacienții cu traumatisme vasculare care prezentau un pat vascular periferic permeabil, pe toată perioada de observație (de la 1 până la 8 ani) toate by-passurile erau permeabile.

Șunturile extraanatomice prezintă o alternativă revascularizărilor clasice la anumite grupuri de pacienți. Aceste proceduri sunt indicate, în special, la pacienții cu procese supurative, pentru ocolirea zonei afectate.

Un alt grup sunt pacienții cu patologie cardiovasculară și pulmonară avansată. Astfel, by-passurile axilofemorale și femurofemorale, fără îndoială, sunt mai puțin traumatice decât cele aortofemorale la acești pacienți, însă aceste proceduri sunt asociate cu un rezultat mai puțin satisfăcător din punctele de vedere hemodinamic și al patenței, indicațiile fiind pentru pacienții arteriopati de a salva membrul aflat într-o ischemie critică, dar nu pentru a trata o claudicație intermitentă. La pacienții cu traumatisme vasculare asociate cu distrucții tisulare adiacente extinse și plăgi cu contaminare bacteriană by-passurile extraanatomice reprezintă indicații optime. Și, cu siguranță, aceste proceduri trebuie să le aibă la îndemână toți chirurgii vasculari.

Bibliografie selectivă

1. Freeman Ne., Leeds Fh., *Operations on large arteries*. Calif Med, 77:229-233, 1952.
2. Haimovici's, *Vascular Surgery*. 5th ed. Enrico Ascher. Massachusetts USA. 2004, p. 421-446 (187).
3. Liapis D., Balzer K., Beneditti-Valentini F., Fernandes e Fernandes J., *Vascular Surgery*, 2007.
4. Peck Ma., Rasmussen Te., *Management of blunt peripheral arterial injury*. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*, 2006 Jun; 18 (2): 159-73. (169).
5. Rutherford R., *Vascular Surgery* 80: 1137-1153, 2005.
6. Vetto Rm., *The tretment of unilateral iliac artery obstruction with a trans-abdominal, subcutaneous, femuro-femural graft*. *Surgery* 52:342-345, 1962.
7. Белов Ю.В., *Руководство по сосудистой хирургии с атласом оперативной техники*. М., 2000, с.381-397 (20).

Rezumat

Chirurgia vasculară la moment dispune de mai multe metode de șuntări extraanatomice: axilofemorale, toracofemorale, femurofemorale, obturatorii etc. Până în prezent nu sunt stabilite cu precizie indicațiile pentru intervenție, tehnica de aplicare a șuntului și de selectare a pacienților. Studiul de față are ca scop elucidarea acestor probleme, folosind rezultatele unui eșantion de 27 de pacienți cu by-passuri extraanatomice, operați în perioada 1987-2007. Astfel, rezultatele obținute demonstrează eficacitatea acestor șunturi de ocolire în cazul pacienților cu procese supurative, patologie cardiovasculară și pulmonară avansată și în cazul traumatismelor vasculare asociate cu distrugerii importante și infecție a țesuturilor adiacente.

Summary

At this moment the vascular surgery has more procedures of extraanatomic by-passes: axilo-femoral, thoraco-femoral, femoro-femoral, obturatorius etc. The indications for surgical intervention, the technique of by-pass application and selection of the patients are not in present established exactly. This study purpose to

elucidate these problems using analyses of the results of a sample composed from 27 patients with extraanatomic by-passes operated in period from 1987 to 2007. Thus, the obtained results demonstrate the efficiency of these devious by-passes in case of patients with supurative processes, advanced cardio-vascular and pulmonar pathology and in cases of vascular trauma associated with important distruction and infectation of addiacent tissues.

PROBLEMA DE CAUZALITATE ÎN MEDICINĂ

Gheorghe Baciu, prof. univ., dr.h.în medicină, **Andrei Pădure**, dr. în medicină, conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul de Medicină Legală al MS

Potrivit Codului de Procedură Penală (art.142) și Legii cu privire la expertiza judiciară, constatările tehnico-științifice și medico-legale (art.1²), expertiza este dispusă de către organul de urmărire penală și instanța de judecată, atunci când „...pentru constatarea circumstanțelor ce pot avea importanță probatorie pentru cauza penală sunt necesare cunoștințe speciale în domeniul științei, tehnicii, artei sau meșteșugului”. Scopul principal al expertizei medico-legale constă în analiza informațiilor cu caracter medico-biologic și în prezentarea lor într-o formă accesibilă pentru organul de urmărire penală, expertiza fiind adaptată necesităților dreptului penal, administrativ, civil.

Una dintre problemele importante pentru desfășurarea corectă a urmăririi penale și luarea deciziilor judecătorești este aprecierea legăturii dintre cauză și efect. Legătura de cauzalitate în teoria și practica medicală este o problemă specifică și de mare valoare pentru perceperea aspectelor ce țin de diagnosticare, evoluția proceselor patologice și selectarea adecvată a metodelor de tratament. De pe pozițiile principiilor dezvoltării și degradării în natură, cauzalitatea poate fi determinată în felul următor: orice modificare ce condiționează o calitate nouă are cauză și consecințe. Deci cauzalitatea este o problemă filozofică bazată în general pe principiul legăturii universale. Cu toate că stabilirea unor relații de cauzalitate dintre diferite fenomene ce au loc în natură este un proces dificil și anevoios, el este totuși posibil.

Problema cauzalității în medicină a fost profund studiată de renumitul patolog rus I.V. Davâdovski, care, într-o lucrare fundamentală din 1962, scria următoarele: „Aprecierea legăturii de cauzalitate este o formă de determinare a proceselor ce au loc în natură. Aceste legături permit a înțelege de ce procesul evoluează într-o anumită direcție, de ce dintre multitudinea posibilităților real existente se manifestă anume aceasta”.

Etiopatogenia bolilor, scria Davâdovski, nu poate fi studiată fără a se delimita trei dintre cele mai principale forme de cauzalitate, care adesea sunt atât de corelate, încât este dificil a le diviza. Din ele fac parte: a) legătura dintre condițiile specifice ale mediului, care contribuie la apariția patologiei și la instalarea unei forme nosologice a bolii; b) legătura dintre cauza și consecința intranosologică; c) legătura de cauzalitate internonosologică.

Condițiile specifice ale mediului contribuie întotdeauna la apariția unității nosologice și se află cu aceasta într-o legătură de cauzalitate. Ele pun în acțiune factorii etiologici. Noțiunea de „condiții specifice ale mediului” include și particularitățile individuale ale organismului, dar nu în calitate de unitate nosologică separată care contribuie la apariția unei boli concrete. Totodată, chiar și cele mai agravante condiții specifice ale mediului nu provoacă o anumită boală, dacă lipsește factorul etiologic, care poate fi provocat prin acțiunea acestor condiții specifice în calitate de mecanism declanșator. Spre exemplu, dacă nu ar exista arma de foc, nu s-ar produce și plaga împușcată, dacă n-ar exista omul să apese pe trăgaci, iarăși nu s-ar fi produs plaga împușcată.

Determinarea factorului etiopatogenetic în practica medicinei legale are o importanță deosebită. Spre exemplu, prin identificarea obiectului vulnerant sau a mijloacelor prin care s-a produs infrațiunea, în calitate de factor etiologic, se poate concretiza modalitatea producerii și persoana care a comis crima și, astfel, să se contribuie la rezolvarea problemelor de ordin juridic. Spre regret, știința medicală contemporană nu dispune de informații depline despre mulți factori etiologici, acțiunea cărora pot declanșa anumite stări patologice sau boli.

În viziunea lui V. Panaitescu (1995), sindromul tanatogenerator este o asociație de semne și simptome clinice, cu substrat lezional specific, având etiologie diversă, corespunzând insuficienței unui organ; prin evoluția spre ireversibil sindroamele tanatogeneratoare pot duce la moarte. Studiile finale ale acestor sindroame corespund, practic, stărilor terminale. Utilizarea termenului de ireversibil trebuie făcută cu multă prudență, deoarece această etichetare, oricât ar fi de argumentată cu datele clinice și paraclinice, poate fi incompletă (organismul dispunând de rezerve și de mecanisme de apărare ale căror obiectivare nu se realizează totdeauna) și nu exclude continuarea perseverentă a tratamentului până la declararea morții cerebrale.

Autorul definește că prin stabilirea cauzei tanatogeneratoare și a condițiilor în care aceasta a acționat, expertul formulează concluzii referitoare la felul morții. Cele mai multe sindroame tanatogeneratoare sunt comune atât morții violente, cât și celei neviolente, diferă prin mecanismul lor de producere și particularitățile lor evolutive.

V.T. Dragomirescu (1995) consideră că pentru teoria și practica medico-legală categoria filozofică de cauzalitate reprezintă atât un principiu fundamental legat de necesitatea de transpunere a determinismului concret al fenomenelor bio-medicale și psihologice la viața socială, în general și în mod particular de raportare la cauzalitatea social-juridică, cât și o metodă de soluționare a obiectelor principalelor categorii de expertize, precum și de obiectivare (argumentată) a concluziilor acestor lucrări. Cauzalitatea nu se confundă nici cu etiologia și etiopatogenia, după cum cauza nu trebuie confundată cu agentul etiologic.

După cum subliniază autorul, **cauza** trebuie înțeleasă drept o interacțiune pe plan individual între fondul bio-psiho-organogen și condițiile permanente pe care le implică. **Condiția** reprezintă situația sau împrejurarea de care depinde apariția unui fenomen sau care influențează acțiunea unei cauze, putând-o stimula sau frâna. **Efectul** se poate defini ca fenomen care rezultă din interacțiunea cauzelor, condițiilor și circumstanțelor și care este determinat în mod necesar de cauza însăși. În special se accentuează că criteriologia care se utilizează sau care trebuie utilizată în soluționarea medico-legală a cauzalității din orice domeniu (traumatogeneza, tanatogeneza etc.) trebuie să fie exclusiv medicală, chiar dacă este vorba de o cauzalitate complexă.

În acest context Gh. Scripcaru și Th. Ciornea (1979) menționează „ca operație logică de epistemologie medico-legală, cauzalitatea necesită o apreciere concretă, bazată pe o analiză riguroasă a materialului factual dintr-o multitudine de investigații. Cauzalitatea exprimă relația de legătură dintre un eveniment cu valoare de cauză și altul cu valoare de efect”.

Prof. Gh. Scripcaru și colab. (1979) subliniază că într-un fenomen biologic, cauza va fi întotdeauna factorul fără de care efectul nu apare chiar în prezența unor condiții favorabile, deoarece ea trebuie să imprime întotdeauna efectului biologic, tabloul principal, specificul calitativ, să preceadă și genereze efectul, să aibă caracter necesar. Condiția va fi elementul ce conferă particularități suplimentare cauzei, cum ar fi, de exemplu, determinarea momentului apariției efectului. Cauza este deci elementul obligatoriu, hotărâtor, necesar, iar condițiile sunt elementele secundare întâmplătoare. Condiția nu poate niciodată genera izolat efectul. Astfel, va exista o legătură causală chiar de nu s-a acordat un ajutor medical prompt și calificat sau victima avea o stare fizică precară, deoarece atari factori cu valoare de condiție se alătură cauzei inițiale în producerea efectului biologic, mai ales, juridic.

Interrelația cauzelor externe cu condițiile interne pune expertizei cele mai dificile probleme de cauzalitate biologică, fiindcă frecvent o cauză externă nu acționează la fel asupra diferitor organisme, iar un efect poate deveni ulterior cauza unor noi raporturi patologice în organism, condiționate de factori de mediu intern.

De menționat faptul că rolul cauzei sau al condițiilor nu poate fi absolutizat în cadrul expertizei medico-legale, deoarece într-un caz factorul determinant al morții poate fi condiția, în timp ce în altul – numai factorul extern (cauza). Deci medicina legală stabilește legătura de cauzalitate dintre fenomenele biologice, iar organele de drept și justiția apreciază cauzalitatea sociojuridică. Evident, medicina legală apreciază și rolul cauzelor concuratoare, al concursului de cauze indivizibile în efectul produs, atunci când moartea (efectul) se explică prin leziuni multiple, concomitente și de aceeași gravitate.

V.T. Dragomirescu atenționează că în stabilirea corelațiilor dintre traumatism și prejudiciul fizic (morfofuncțional) sau moarte, se vorbește în mod curent despre o legătură directă, imediată sau necondiționată și despre o legătură directă, mediată sau condiționată, ambele situații fiind raportate la o cauzalitate „primară”. Se distinge și o legătură indirectă, în determinarea prejudiciului fizic sau a morții, situație raportată la cauzalitate, denumită „secundară”, deoarece între cauză și efect intervine o nouă verigă reprezentată de o complicație legată de traumatismul însuși, precum și de particularitățile de evoluție individuală.

Totodată, autorul arată că valoarea sistematizării legăturii de cauzalitate prezentate este numai orientativă, întrucât diversitatea situațiilor de traumatizare precum și particularitățile individuale de reactivitate a organismului impun o multitudine de factori de condiționare endo- sau exogenă și că terminologia de „cauzalitate condiționată” are mai mult un caracter arbitrar, deoarece această condiționare există permanent.

Abordând problema de cauzalitate în aspecte medical, juridic și filozofic, Iu.A. Hrustaliiov (2006) recomandă a se utiliza în practica medico-legală două noțiuni: tipul legăturii și nivelul legăturii. Tipul legăturii poate fi: direct și indirect; după raport – nemijlocit și intermediar, simplu și compus, provocat de un factor, sau plurifactorial. Nivelul legăturii dintre leziune și moarte poate fi: minim, moderat, intensiv și funcțional. Autorul consideră că interpretarea corectă a tipului și nivelului de raporturi va facilita calitatea răspunsurilor la întrebările adresate în privința legăturii de cauzalitate în problemele medicale.

Gh. Scripcaru, T. Ciornea, N. Ianovci (1979) consideră că aprecierea medicală a unui raport de cauzalitate nu este incompatibilă cu punctul de vedere juridic asupra cauzalității și nu constituie o imixtiune în aspectele judiciare ale speței. Medicul apreciază anumite laturi ale legăturii cauzale, impuse gândirii sale de mișcarea biologică a materiei, aspectele cauzalității în întregime, în raport de mișcarea socială a materiei, revenindu-i juristului. În cauzalitatea juridică, privită ca trăsătură a laturii obiective a infracțiunii, se include deci și cauzalitatea biologică. Cauzalitatea biologică contribuie la aprecierea cauzalității juridice, plecând de la studiul interrelației juridice. Pornind de la studiul interrelației dintre cauză și efect, ca și al condițiilor ce intervin în această relație, din mulțimea factori implicați într-un efect, medicul va izola pe cei cu semnificație causal-biologică în rezultatul produs și prin aceasta, implicit, cu semnificație de conduită antisocială, ilicită.

Autorii nominalizați apreciază că în medicina legală cauzalitatea este mai amplă decât în drept sau medicină, în general, și este întâlnită sub forme mai variate, deoarece etapa biologică de mișcare a materiei este infinită și, prin aceasta, mai concretă față de etapa sa social-juridică, unde intervine abstractizarea gândirii noastre ce esențializează diversitatea și, în continuare, consideră că „medicina fiind complexă, așa cum însăși natura este infinită, nu este o greșală din partea expertului dacă se referă la toate aspectele unei cauze, inclusiv acelea care nu decurg din problematica medico-legală, dar implică definirea unei infracțiuni, cum ar fi cauzalitatea juridică”.

Caracterul esențial aplicativ, pragmatic al cercetării și interpretării cauzalității în medicina legală, arată V.T. Dragomirescu, impune necesitatea delimitării precise, în sensul statuării noțiunilor cu care se operează. Activitatea de expertiză implică o activitate permanentă de cercetare și interpretare pe baza și prin intermediul studiului cauzalității, având ca trăsătură specifică începerea cercetării de la analiza efectului pentru a ajunge la stabilirea cauzelor acestuia în procesul de determinare reconstitativă, însă, totodată, în virtutea unei experiențe câștigată în domeniu, tinzând spre o anticipare a desfășurării fenomenelor într-o etapă ulterioară (predicție). Însăși predicția se bazează pe postdicție și ajută la cunoașterea și interpretarea pe baze științifice a transformării posibilității în realitate, a unui fapt ipotetic în tetic, a unei prezumții în adevăr.

Cercetând problema interacțiunii dintre traumatism și afecțiunile preexistente sau concomitente, Vl. Beliș (1995) recomandă ca în aprecierea finală a unui caz și în precizarea raportului de cauzalitate să fie luați în considerație toți factorii care au putut produce abateri de la evoluția fiziologică a unei leziuni traumatice, obligația expertului fiind aceea de a preciza condițiile agravante și de aprecia consecințele reale imediate sau îndepărtate ale unui traumatism. Totodată, se va ține seama și de promptitudinea și corectitudinea tratamentului aplicat, precum și de cooperarea traumatizantului. În această ordine de idei Constanța Naneș (1995) subliniază că uneori înlănțuirea cauzală dintre factorul

agresional extern și efectul final se poate prelungi în timp sau în legătură cu afecțiuni concuratoare preexistente sau intercurrente.

Nu întotdeauna este ușor a se aprecia legătura de cauzalitate dintre traumă și dereglarea sănătății la persoanele agresate în cazul când diagnosticul clinic inclus în documentele medicale este întocmit incorect din punct de vedere etiopatogenetic sau se bazează pe un set de simptome (sindroame) cu caracter subiectiv. Evident, un diagnostic clinic fără obiectivizare etiopatogenetică suficientă nu permite a se stabili adecvat legătura de cauzalitate, induce o apreciere incorectă a gravității medico-legale a vătămării corporale și, în ultimă instanță, poate servi drept temei pentru o calificare juridică greșită.

Scopul principal al expertizei medico-legale în cadrul cercetării cadavrelor constă în analiza informațiilor de cauzalitate obținute și în prezentarea rezultatelor într-o formă accesibilă pentru organele de drept. Concluziile expertului trebuie să corespundă întotdeauna setului de întrebări adresate pentru soluționare. În procesul stabilirii diagnosticului și identificării unității nosologice principale medicul legist apreciază legătura de cauzalitate dintre toate procesele patologice depistate și deces, astfel fiind elucidat lanțul tanatogenerator. În funcție de legătura obținută sunt identificate maladia (trauma) de bază și cele concomitente. Astfel, între cauza decesului și maladia sau trauma de bază trebuie să existe o legătură directă de cauzalitate. Din cele relatate rezultă că, chiar dacă organul de urmărire penală nu ridică în fața expertizei medico-legale problema legăturii de cauzalitate, aceasta este soluționată de către medic odată cu stabilirea diagnosticului și tanatogenezei.

Problema aprecierii cauzalității se complică uneori când între cauză și efect se interpozează intervenția medicului, mai ales dacă intervenția este una deficientă. Identificarea legăturii de cauzalitate în atare situații mai este complicată și de imposibilitatea prognozării certe a cursului evolutiv al procesului patologic sau traumatic chiar cu condiția acordării unei asistențe medicale corecte și depline. Problema abordată a devenit foarte actuală pentru serviciul medico-legal din țară, odată cu creșterea semnificativă în ultimii ani a incidenței expertizelor medico-legale în comisie cu privire la calitatea asistenței medicale acordate populației.

În această ordine de idei, A.P. Gromov (1970) menționează că cercetarea cazurilor de atragere la răspundere a lucrătorilor medicali pentru deficiențele admise în activitatea profesională este foarte dificilă. În primul rând, acest fapt se datorează lipsei de cunoștințe din domeniul jurisprudenței la medici, după cum și insuficienței de cunoștințe speciale medicale la colaboratorii organelor de drept. Astfel, completând opinia lui A.P. Gromov, putem afirma că lipsește o verigă importantă în lanțul „medic-legist – jurist”, ce determină în final imposibilitatea obiectivizării (sau obiectivizarea necorespunzătoare) tuturor circumstanțelor și condițiilor necesare pentru calificarea juridică corectă a acțiunilor/inacțiunilor personalului medical în procesul exercitării obligațiilor sale profesionale. O soluționare reușită a acestei discontinuități poate fi realizată, după părerea noastră, prin colaborarea intensă dintre organul de urmărire penală și medicul legist în faza premergătoare dispoziției expertizei medico-legale, întru elucidarea tuturor aspectelor (medicale și juridice) necesare spre clarificare. Totodată, elaborarea unor indicații metodice interdisciplinare cu antrenarea specialiștilor din medicina legală și dreptul penal și abordarea tuturor aspectelor medicale și juridice va putea să înlăture vidul creat.

O problemă separată cu impact asupra posibilității aprecierii corecte a nivelului serviciilor medicale este calitatea documentației medicale. Spre regret, documentele medicale adeseori nu conțin informații obiective depline cu privire la patologia constatată la bolnav sau leziunile real existente la acesta, din care motiv se poate conchide că și ajutorul medical nu s-a prestat în volumul deplin și strict necesar. În astfel de situații medicii legiști nu pot rezolva corect multe probleme ridicate de către organele de drept. În primul rând, această afirmație se referă la aprecierea legăturii de cauzalitate dintre traumă (boală) și deces, dintre deficiențele în acordarea asistenței medicale și prejudiciul adus pacientului sau consecințele agravante. În același timp, până în prezent nu sunt elaborate acte normative care să stipuleze formele legăturilor de cauzalitate și consecințele ajutorului medical inadecvat. Din aceste considerente, medicii legiști prezintă, de obicei, răspunsuri la întrebările adresate de către organele de drept, ținând cont de cunoștințele medicale obținute în cadrul studiilor universitare și, adeseori, prin cunoașterea intuitivă a problemelor respective. Situația dată se răsfrânge prin apariția

unor dificultăți și deficiențe în elaborarea răspunsurilor categorice la întrebările care necesită soluționare în aspect juridic.

Iu.A. Hrustaliiov (2006) menționează că în Federația Rusă deficiențele în activitatea lucrătorilor medicali se analizează de către o comisie specială din care fac parte medicii. Aceste comisii, formate conform specialităților respective, sunt împuternicite primar să stabilească prezența și categoriile legăturilor de cauzalitate și să se pronunțe asupra fiecărui caz în parte. Totodată, autorul evidențiază că până în prezent la disciplinele clinice lipsesc elaborări metodice certe și recomandări, care ar permite aprecierea legăturilor de cauzalitate dintre acțiunile lucrătorilor medicali și consecințele intervenite.

S.B. Saprâkin și M.G. Proțenkov (2007) argumentat afirmă că prevenirea instalării morții după acordarea ajutorului medical pacientului nu înlătură pericolul pentru viață în calitate de criteriu de apreciere a gravității vătămării corporale.

În „Regulamentul de apreciere medico-legală a gradului de leziuni corporale” (1978) folosit în Federația Rusă și care a fost în vigoare în Republica Moldova până în 2003 se stipulează: „în cazul morții de pe urma leziunilor corporale medicul legist în concluziile sale, concomitent cu rezolvarea altor probleme, este obligat să evidențieze și să argumenteze prezența sau lipsa legăturii de cauzalitate dintre leziuni și deces”.

Actualmente stabilirea prezenței și a tipului legăturii de cauzalitate dintre deficiențele admise în cadrul serviciilor medicale prestate și consecințele lor (inclusiv instalarea morții pacientului) nu sunt standardizate. Mai frecvent se vehiculează următoarele definiții principale ale legăturilor de cauzalitate:

- a) dacă deficiența este cauza de bază a morții;
- b) dacă deficiența a contribuit la declanșarea consecinței letale;
- c) dacă deficiența nu a influențat decesul.

În realitate întrebările adresate de către organele de drept spre soluționare expertizei medico-legale în comisie în cazuri atât de specifice sunt cu mult mai diversificate și complexe decât cele expuse. Cu atât mai mult că, în condițiile asigurării medicale obligatorii a populației, legii despre drepturile pacientului și conștientizării eventualei recompense – profit financiar de la medici, unele persoane înaintea organelor de drept diverse plângeri asupra calității asistenței medicale acordate.

O altă problemă o reprezintă calificarea așa-numitelor „boli iatrogene” în aspectul cerințelor contemporane. În literatura de specialitate „iatrogenia” este definită în mod diferit. Astfel, V.N. Volkov și A.V. Datii (2000) consideră iatrogenia drept stare psihică produsă pe cale psihogenă de către acțiunile și cuvintele personalului medical, cauza fiind lipsa experienței, atenției și tactului. S. Ungurean (2001) înțelege prin boli iatrogene maladiile, procesele și stările patologice datorate activității profesionale a medicului. Așadar, pe lângă alterarea stării psihice a pacientului, drept iatrogenie este considerată și modificarea stării somatice a acestuia. Suntem de părerea că, iatrogenie într-adevăr poate fi considerată și dereglarea stării somatice a pacientului cu condiția că acțiunile personalului medical au fost din punct de vedere tehnic și tactic incorecte. Dacă medicul a acționat tactic-tehnic corect și după indicații, consecințele apărute pot fi considerate drept complicații. În acest context, apare o întrebare logică: care este locul iatrogeniei în diagnosticul medico-legal și în tanatogeneză?

În viziunea noastră, locul maladiilor iatrogene (de tratament) în diagnosticul medico-legal (morfologic) rezultă din morfotanatogeneza fiecărui caz în parte de cercetare a cadavrului, în special în caz de moarte violentă, în acest sens fiind, totodată, necesară o abordare individuală.

M.N. Aliev (1989) consideră că „maladiile tratamentului” necesită a fi introduse în diagnosticul medico-legal (morfopatologic) în calitate de boală asociată (concomitentă) în cazurile când intervenția medicală se apreciază drept condiție particulară, care pozitiv sau negativ a influențat asupra legăturii de cauzalitate cu unitatea nosologică de bază. Autorul arată că „maladiile de tratament” pot fi apreciate și drept cauză de bază a morții doar atunci, când acestea devin unitate nosologică de sine stătătoare. Totodată, rolul lor în tanatogeneză nu poate fi exclus dacă maladia care a necesitat intervenția chirurgicală nu s-a confirmat.

Susținând în privința dată părerea autorului, noi, de asemenea, considerăm că „maladiile de tratament” pot fi calificate drept cauză nemijlocită a decesului, numai în cazul dacă acest „tratament” devine unitate nosologică de sine stătătoare și a condiționat moartea la finele legăturilor de cauzalitate.

te intranosologice. Acesta poate fi unicul criteriu științific argumentat de perfectare a diagnosticului medico-legal (anatomopatologic). În acest caz nu contează dacă s-a confirmat sau nu boala care a necesitat intervenția chirurgicală sau tratamentul medical.

Bibliografie selectivă

1. Beliș Vl., *Interacțiunea dintre traumatism și afecțiunile preexistente sau concomitente. Complicații. Tratat de medicină legală*, vol. I, București, 1995, p.309-310.
2. Dragomirescu V.T., *Cauzalitatea în teoria și practica medico-legală. Tratat de medicină legală*, vol. I, București, 1995, p.828-834.
3. Naneș C., *Obiectivism și subiectivism în practica medico-legală traumatologică. Tratat de medicină legală*, vol. I, București, 1995, p.383-389.
4. Panaitescu V., *Sindroame tanatogeneratoare. Tratat de medicină legală*, vol. I, București, 1995, p.150-154.
5. Scripcaru Gh., Ciornea T., *Deontologia medicală*, Iași: Ed. Junimea, 1979.
6. Scripcaru Gh., Ciornea T., Ianovici N., *Medicina și drept*, Iași, Ed. Junimea.- 1979, p.207.
7. Ungurean S., *Deficiențe medicale: cauze și consecințe*, Chișinău, Centrul Ed.-Poligrafic „Medicina”, 2001, p. 122.
8. Алиев М.Н., *Болезни от лечения и иные заболевания (повреждения)*, Методические рекомендации, Благовещенск, 1989, ч.3., с. 44.
9. Волков В.Н., Датий А.В., *Судебная медицина*, Москва, 2000, с. 639.
10. Громов А.П., *Курс лекций по судебной медицине*, Москва, 1970.
11. Давыдовский И.В., *Проблемы причинности в медицине (этиология)*, Москва, 1962.
12. Сапрыкин С.Б., Проценков М.Г., *Некоторые особенности установления причинно-следственных связей между повреждениями и их последствиями при оказании пострадавшим медицинской помощи*, Суд.мед.экспертиза, Москва, №2, 2007, с.43-44.
13. Хрусталева Ю.А., *Причинно-следственные связи в медицине*, Акт.пробл.судебной медицины, Москва, 2006, с.17-18.
14. Хрусталева Ю.А., *Установление причинно-следственной связи в судебно-медицинской практике*, Акт.пробл.судебной медицины, Москва, 2006, с.18-19.

Rezumat

În articol este prezentată viziunea autorilor și interpretarea științifică din literatura de specialitate a problemei de cauzalitate în practica medicală. Se accentuează importanța rezolvării legăturii de cauzalitate dintre traumă și consecințe la efectuarea expertizei medico-legale, care în mare măsură, contribuie la stabilirea adevărului sociojuridic. Se atrage atenția la posibilitățile de apreciere a legăturii de cauzalitate dintre deficiențele admise în activitatea profesională medicală, inclusiv „bolile iatrogene” și consecințele survenite.

Summary

Opinion of the authors and scientific explaining of causality problem in medicine is presented. Medico-legal importance of causality relation between trauma and its consequences is pointed out. Possibilities of estimation of causality relation between deficient medical assistance and consequences are discussed.

FRECVENȚA VALVULOPATIILOR MITRALE ASOCIATE, DEREGLĂRILE DE RITM CARDIAC, INSUFICIENȚA CARDIACĂ CONGESTIVĂ ȘI TRATAMENTUL ACESTORA CU DIGOXINĂ

Aurel Dănilă, dr.h. în medicină, prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Aproape inexplicabilă până în prezent, problema așa-numitei ecuații a prevalenței joase a valvulopatiilor reumatismale în țările industriale dezvoltate se pune rar, pe când în regiunile puțin dezvoltate ale lumii, aceste afecțiuni se înregistrează frecvent, rămânând un subiect actual de sănătate publică.

Cardiopatiile reumatismale au început să se manifeste din nou pe la sfârșitul secolului trecut - începutul mileniului trei, uneori, sub formă de epidemii întinse ale reumatismului articular acut atât

la adulți, cât și la copiii din America de Nord și din alte regiuni ale globului, demonstrând capacitatea acestei boli de a reapărea în diferite țări, profilaxiile moderne neavând, practic, nici o influență vizibilă asupra agenților microbieni, de asemenea și măsurile locale ale medicilor practici.

Majoritatea atacurilor inițiale apar la copiii de 6-15 ani și la adulți cu vârsta până la 30-35 de ani. Mult mai rar apar în decadele a IV- a V de vârstă, iar uneori se înregistrează atacuri reumatismale chiar și la vârstnici și bătrâni. Astfel, longevitatea pacienților vârstnici cu valvulopatii reumatismale devine înaltă, întâlnindu-se frecvent la bătrâni și chiar la longevivi. Prin urmare, insuficiența cardiacă cronică (ICC) și dereglările de ritm supraventriculare și ventriculare sunt cele mai frecvente complicații în valvulopatiile mitrale asociate.

Este cunoscut faptul că tahiaritmiile reduc perioada de umplere ventriculară, iar disociația dintre contracția atrială și cea ventriculară, caracteristică mai multor aritmii, duce la pierderea pompei atriale pe măsură ce ICC avansează.

Extrasistoliile ventriculare (ExV) și episoadele de tahicardie ventriculară asimptomatice sunt manifestări responsabile aproape pentru o jumătate din decese, datorată, se pare, fibrilațiilor ventriculare cu stop cardiac, restul deceselor fiind cauzate de insuficiența pompei cardiace. Aici subliniem că majoritatea episoadelor de fibrilație ventriculară încep cu o tahicardie ventriculară marcată prin trei sau mai multe ExV consecutive, depistate mai frecvent la monitorizarea ECG Holter/ 24 ore.

Administrarea tonicardicelor digitalice (Digoxină) în tratamentul insuficienței cardiace congestive și al dereglărilor de ritm supraventricular și ventricular cu sindromul congestiv clasic se face, de obicei, în stadiile avansate de boală, dar și în stadiile precoce de ICC. Așadar, asocierea digoxinei în tratamentul complex al pacienților cu ICC și valvulopatii mitrale asociate cu fibrilație atrială tahisistolică și disfuncții ventriculare în prezența ExV de diferite gradații înregistrate prin monitorizarea ECG Holter/ 24 ore prezintă un concept clinico-farmacocinetic actual și primordial.

Scopul studiului este cercetarea dereglărilor de ritm cardiace în valvulopatiile mitrale asociate cu includerea în tratamentul acestora a dozelor minimale de digoxină în funcție de vârsta pacienților, stadiul de insuficiență cardiacă, prevalența stenozei sau a insuficienței mitrale sub controlul concentrației drogului în serul sangvin.

Materiale și metode. În studiul ECG monitorizare Holter/ 24 ore au fost incluși 95 de pacienți (39 de bărbați și 56 de femei), cu vârsta medie de $52,5 \pm 1,1$ ani. După vârstă, până la 60 de ani au fost 54 de pacienți (vârsta medie $44,3 \pm 1,3$ ani), iar de la 60 de ani până la 75 de ani - 41 de bolnavi (vârsta medie $62,8 \pm 0,6$ ani). ECG obișnuită în 12 derivații s-a studiat la 182 de pacienți. Utilitatea clinică a ECG obișnuită este o metodă ușor de aplicat, neinvazivă și ieftină. În afară de detectarea fibrilației atriale, a aritmiilor ventriculare, a tulburărilor de conducere și a ischemiei miocardice, prin această înregistrare se depistează sindromul de QT prelungit, hipo- și hiperkaliemia cu mare risc de moarte subită. Ecocardiografia (Eco-CG) este cea mai sensibilă metodă neinvazivă de diagnosticare a valvulopatiilor mitrale (VM). Eco-CG Doppler color bidimensională și în modulul M furnizează informații deosebit de utile: estimarea gradientului transvalvular și a dimensiunii orificiului mitral, prezența și severitatea insuficienței mitrale asociate, îngroșarea valvulelor, prezența vegetațiilor, deformarea aparatului subvalvular, dimensiunile camerelor cardiace, aprecierea tuturor indicilor hemodinamici, inclusiv volumul telediastolic, fracția de eiecție și viteza scurtării fibrelor musculare ale pereților anteroposteriori ai ventricolului stâng (% ΔS), calculate la 101 de pacienți prin sistema „Marc 600”, firma ATL (USA) și „Cardio-200”, firma „Contron” (RFG) prin formula Simson.

Monitorizarea continuă Holter/ 24 ore și digitalizarea la 165 de pacienți cu valvulopatii mitrale asociate și ICC de stadiile I-II-III-IV (NYHA) au fost efectuate după suspendarea tuturor medicamentelor pe parcursul a 4-5 zile, când uneori pacienților foarte gravi li se permiteau de urgență vasodilatatoare, opioide sau diuretice, fără ca să se constate o hipokaliemie (K^+ fiind $4,46 \pm 0,1$ mmol/l, după digitalizare $4,51 \pm 0,12$ mmol/l). Monitorizarea Holter s-a efectuat cu monitoringul Medilog MR 14 (firma „Oxford Medical System”, Marea Britanie). Bolnavii cu clearance-ul creatininei mai jos de 50 ml/min au fost excluși din lotul de cercetare. Majoritatea pacienților (152 din 165) aveau fibrilație atrială cronică, forma tahisistolică și numai 13 erau cu tahicardie sinusală și disfuncții ventriculare.

Examinarea statistică a rezultatelor s-a efectuat prin metodele standard variaționale, iar extrasistoliile ventriculare în medie pe oră au fost calculate inițial în numerar, apoi, din cauza dispersării datelor obținute ale ExV, ultimele s-au transformat prin formula $\log(N+1)$, o adaptare modernă pentru a putea face concluzii statistice performante. Indicii de valori medii s-au estimat după criteriul t-Student și al analizei regresiv corelative.

Rezultate. Prin studiul electrocardiografic obișnuit în cele 12 derivații la 184 de pacienți cu valvulopatii mitrale asociate (94 cu vârsta până la 60 de ani și 90 de la 60 până la 80 de ani), fibrilația atrială s-a depistat în 55,6% din numărul celor maturi și în 85,6% din cel al bătrânilor; la 21,2% dintre persoanele mature și la 31,1% din lotul doi s-au înregistrat diferite dereglări de conducere atrioventriculară; extrasistoliile ventriculare, concomitent s-au semnalat la 13,1% și la 50,0% dintre pacienții bătrâni. Astfel, chiar înregistrarea simplă a ECG depistează mai des aceste dereglări la pacienții în vârsta de la 60 până la 75-85 de ani.

Instalarea fibrilației atriale la aproape 90 la sută dintre pacienții vârstnici cu VM generează tulburări hemodinamice, care sunt o consecință a pierderii funcției de pompă a atriilor, a sincronismului atrioventricular și a ritmului ventricular neregulat.

Cât privește înregistrarea ExV prin metoda Holter/24 ore la 95 de pacienți cu valvulopatii mitrale în funcție de vârstă, prevalența stenozei (VM>S) sau a insuficienței mitrale (VM>I) și frecvența gradațiilor dereglărilor de ritm ventricular (cl. Lown), menționăm că ExV la pacienții maturi cu VM>S s-au înregistrat în 66,7 la sută cazuri și respectiv în 95,2% la pacienții cu vârsta peste 60 de ani. La subiecții cu VM>I extrasistoliile ventriculare de diferite gradații s-au înregistrat sută la sută la toți bolnavii monitorizați.

Creșterea frecvențelor de ExV depinde și de stadiul ICC. Astfel, la pacienții cu VM>S până la 60 de ani cu ICC st. I și II ExV s-au semnalat în 52,9 la sută, pe când la cei cu vârsta peste 60 de ani ele erau depistate în 90,9 la sută, iar la bolnavii cu ICC st. III-IV ExV s-au înregistrat concomitent la 90,0 și 100%. ExV politope la pacienții maturi cu VM>S s-au depistat în 14,8 la sută, pe când la cei bătrâni în 47,6 la sută, iar la pacienții maturi cu VM>I, ExV politope s-au stabilit în 62,9 la sută și în 95,0 la sută la cei bătrâni. Odată cu creșterea ICC frecvența ExV politope se majorează în ambele loturi, însă la cei cu ICC st. III și IV ele au fost sesizate sută la sută. Extrasistoliile ventriculare maligne, clasele IVa și IVb, mai des s-au înregistrat la bolnavii cu valvulopatii mitrale cu prevalența insuficienței mitrale (VM>I), mai frecvent în stadiile III și IV de ICC, și, invers, la pacienții cu VM>S st. I și II aceste extrasistolii nu s-au depistat. În tahicardiile ventriculare, înscriindu-se trei și mai multe ExV consecutive cu o frecvență mai mare de 100 bătăi pe minut, s-au înregistrat foarte rar la pacienții cu VM>S, comparativ cu cei cu VM>I. Astfel, monitorizarea Holter/ 24 ore a demonstrat clar că ExV se înregistrează mai frecvent la pacienții cu VM>I și ICC st. III-IV, iar maximul gradațiilor de aritmii ventriculare, crește paralel cu stadiul de ICC și tipul de prevalență a stenozei sau insuficienței mitrale, depinzând mai puțin de vârsta pacienților (*tab. 1*).

Tabelul 1

Frecvența gradațiilor de aritmii ventriculare (cl. Lown) în funcție de vârstă, tipul de asociere al valvulopatiilor mitrale (VM>S și VM>I) și ICC (NYHA), monitorizare ECG Holter/24 ore

Vârsta (ani)	Maximul gradațiilor (cl. Lown)	ICC st. I – II				ICC st. III - IV			
		VM>S		VM>I		VM>S		VM>I	
		n	%	n	%	n	%	n	%
36-59	0- (0)	7	41,2	0	-	1	10	0	-
	I – (1)	10	58,8	14	93,3	9	90	3	25
	II – (2)	0	-	1	6,7	0	-	9	75
	III – (3)	0	-	7	46,7	4	40	12	100
	IVa – (4)	0	-	5	33,3	5	50	11	91,7
	IVb – (5)	0	-	4	26,7	4	40	6	50
			n=17		n=15		n=10		n=12

60-75	0- (0)	1	9,1	0	-	0	-	0	-
	I – (1)	10	90,9	8	80	8	80	3	30
	II – (2)	0	-	2	20	2	20	7	70
	III – (3)	4	36,3	7	70	9	90	10	100
	IVa – (4)	3	27,3	7	70	4	40	9	90
	IVb – (5)	0	-	3	30	1	10	7	70
		n=11		n=10		n=10		n=10	

Notă: „n” – numărul pacienților explorați, în paranteze gradațiile au fost transferate în puncte codate (1-2-3-4-5) pentru a calcula statistic media aritmiilor ventriculare.

Tabelul 2

Media frecvențelor cardiace (MFC) și maximul mediei gradațiilor (MG) al aritmiilor ventriculare (AV) după cl. Lown al pacienților cu valvulopatii mitrale în funcție de vârstă, tipul VM și ICC (NYHA)

Vârsta, ani	ICC I - II						ICC III - IV					
	VM>S (1)			VM>I (2)			VM>S (3)			VM>I (4)		
	Nr. de pacienți	MFC	Mg al AV în puncte	Nr. de pacienți	MFC	Mg al AV, în puncte	Nr. de pacienți	MFC	Mg al AV, în puncte	Nr. de pacienți	MFC	Mg al AV, în puncte
36-59	17	78,8±3,9	0,59±0,12	15	75,6±3,9	2,73±0,46	10	85,0±3,1	3,0±0,6	12	86,6±4,5	4,42±0,19
60-75	11	75,8±4,1	1,91±0,46	10	77,3±5,5	3,4±0,4	10	83,8±5,7	3,3±0,3	10	82,7±3,4	4,6±0,2
	P ₁₋₂ <0,001 * <0,05			P ₂₋₄ <0,01 * <0,05			P ₁₋₃ <0,001 * <0,05			P ₃₋₄ <0,05 * <0,01		

Notă: veridicitate în loturile comparabile 1-2-3-4;

* - veridicitate între tineri și bătrâni.

Media frecvențelor cardiace (MFC) și maximul mediei gradațiilor (MG) de aritmii ventriculare (AV) la pacienții cu valvulopatii mitrale în funcție de vârstă, tipul VM și stadiul de ICC sunt prezentate în tabelul 2, din care reiese că frecvențele cardiace într-un minut nu se deosebesc veridic în funcție de vârstă și de tipul de asociație al valvulopatiilor mitrale ($p > 0,1$), iar maximul mediei gradațiilor în aritmiile ventriculare la pacienții de o vârstă mai înaintată cu același stadiu de ICC, însă la care creșterea mediei gradațiilor veridic a fost mai mare, considerându-se de $1,91 \pm 0,46$ ($p < 0,01$), demonstrând nocivitatea acestora chiar și în stadiile incipiente de insuficiență cardiacă. Cum se observă din tabel, MG aritmiilor ventriculare progresează veridic în stadiile III și IV de insuficiență cardiacă atât la bolnavii cu VM>S, cât și la pacienții cu VM>I, ajungând până la $3,3 \pm 0,3$ și concomitent până la $4,6 \pm 0,2$ puncte ($p < 0,001$). Aici trebuie de subliniat faptul că la bolnavii cu VM>I maximul mediei gradațiilor se înregistrează mai frecvent, fiind mai maligne decât la pacienții cu VM>S ($p < 0,001$), reliefându-se că la pacienții bătrâni ExV sunt mai periculoase, deseori provocând moartea subită. Important este și faptul că din 48 de pacienți cu VM>S, numai la doi bolnavi cu ICC st. III și IV s-au înregistrat mai mult de 30 de ExV pe oră, iar la 47 de pacienți cu VM>I acest număr de ExV pe oră s-a depistat la 4 bolnavi cu ICC st. I și II și la 16 subiecți cu ICC st. III și IV, stabilindu-se că și frecvența înregistrării de ExV maligne, conform claselor III-IVa și IVb (cl. Lown), prevalează mult mai multe la pacienții cu VM>I (tab. 2, 3).

Media frecvenței extrasistoliilor ventriculare ExV/oră în funcție de vârstă, tipul valvulopatiei mitrale și stadiul de ICC, monitorizare Holter/24 ore

Vârsta (ani)	Media ExV/oră	ICC I - II				ICC III - IV			
		Nr. de pacienți	VM>S (1)	Nr. de pacienți	VM>I (2)	Nr. de pacienți	VM>S (3)	Nr. de pacienți	VM>I (4)
36-59	Nr. total	17	0,11±0,04 0,03±0,01	15	8,0±2,6	10	6,18±2,28 0,64±0,15	12	97,4±21,7 1,9±0,14
	Log(N+1)				0,82±0,14				
60-75*	Nr. total	11	2,61±1,9** 0,29±0,12	10	18,9±5,8	10	16,0±5,3	10	156,8±83,5 1,81±0,18
	Log(N+1)				1,02±0,14		0,94±0,16		
			P ₁₋₂ <0,001 *<0,001		P ₂₋₄ <0,001 *<0,01		P ₁₋₃ <0,001 *<0,001		P ₃₋₄ <0,001 *<0,01

Notă: *- veridicitate statistică între loturile bătrânilor; în numărător – numărul total al ExV/oră și în numitor – numărul total al ExV/oră în log(N+1);

** - veridicitate între lotul cu vârsta de 36-59 de ani și 60-75 ani.

Dat fiind faptul că prin monitorizarea Holter/24 ore înregistrarea ExV a fost destul de dispersată de la caz la caz, clasificarea Lown a fost adaptată prin cifre codate (0-0, I-1, II-2, III-3, IVa-4, IVb-5), iar ExV s-au calculat în medie pe oră până la 30 și mai mult de 30 de extrasistole ventriculare. Transformarea dispersiilor înregistrate ale ExV prin formula $\log(N+1)$ a permis o prelucrare statistică mai minuțioasă a ExV/oră pe toată perioada nictemerală. Media frecvențelor cardiace pe minut în timpul monitorizării s-a calculat prin împărțirea tuturor complexurilor ECG/24 ore la timpul nictemeral în minute. Astfel, conform tabelului 3, media frecvenței ExV/oră în funcție de vârstă, de tipul valvulopatiei mitrale și de stadiul de ICC efectuate prin monitorizarea Holter/24 ore demonstrează că în VM>I extrasistolele ventriculare se înregistrează mult mai frecvent comparativ cu VM>S începând cu stadiile inițiale de insuficiență cardiacă și terminând cu cele mai tardive ($p<0,001$). Concomitent cu creșterea stadiului de insuficiență cardiacă, această discrepanță se evidențiază și mai mult atât prin numărul ExV în numerar, cât și în $\log(n+1)$, diferențele fiind veridice între toate loturile comparabile ($p<0,001$). Cât privește vârsta pacienților, trebuie de menționat faptul că din toate loturile comparabile, diferențele au fost veridice numai în lotul pacienților bătrâni față de cei mai tineri cu VM>S și ICC st. I-II ($p<0,001$), iar în celelalte loturi diferențele au fost destul de pronunțate, dar ne semnificative, probabil, din cauza dispersărilor numărului de ExV/oră, se poate concluziona că vârsta înaintată în loturile de bătrâni de asemenea mărește nu numai numărul de ExV, dar și apariția ExV de gradații înalte ($p<0,001$ și $p<0,01$), care nu rareori pot provoca și moartea subită.

Predominanța înregistrării ExV la pacienții cu prevalența insuficienței mitrale, posibil, se mai poate elucidă și prin prezența volumului ventricolului stâng, crescut concomitent cu severitatea regurgitării și dilatării atriului stâng. Aceste componente ale dereglărilor hemodinamice în VM>I cu timpul deteriorează funcțiile ventricolului stâng, simultan provocând și creșterea marcată a complianței atriale stângi, care împreună declanșează apariția fibrilației atriale, edemului pulmonar, de asemenea și dereglări de ritm ventricular. Pentru a soluționa aceste probleme, cu ajutorul ecocardiografiei Doppler spectral, am studiat volumul telediastolic al VS, fracția de ejecție (FE) și viteza scurtării fibrelor musculare ale pereților antero-posteriori ai VS (% Δ S).

În acest studiu au fost selectați 80 de bolnavi (tab. 4) cu valvulopatii mitrale asociate, împărțiți în două loturi în funcție de mărimea volumului telediastolic (VTD) al VS: la 40 de pacienți VTD a fost egal sau mai mic de 170 ml, iar în al doilea lot au intrat 40 de bolnavi cu VTD>170 ml. Indicele 170 ml a fost stabilit din considerente că împărțește veridic loturile pacienților. Astfel, în primul lot de 36-59 de ani au intrat 20 de bolnavi cu VTD \leq 170 ml (în medie 128,4±6,3 ml), iar în al doilea lot 20 de bolnavi cu aceeași vârstă, însă cu VTD >170 ml (În medie 218,4 ±9,3 ml). Maximul mediei gradații-

lor (MG) a aritmiilor ventriculare în primul lot a fost de $1,4 \pm 0,3$ puncte, iar în al doilea de $3,45 \pm 0,36$ puncte ($p < 0,001$). ExV în primul lot cu $VTD \leq 170$ ml s-au înregistrat în număr de $1,82 \pm 0,66$ / oră, în $\log(N+1) - 0,27 \pm 0,08$ /oră, iar în al doilea lot cu $VTD > 170$ ml, ExV - de $29,8 \pm 12,18$ /oră, în $\log(N+1) - 1,0 \pm 0,15$ /oră, ($p < 0,001$).

Tabelul 4

Media extrasistoliilor ventriculare ExV/oră la 80 de pacienți cu valvulopatii mitrale asociate în funcție de vârstă și de volumul telediastolic (VTD, ml) al ventricolului stâng, monitorizare Holter/24 ore

Vârsta (ani)	Media ExV/oră	VTD ≤ 170 ml		VTD > 170 ml		p
		ExV/oră ⁽¹⁾	VTD, ml ⁽²⁾	ExV/oră ⁽³⁾	VTD, ml ⁽⁴⁾	
36-59	Nr. total	$1,82 \pm 0,66$	$128,4 \pm 6,3$ (n=20)	$29,8 \pm 12,2$	$218,4 \pm 9,3$ (n=20)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$
	Log(N+1)	$0,27 \pm 0,08$		$1,00 \pm 0,15$		
60-75*	Nr. total	$15,1 \pm 6,2^*$	$133,7 \pm 1,97$ (n=20)	$80,5 \pm 44,0$	$201,2 \pm 6,27$ (n=20)	$P_{1-3} < 0,01$ $P_{2-4} < 0,001$
	Log(N+1)	$0,72 \pm 0,14^*$		$1,29 \pm 0,16$		
		$p < 0,01$	$p > 0,1$	$p > 0,1$	$p > 0,1$	

Notă: * - veridicitatea statistică în funcție de vârstă.

La 20 de bolnavi cu vârsta de la 60 până la 75 de ani cu $VTD \leq 170$ ml (în medie $133,7 \pm 1,97$ ml) și la alți 20 cu $VTD > 170$ ml (în medie $201,2 \pm 6,3$ ml), maximul mediei gradațiilor ExV înregistrate a fost concomitent de $2,17 \pm 0,39$ și $4,1 \pm 0,2$ puncte ($p < 0,001$), iar numărul ExV/oră în numerar s-au marcat concomitent de $15,1 \pm 6,2$ și $80,5 \pm 44,0$, iar în $\log(N+1) - 0,72 \pm 0,14$ și la $1,29 \pm 0,16$ pacienți bătrâni cu valvulopatii mitrale asociate ($p < 0,01$).

Așadar, concludent s-a demonstrat că cu cât VTD este mai mare, cu atât mai frecvent se înregistrează ExV, iar simultan cu mărirea VTD crește nu numai numărul ExV, dar și înregistrarea ExV de gradații înalte, vicioase pentru prognosticul vieții pacienților. Aceste deziderate au fost argumentate și prin aprecierea indicilor fracției de ejeție și vitezei de scurtare a fibrelor musculare ale pereților antero-posteriori ai VS (% Δ S), determinați prin EcoCG.

Astfel, la bolnavii maturi cu vârsta până la 60 de ani și la cei bătrâni până la 75 de ani cu $VTD \leq 170$ ml FE a fost concomitent de $61,1 \pm 1,79$ și $61,1 \pm 1,97\%$, iar la pacienții cu $VTD > 170$ ml, simultan, a fost de $52,9 \pm 2,57$ și $49,2 \pm 1,9\%$, argumentând veridic diferențele dintre cele două loturi comparabile ($p < 0,001$), la care viteza scurtării fibrelor musculare a VS (% Δ S) la pacienții maturi și bătrâni cu $VTD \leq 170$ ml a fost concomitent de $35,1 \pm 1,15$ și $33,1 \pm 1,27\%$, iar la cei cu $VTD > 170$ ml, % Δ S s-au sesizat simultan $28,3 \pm 1,56$ și $26,1 \pm 1,1\%$, diferențele statistice fiind veridice ($p < 0,001$). Așadar, am constatat că cu cât VTD este mai mare, cu atât mai mult se micșorează și FE și % Δ S, care, la rândul lor, favorizează disfuncțiile ventriculare paralel cu cele atriale, ambele provocând atât dereglări de ritm supraventricular, cât și ventricular.

Analizând VTD la 95 de pacienți în funcție de prevalența stenozei sau a insuficienței mitrale, am constatat că la bolnavii maturi cu $VM > S$ și ICC st. I-II volumul telediastolic a fost în medie de $135,3 \pm 11,0$ ml, iar la cei vârstnici de $153,5 \pm 8,0$ ml, pe când la pacienții cu $VM > I$ acești indici concomitent au fost $176,3 \pm 8,7$ ml și $189,6 \pm 10,7$ ml ($p < 0,001$). Pe de altă parte, la bolnavii maturi cu $VM > S$ și ICC st. III-IV VTD a fost $155,3 \pm 12,5$ ml, iar la bătrâni $167,8 \pm 12,9$ ml, pe când la pacienții cu $VM > I$ și același stadiu de ICC acești indici concomitent au fost: $182 \pm 10,9$ și $206,4 \pm 21,9$ ml ($p < 0,001$).

Întregând aceste date hemodinamice, trebuie confirmat faptul că VTD la pacienții cu $VM > I$ este veridic mai mare și defectuos chiar de la stadiile incipiente de insuficiență cardiacă, reflectând obiectiv nu numai prevalența insuficienței mitrale, ci și disfuncțiile timpurii atriale și cele ventriculare, care stau la baza dereglărilor de ritm cardiac.

Dat fiind faptul că în era modernă tratamentul dereglărilor de ritm pe fundalul valvulopatiilor mitrale cu insuficiență cardiacă cronică se perfecționează, iar glicozidele digitale rămân mai bine de două secole drogurile de elită în tratamentul insuficienței cardiace congestive și în terapeutică tahi-

cardiilor paroxistice din fibrilația atrială și a altor tahicardii ventriculare, în ultimul timp multe trialuri referitoare la tratamentul cu digoxină demonstrează supraviețuirea pacienților, reducând nevoia de spitalizări repetate [4, 5, 11]. În doze mici și moderate digoxina mai are și un efect de acțiune antiaritmă în aritmiile ventriculare, iar intoxicațiile digitale devin tot mai rare și mai bine controlabile. Prin stimularea moderată a contractilității miocardului, digoxina îmbunătățește golirea ventriculară, ceea ce duce la creșterea debitului cardiac și fracției de ejeție, stimulează diureza, scade volumul telediastolic al ventricolului insuficient, ducând la ameliorarea simptomelor produse de congestia vasculară pulmonară și de presiunea venoasă sistemică crescută [12, 15]. Iată de ce în SUA administrarea digoxinei în cardiologie ocupă locul patru din tot tratamentul cardiovascular. Farmacocinetic, digoxina se reabsoarbe cel mai mult în stomac, duoden și în partea proximală a intestinului subțire, iar excreția medie de 25-30 la sută din totalul acumulat în ser/24 ore se efectuează în majoritate prin rinichi.

În tabelul 5, prin monitorizarea Holter/24 ore am înregistrat frecvența ExV/oră până și după digitalizare în funcție de concentrația drogului în ser (ng/ml) și de tipul de asociere a valvulopatiei mitrale, împărțind pacienții în 3 loturi: cu concentrația digoxinei de la 0,4 până la 1,09 ng/ml, de la 1,1 până la 1,79, iar în al treilea lot au intrat pacienții cu concentrația drogului de la 1,8 până la 2,5 ng/ml.

Tabelul 5

Frecvența extrasistoliilor ventriculare ExV/oră până și după digitalizare în funcție de concentrația digoxinei în ser (ng/ml) și tipul de asociere în valvulopatiile mitrale (VM>S și VM>I), ECG monitorizare Holter/24 ore

Tipul de VM	Digoxina în ser 0,4-1,09 ng/ml				Digoxina în ser 1,1-1,79 ng/ml				Digoxina în ser 1,8-2,5 ng/ml						
	Nr. pacienți	ExV/oră până la digitalizare	ExV/oră după digitalizare	Diferența ExV/oră log (N+1)	Digoxina în ser ng/ml	Nr. pacienți	ExV/oră până la digitalizare	ExV/oră după digitalizare	Diferența ExV/oră log (N+1)	Digoxina în ser ng/ml	Nr. pacienți	ExV/oră până la digitalizare	ExV/oră după digitalizare	Diferența ExV/oră log (N+1)	Digoxina în ser ng/ml
VM>S*	11/6	8,1±2,9 log (N+1) 0,67±0,16	3,37±1,2 log (N+1) 0,45±0,12	(-) 0,17±0,07 p<0,05	0,83±0,03	8/3	0,97±0,6 log (N+1) 0,2±0,08	1,07±0,5 log (N+1) 0,23±0,09	(+) 0,028±0,05 p>0,1	1,25±0,13	6/4	4,55±3,2 log (N+1) 0,29±0,12	2,30±0,8 log (N+1) 0,37±0,13	(+) 0,09±0,14 p>0,1	2,05±0,13
VM>I**	9/3	40,4±18,7 log (N+1) 1,27**±0,19	19,8±9,6 log (N+1) 0,96±0,19	(-) 0,31±0,08 p<0,001	0,82±0,09	11/5	38,5±22,4 log (N+1) 1,12**±0,24	51,1±31,1 log (N+1) 1,29±0,29	(+) 0,11±0,09 p>0,1	1,27±0,1	10/6	24,1±11,5 log (N+1) 1,0**±0,19	85,4±25,5 log (N+1) 1,76±0,13	(+) 0,76±0,19 p<0,001	2,16±0,35
P		<0,05			>0,1		<0,01			>0,1		<0,01			>0,1

Notă: Nr. pacienților cu ICC st I-II în numerar și în numărător st. III-IV (NYHA);

* - veridicitate ExV/oră între pacienții cu VM>S și VM>I.

**

Parametrii 1,09 și 1,79 ng/ml i-am determinat pentru că ne împărțeau loturile egale și statistic veridice în funcție de concentrația drogului în ser. Aici de subliniat că concentrația digoxinei în diapazonul de la 0,4 până la 2,0 ng/ml are o acțiune ionotrop pozitivă fără intoxicații digitale vizibile. Din tabel mai reiese că numărul ExV după digitalizarea pacienților cu ambele tipuri de valvulopatii mitrale asociate s-a micșorat veridic cu 0,17±0,07 și 0,31±0,8 ExV/oră în log(N+1) la toți bolnavii din primul lot, care au avut digoxina în ser 0,83±0,03 și 0,82±0,09 ng/ml, demonstrând că digoxina în diapazonul acestor concentrații are o acțiune antiaritmă (p<0,001) și, invers proporțional, la pacienții cu VM>I și concentrația drogului în medie de 2,16±0,35 ng/ml din diapazonul 1,8-2,5 ng/ml, drogul a avut o acțiune proaritmogenă (p<0,001). În loturile de pacienți cu dimensiunile de concentrație de la 1,1 până la 1,79 ng/ml, digoxina a avut o acțiune ionotrop pozitivă, iar ExV/oră înregistrate n-au avut diferențe veridice, nici simptome de intoxicații digitale, concentrația medie a drogului fiind de 1,25±0,13 și 1,27±0,1 ng/ml (p>0,1).

De menționat faptul că în primul lot de pacienți cu VM>S și acțiune antiaritmică a drogului 6 bolnavi au fost cu ICC st. III-IV, care deseori favorizează mărirea numărului de ExV. Și în lotul de bolnavi cu VM>I și acțiune proaritmogenă a digoxinei, de asemenea au fost 6 pacienți cu ICC st. III și IV. Deși stadiile de ICC au fost asemănătoare, la bolnavii cu VM>S, volumul telediastolic și fracția de ejeție cu disfuncțiile VS sunt mai minore și, probabil, au favorizat mai ușor acțiunea antiaritmică a drogului, pe când la pacienții cu VM>I disfuncțiile hemodinamice ale VS sunt mai drastice, din această cauză și dereglările de ritm ventricular sunt mai frecvente și mai nocive, iar digoxina din ser în medie de $2,16 \pm 0,35$ ng/ml a favorizat și mai mult acțiunea proaritmogenă a drogului. Subliniem că bolnavi cu intoxicații digitalice nici în al treilea lot nu s-au înregistrat. Maximul mediei gradațiilor ExV în puncte codate până și după digitalizare la pacienții cu VM>S din primul lot a fost în medie de $2,8 \pm 0,5$ puncte și, respectiv, $1,2 \pm 0,4$ puncte ($p < 0,05$), iar frecvența cardiacă concomitent a fost de $93,0 \pm 2,7$ și $71,9 \pm 2,6$ bătăi/min, adică s-a micșorat după digitalizare cu $22,0 \pm 3,8$ la sută ($p < 0,001$).

În lotul de pacienți cu VM>I și concentrația digoxinei în ser $> 1,8$ ng/ml acțiunea proaritmogenă s-a manifestat prin mărirea numărului de ExV > 30 /oră la 80% din bolnavi, iar ExV de gradații înalte (IVa și IVb) s-au înregistrat concomitent după digitalizare în 90 și 100%, acțiunea proaritmogenă fiind înregistrată și veridică aproape sută la sută ($p < 0,001$).

Pentru a argumenta mai fundamental acțiunea antiaritmică și proaritmogenă a digoxinei, am selectat 21 de pacienți cu ExV, la care s-au înregistrat mai mult de 10 ExV/oră, neluându-se în considerație tipul de valvulopatie mitrală (tab. 6).

La includerea în aceste loturi de înregistrare a ExV/oră s-au exclus pacienții cu hipo- sau hiperpotasemie în ser, care pot favoriza dereglările de ritm ventricular. De asemenea s-au exclus bolnavii cu clearance-ul creatininei mai mic de 50 ml/min, adică cei cu filtrația renală scăzută și care mai ușor pot face intoxicații digitalice, într-un cuvânt, am exclus toți factorii secundari ce pot provoca apariția aritmiilor ventriculare.

După cum se constată din tabel, acțiunea veridică antiaritmică a digoxinei se consideră micșorarea cu 50 la sută și mai mult a ExV după degitalizare și tratament. Asemenea efect s-a obținut la 9 bolnavi, concentrația drogului în ser a cărora a fost de la 0,59 până la 0,96 ng/ml (în medie $0,9 \pm 0,17$ ng/ml). Micșorarea numărului de extrasistolii în procente a fost de $76,8 \pm 4,47$, cu deviere de la 54,3 până la 91,1 la sută. Concentrația digoxinei în ser și volumul telediastolic la acești pacienți au fost semnificativ mai mici decât la pacienții la care acțiunea antiaritmică a drogului lipsea ($p < 0,05$). Majoritatea bolnavilor din acest lot au fost cu VM>S, iar la 7 din 9 s-a constatat și ICC de stadiile III-IV, care, după cum am menționat, contribuie la mărirea frecvenței și apariția mai multor ExV de gradații înalte, aici însă acțiunea antiaritmică a drogului a fost pozitivă. Acest fenomen demonstrează că funcționalitatea VS la bolnavii cu VM>S este satisfăcătoare chiar și la pacienții cu stadiile avansate de insuficiență cardiacă congestivă.

Tabelul 6

Acțiunea antiaritmică și proaritmogenă a digoxinei în funcție de concentrația drogului în ser, tipul valvulopatiilor mitrale și volumul telediastolic al VS (monitorizare Holter/24 ore)

Indicii explorați	Acțiune antiaritmică (1)			Acțiune ionotrop pozitivă (lot de control) (2)			Acțiune proaritmogenă (3)			Nr. total al pacienților	P_{1-2} P_{2-3}
	Nr. pacienților	VM>S	VM>I	Nr. pacienților	VM>S	VM>I	Nr. pacienților	VM>S	VM>I		
		9/7	7/5	2/2	36/14	19/7	17/7	10/7	2/2		
Concentrația digoxinei în ser, ng/ml	$0,9^* \pm 0,17$			$1,33 \pm 0,07$			$1,87^* \pm 0,22$				$< 0,05$ $< 0,05$
Volumul telediastolic (ml)	$167,7 \pm 6,7$			$153,3 \pm 6,3$			$202,0^* \pm 10,5$				$< 0,05$ $< 0,001$
Maximul mediei gradațiilor ExV în puncte codate	$3,63 \pm 0,6$			$2,46 \pm 0,31$			$4,7^* \pm 0,15$				$< 0,05$ $< 0,001$

Media potasiului în ser, (mmol/l)	4,6±0,13	4,45±0,06	4,47±0,12	>0,1 >0,1
Diferența ExV/oră log(N+1)	(-) 0,74*±0,12	0,032±0,042	(+) 0,952*±0,13	<0,001 <0,001
Clearanceul creatininei endogene (ml/min)	82,1±1,7	90,5±6,2	76,7±1,9	>0,1 <0,05

Acțiunea proaritmogenă, conform criteriilor V. Velebit et al., se consideră când mărirea frecvenței ExV este mai mare de 4 ori. De asemenea cresc și ExV de gradații maligne, ce pot provoca oricând tahicardii ventriculare cu fibrilație ventriculară cu stop cardiac. Maximul mediei gradațiilor ExV în puncte codate la acești bolnavi a fost foarte înalt, în medie 4,7±0,15 (p<0,001), iar concentrația digoxinei în ser a deviat între 1,25 și 2,25 ng/ml, în medie 1,87±0,22 ng/ml. Volumul telediastolic în acest lot a oscilat între 165 și 255 ml, în medie 202±10,9 ml. Semnificativ este faptul că la 8 din cei 10 bolnavi cu valvulopatii mitrale asociate a prevalat insuficiența mitrală. Toți pacienții nu aveau nici un simptom de intoxicație glicozidică, iar concentrația K⁺ în ser a fost în limitele admisibile, astfel acțiunea aritmogenă se explică exclusiv numai datorită drogului administrat.

Așadar, pacienții cu valvulopatii mitrale asociate și cu ICC de stadiile III-IV cu concentrația digoxinei în ser mai mare de 1,8 ng/ml, cu volumul telediastolic crescut peste 170 ml, se pot agrava prin apariția ExV de gradații înalte, cu mărirea frecvenței aritmiilor ventriculare.

La finele acestei comunicări este necesar să punem în discuție și intoxicația digitalică, care este tot atât de actuală ca și vechimea administrării acestor droguri.

Cum s-a constatat în urma examinării a 165 de bolnavi cu valvulopatii mitrale asociate, 33,3 la sută au fost subponderali, iar 26,1% - supraponderali. Restul pacienților au fost cu ponderabilitatea normală. Intoxicația digitalică s-a apreciat la 47 de pacienți (28,5%), dintre care jumătate au fost subponderali, iar 17 supraponderali. Numai 7 bolnavi cu greutate normală au avut simptome de intoxicație glicozidică.

Deoarece odată cu vârsta înaintată se micșorează și masa musculară, iar obezitatea la bătrâni nu este rară și, știind că digoxina și concentrația acesteia în mușchii scheletali este de 20 de ori mai înaltă, pe când în miocard este chiar de 50 de ori mai mare decât în serul sangvin, necumulându-se în stratul adipos subcutanat și în grăsimile depozitate. Astfel, riscul de intoxicație cu glicozidele digitalice la bătrâni este cu mult mai mare decât la pacienții maturi și tineri. Luând în considerație aceste deziderate, în *tabelul 7* am studiat indicii de digitalizare și concentrația de digoxină în ser cu tratamentul de lungă durată în funcție de vârstă, ponderea corporală și stadiul de ICC la cei 165 de bolnavi cu valvulopatii mitrale asociate.

Tabelul 7

Indicii de digitalizare și concentrația de digoxină în ser în tratamentul de întreținere în funcție de vârstă, ponderea corporală și stadiul de ICC

Vârsta (ani)	Stadiul de ICC	Pondere corporală (kg)	Pacienții cu ponderea în normă sau puțin ridicată				P ₁₋₃ 2-4	Pondere corporală (kg)	Pacienții cu ponderea scăzută				P ₅₋₇ 6-8	P ₁₋₅ 3-7 4-8
			Digitalizarea cu digoxină		Tratamentul de întreținere				Digitalizarea cu digoxină		Tratamentul de întreținere			
			Doza mg/24 ore	Digoxină în ser ng/ml	Doza mg/24ore	Digoxină în ser ng/ml			Doza mg/24ore	Digoxină în ser ng/ml	Doza mg/24 ore	Digoxină în ser ng/ml		
1	2	3	4	5	6	7	8							
36-59	I-II st. (n=49)	78,0 ± 2,1 (n=29)	0,53* ± 0,03	1,4 ± 0,08	0,39* ± 0,02	1,08* ± 0,07	<0,001 <0,01	57,6 ± 1,2 (n=20)	0,57 ± 0,04	2,16 ± 0,15	0,34 ± 0,03	1,32 ± 0,08	<0,001 <0,001	>0,1 <0,001 >0,1 <0,05
	III-IVst. (n=42)	77,3 ± 2,8 (n=23)	0,87* ± 0,09	1,68 ± 0,13	0,43* ± 0,03	1,22* ± 0,1	<0,001 <0,01	60,3 ± 1,1 (n=19)	0,61 ± 0,09	2,6 ± 0,16	0,38* ± 0,04	1,66* ± 0,15	<0,05 <0,001	<0,05 <0,001 >0,1 <0,05

P (I-II)-(III-IV)	>0,1	<0,001	<0,05	>0,1	>0,1		>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1			
60-75	I-IIst (n=40)	78,2 ± 1,5 (n=33)	0,44** ± 0,03	1,3 ± 0,12	0,26** ± 0,015	0,78**± 0,07	<0,001 <0,001	61,3 ± 1,8 (n=7)	0,56 ± 0,09	2,12 ± 0,2	0,25** ± 0,03	0,97** ± 0,07	<0,001 <0,001	>0,1 <0,001 >0,1 <0,05
	III-IVst. (n=34)	74,5 ± 1,5 (n=25)	0,51** ± 0,04	1,67 ± 0,1	0,29** ± 0,02	0,88**± 0,07	<0,001 <0,001	61,3 ± 0,7 (n=9)	0,60 ± 0,06	2,64 ± 0,16	0,28** ± 0,02	1,09** ± 0,07	<0,001 <0,001	>0,1 <0,001 >0,1 <0,05
P (I-II)-(III-IV)	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1		>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1			

Notă: În paranteze „n” – numărul pacienților explorați

*, ** - veridicitate ICC stadia I-II și III-IV după vârstă

După cum reiese din tabel, dozele digoxinei la digitalizare, comparativ cu dozele de întreținere la tratamentul de durată și concentrațiile de drog în ser sunt veridic mai mari în toate loturile de explorări ($p < 0,05$). Aceste date demonstrează că selectarea dozei optimale empirice de digoxină atât la saturabilitate, cât și la tratamentul de întreținere s-a efectuat empiric bine, luându-se în considerare și cantitatea de drog excretată prin rinichi/24 ore.

Dat fiind faptul că doza de digitalizare la pacienții din lotul cu vârsta de 36-59 de ani cu pondere normală sau puțin mărită a fost aproape identică – $0,53 \pm 0,03$ și $0,57 \pm 0,04$ mg/24 ore, concentrația digoxinei în ser la pacienții cu ponderea scăzută ($57,6 \pm 1,6$ kg) a fost mult mai mare ($2,16 \pm 0,15$ ng/ml) comparativ cu lotul martor și greutatea corporală $78,0 \pm 2,1$ kg, unde concentrația în ser a drogului a fost numai de $1,4 \pm 0,08$ ng/ml ($p < 0,001$). La tratamentul de lungă durată, doza de întreținere a drogului a fost de $0,39 \pm 0,02$ mg/24 ore, iar concentrația în sânge la pacienții cu ponderea normală era de $1,08 \pm 0,07$ ng/ml, comparativ cu bolnavii cu ponderea scăzută unde doza de întreținere a fost de $0,34 \pm 0,03$ mg/24 ore, iar concentrația în ser a fost veridic mai mare – $1,32 \pm 0,08$ ng/ml ($p < 0,05$), din care cauză la unii bolnavi pot apărea simptome minore de intoxicație digitalică.

O serie de capcane invizibile se întâlnesc în digitalizarea și tratamentul de durată la pacienții cu vârsta între 60 și 75 de ani. Astfel, la cei cu ponderea $74,5 \pm 1,5$ kg, doza de digitalizare era $0,51 \pm 0,04$ mg/24 ore, iar concentrația drogului în ser numai de $1,67 \pm 0,1$ ng/ml, comparativ cu bolnavii cu ponderea mai mică, de $61,3 \pm 0,7$ kg și cu doza de digitalizare $0,60 \pm 0,06$ mg/24 ore, care s-a cumulat până la concentrația de $2,64 \pm 0,16$ ng/ml, doză care ușor poate devia în intoxicație digitalică, din care cauză noi recomandăm în prezent la acești bolnavi doze mici de digoxină la tratamentul de întreținere de la $0,125$ până la $0,375$ mg/24 ore, doze la care, practic, nu se întâlnesc intoxicații digitalice. Aproape aceeași legitate s-a păstrat și în celelalte loturi comparabile. Important este că la pacienții cu ponderea în medie de la $57,6$ până la $61,3$ kg în toate loturile comparabile după digitalizare, concentrația drogului în ser a fost $> 2,12$ ng/ml, doze cu capcane idiopatice în tratamentul modern al insuficienței cardiace congestive. Pentru a demonstra complicitatea în tratamentul acestor bolnavi prezentăm 2 figuri cu curbele unice de digitalizare a 4 pacienți în funcție de ponderea corporală și de vârsta pacienților.

Pacientul „L” de 46 de ani cu ponderea corporală numai de 55 kg și bolnavul „D” de 40 de ani, însă cu ponderea de 91 de kg, ultimul primind doza zilnică de digoxină de 0,625 mg, adică de 2 ori și ceva mai mare decât a primului pacient. În finalul cumulării drogului exprimat prin 2 curbe pe parcursul a 6 zile, clar se demonstrează concentrația digoxinei în ser de 4,7 ng/ml la pacientul cu ponderea numai de 55 kg comparativ cu celălalt, ponderea căruia este aproape de două ori mai mare. Ultimul primind o doză mai mare și fiind mai tânăr, a avut concentrația drogului în ser la a 6-a zi numai de 1,8 ng/ml (figura 1).

Alt factor de risc în digitalizarea bolnavilor este vârsta înaintată a pacientului supus saturației cu digoxină (figura 2). Prin curbele acumulării zilnice a digoxinei în ser la pacienta „M” de 60 de ani (75 kg), care a început cumulara cu digoxină în doză de 0,375 mg/24 ore, iar de la a 3-a zi din cauza unor anorexii și a greții ușoare s-a trecut la doza de 0,25 mg, ca la a 6-a zi să se constate concentrația drogului în ser de 2,8 ng/ml, concentrație care-i provoca simptomele ușoare de intoxicație glicozidică. În continuare, după o zi de reținere, am continuat tratamentul de lungă durată numai cu 0,125

mg/24 ore, care, ulterior, în timp a păstrat concentrația drogului în ser cu oscilațiile între 0,56 și 0,88 ng/ml cu un efect inotrop pozitiv.

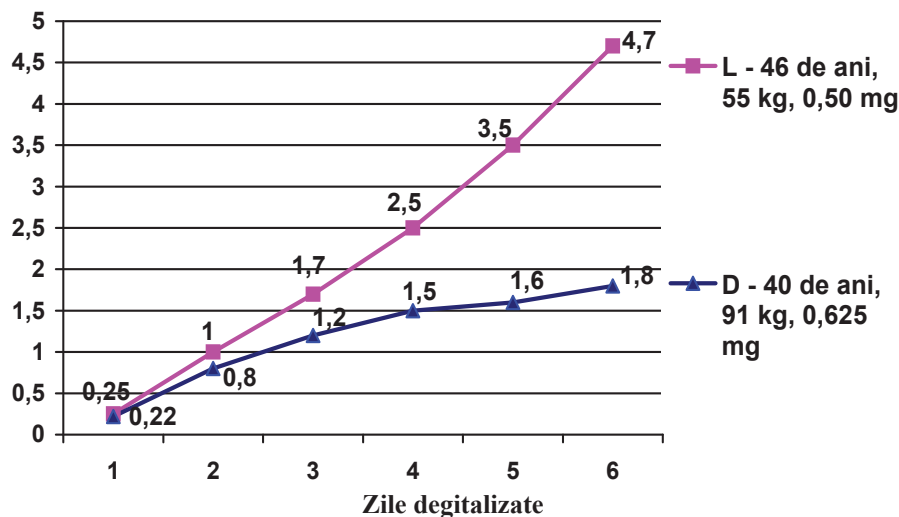


Fig. 1. Concentrația digoxinei în ser în funcție de ponderea pacienților ng/ml în ser

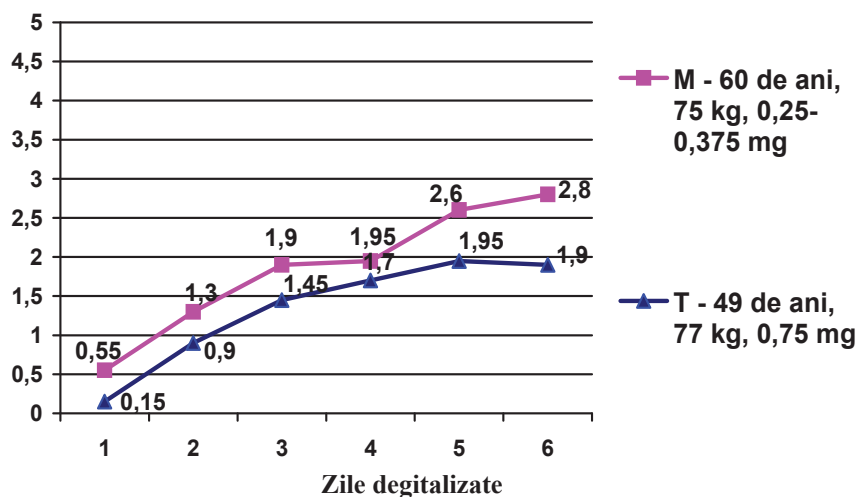


Fig. 2. Concentrația zilnică a digoxinei în ser în funcție de vârsta pacienților

Curba digitalizării pacientului „T” de 49 de ani (77 kg), care a primit digoxină în doză de 0,75 mg/24 ore, la a 6-a zi concentrația drogului în ser a fost numai de 1,9 ng/ml, concentrație ce ne-a permis să menținem doza de întreținere timp îndelungat între 0,25 și 0,375 mg/24 ore, de asemenea, cu efect inotrop pozitiv. Așadar, diferența numai de 11 ani mai mare în primul caz demonstrează cât de enigmatică este ecuația digitalizării în funcție de vârsta pacientului.

Făcând bilanțul rezultatelor obținute în acest studiu, deși nu se poate enunța o regulă simplă de tratament al tulburărilor de ritm pe fundalul ICC în valvulopatiile mitrale asociate, am vrea să subliniem că chiar la tratamentul complex modern cu diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie, vasodilatatoare, betablocante etc., digitalicele totdeauna au fost și sunt utile în combinațiile cu celelalte remedii la diferite etape compensatorii și decompensatorii hemodinamice. Cât privește tratamentul dereglărilor de ritm la acești pacienți, de asemenea, este foarte complicat în funcție de mai mulți factori nocivi. Iată de ce digoxina, care contribuie nu numai la creșterea contractilității miocardice, ci are și acțiune antiaritmică în doze de la 0,125 până la 0,375mg/24 ore, este oricând binevenită în tratamentul acestor bolnavi.

Discuții. Deși la sfârșitul secolului al XX-lea și începutul mileniului al treilea reumatismul articular acut și valvulopatiile reumatismale se întâlnesc mai rar, noi am studiat minuțios 1004 fișe medicale și 426 de necropsii ale pacienților spitalizați cu valvulopatii reumatismale în clinicile spitalelor municipale nr. 1, 2, 3, 4 și în Spitalul Clinic Republican (tab. 8, 9).

Pornind de la datele din aceste tabele, observăm că cel mai frecvent febra reumatismală afectează aparatul valvular mitral (circa 90 la sută), apoi în descreștere valvulele aortale, circa 30%, și pe ultima treaptă se plasează valvulele tricuspidiene (aproape 10 la sută). Dat fiind faptul că scopul acestui studiu a fost de a analiza în cel mai minuțios aspect toate tipurile de valvulopatii mitrale (*tab. 10, 11*) la cei 643 de pacienți explorați și 253 de necropsii în funcție de tipul valvulopatiei mitrale și vârsta bolnavilor, am constatat că la pacienții tineri și la cei maturi predomină insuficiența mitrală pură (38,9 la sută), iar la bolnavii mai în vârstă ($\geq 60-75$ de ani) prevalează valvulopatiile mitrale asociate cu prevalența stenozei mitrale (16,3%).

Tabelul 8

Clasificarea clinico-anatomică a valvulopatiilor postreumatismale în 1004 cazuri clinice și 426 de necropsii

Tipul valvulopatiilor postreumatismale	Cazuri clinice		Necropsii	
	<i>Nr. pacienți</i>	<i>%</i>	<i>Nr. pacienți</i>	<i>%</i>
Mitrale izolate și asociate	643	64	253	59,4
Aortale izolate și asociate	101	10,1	37	8,7
Mitralo-aortale asociate	226	22,5	95	22,3
Mitralo-tricuspidiene asociate	16	1,6	24	5,6
Mitralo-aortale-tricuspidiene asociate	18	1,8	17	4
În total	1004	100	426	100

Tabelul 9

Clasificarea clinico-anatomică a valvulopatiilor mitrale postreumatismale în 643 de cazuri clinice și 253 de necropsii

Tipul valvulopatiilor postreumatismale	Cazuri clinice		Necropsii	
	<i>Nr. pacienți</i>	<i>%</i>	<i>Nr. pacienți</i>	<i>%</i>
Insuficiența mitrală (IM)	266	41,4	23	9,1
Valvulopatie mitrală asociată cu prevalența insuficienței (VMA>I)	114	17,7	59	23,3
Stenoză mitrală (SM)	76	11,8	47	18,6
Valvulopatie mitrală asociată cu prevalența stenozei (VMA>S)	187	29,1	124	49,0
În total	643	100	253	100

În urma analizei datelor necropsiilor efectuate observăm că predomină pacienții cu valvulopatii mitrale asociate cu prevalența stenozei mitrale (49 la sută), iar insuficiența mitrală pură s-a sesizat numai în 9,1 la sută (*tab. 9*).

Datele clinice și necropsiile la pacienții cu vârsta $\geq 60-75$ de ani demonstrează situația mai aproape de adevăr în ceea ce privește discernarea valvulopatiilor mitrale în funcție de tipul și vârsta pacienților (*tab. 10, 11*).

Frecvența valvulopatiilor mitrale în funcție de tipul valvulopatiei și de vârsta pacienților investigați în 643 de cazuri clinice

Tipul valvulopatiei mitrale	Nr. pacienților	Până la 59 de ani		După 60 de ani	
		Nr.	%	Nr.	%
Insuficiența mitrală (IM)	266	250	38,9	16	2,5
VMA>I	114	71	11,0	43	6,7
Stenoză mitrală (SM)	76	61	9,5	15	2,3
VMA>S	187	97	15,1	90	14,0
În total	643	479	74,5	164	25,5

Frecvența valvulopatiilor mitrale în funcție de tipul și vârsta pacienților studiați în 253 de necropsii

Tipul valvulopatiei mitrale	Nr. pacienților	Până la 59 de ani		După 60 de ani	
		Nr.	%	Nr.	%
Insuficiența mitrală (IM)	23	13	5,1	10	4,0
VMA>I	59	34	13,4	25	9,9
Stenoză mitrală (SM)	47	35	13,8	12	4,8
VMA>S	124	58	22,9	66	26,1
În total	253	140	55,2	113	44,8

Așadar, involuntar apare întrebarea: prin ce se explică acest fapt divers? În primul rând, la tineri și la maturi mai frecvent se întâlnește hiperdiagnostica insuficienței mitrale, apoi prolapsul de valvă mitrală, travaliul cardiac hiperkinetic, diverse insuficiențe mitrale funcționale fac dificilă diagnostica acestei valvulopatii la tineri. Iar prevalența după 60 de ani, atât în clinică, cât și la necropsii, a valvulopatiilor mitrale asociate cu predominarea stenozelor mitrale, după cum reiese din *tab. 9, 10, 11*, poate fi argumentată prin evaluarea în timp a insuficiențelor mitrale în valvulopatiile mitrale asociate cu prevalența stenozei mitrale.

Analizând datele noastre, obținute pe parcursul ultimilor 30 de ani (vezi monografia „Valvulopatiile mitrale la vârstnici și senili”, Chișinău, „Știința” 1987, 248 p., în limba rusă) și datele unei lucrări fundamentale despre evoluția valvulopatiilor mitrale în Japonia pe parcursul a 25 de ani (S. Kawakito), în care autorul a constatat că până la vârsta de 15 ani insuficiența mitrală predomină (62,8%), iar stenoza mitrală și valvulopatiile mitrale asociate se întâlnesc numai la 2,8%, respectiv, în 9,8 la sută, constatăm că după 25 de ani, aceste valvulopatii la acești pacienți au evaluat astfel: stenoza mitrală și valvulopatia mitrală asociată s-au plasat pe primul loc (51,7%), iar insuficiența mitrală pură pe ultimul loc (10,1%), ceea ce corespunde aproape integral datelor din tabelele de mai sus.

În toate tratatele fundamentale din cardiologia modernă și manualele didactice universitare, descrierea tabloului clinic al valvulopatiilor începe cu stenoza mitrală, apoi cu insuficiența mitrală, după aceasta urmează în acest mod valvulopatiile aortale și tricuspidiene, iar tipurile de valvulopatii asociate cu dereglările lor hemodinamice particulare, aproape că nu sunt relatate. Atunci iarăși ne întrebăm: procedăm noi oare judicios în această ecuație complexă? Cred că nu este încă târziu să ne revedem tratatele fundamentale de medicină, diiscriind amănunțit și specificul clinico-auscultativ al dereglărilor hemodinamice, explorărilor fundamentale, diagnosticul diferențial etc. al valvulopatiilor asociate, care, după cum am arătat anterior, predomină pe primele locuri dintre toate valvulopatiile dobândite.

În ceea ce privește chestionarea ecuației dereglărilor de ritm în valvulopatiile mitrale asociate, rezultatele obținute de noi demonstrează că frecvența ExV depinde direct proporțional de tipul de asociere a valvulopatiilor mitrale. Așa, de exemplu, în VM>I semnificativ mai frecvent se înregistrează ExV de gradații maligne, comparativ cu VM>S, la care ExV se înscriu mult mai puțin, și de gradații preponderent ușoare. Această constatare se explică, în majoritate, prin starea funcțională a ventricolului stâng în VM>I și prin dereglările hemodinamice, care au loc în această valvulopatie. De asemenea, o importanță mare are gradul de insuficiență cardiacă : cu cât ICC este mai avansată, cu atât și frecvența ExV este mai mare, iar dereglările de ritm ventricular sunt preponderent de gradații înalte și maligne.

Din cele expuse am observat că și degitalizarea pacienților cu valvulopatii mitrale are legitatea sa și depinde, în mare măsură, de tipul de asociere mitrală, de stadiul de insuficiență cardiacă și de concentrația digoxinei în ser. Astfel, la pacienții cu VM>S și ICC de st. I-II cu concentrația drogului în ser sub 1,1 ng/ml, digitalizarea are efect antiaritmie în 42,9 la sută, iar la bolnavii cu VM>I și cu ICC mai mult în stadiile avansate, digitalizarea decurge deseori cu acțiune proaritmogenă la 47,6% din cazuri, accentuându-se că nivelurile serice ale drogului nu erau de acțiune toxică, K⁺ plasmatic fiind în limetele normalului. Prin urmare, mărirea numărului de ExV după digitalizare mai mult de 4 ori nu a fost cauza intoxicației glicozidice sau hipocaliemia și hiperaldosteronismul secundar, ci acțiunea proaritmogenă a drogului [8, 10, 16]. Această acțiune a digoxinei a fost mai frecvent întâlnită la pacienții cu VM>I și stadii avansate de ICC. Așadar, digitalizarea perorală cu doze mici de digoxină (0,25-0,375 mg/24 ore) este mult mai benefică pentru pacienții cu VM și fibrilație atrială forma tahisistolică [7, 9, 10, 17], iar tratamentul de întreținere de lungă durată este mai avantajos în doze nictemerale de numai 0,125-0,25 mg [1, 3, 7], când concentrația digoxinei în ser se menține între 0,59 și 0,96 ng/ml (în medie 0,9±0,17 ng/ml). Această concentrație în ser mai are și o acțiune antiaritmie ventriculară, micșorând numărul de ExV cu 76,8±4,47%, cu devieri de la 54,3 până la 91,1 la sută [7, 9, 10]. De asemenea, menționăm că digoxina în doze minimale (0,25 mg/24 ore) cu o concentrație a drogului în ser numai de 0,42±0,04 și 0,45±0,02 ng/ml la pacienții cu ICC st. I-II și st. III-IV a avut acțiune ionotrop pozitivă cu reducerea frecvenței ventriculare semnificative [7, 9, 10].

Unii autori [2, 12, 15, 18] au demonstrat prin studii randomizate că bolnavii, care primesc un asemenea tratament de durată cu digoxină și concentrația serică a lui de la 0,5 până la 1,2 ng/ml mult timp (ani de zile), nu fac decompensări hemodinamice, menținându-se fără agravări, fără spitalizări repetate și fără creșterea gradului de insuficiență cardiacă congestivă.

În ceea ce privește riscul de intoxicație cu digoxină, am constatat că el crește când concentrația serică a drogului depășește 2,0 ng/ml, mai ales la pacienții geriatrici și cu stadii avansate (III-IV) de insuficiență cardiacă congestivă, cu ce sunt de acord și alți autori [2, 3, 11, 12, 13]. Trialurile efectuate pe mii de pacienți nu au demonstrat influența digoxinei asupra mortalității, iar intoxicațiile cu digoxină se mențin aproape aceleași, deși folosirea drogului în tratamentul complex a scăzut de la 31,4% în 2001 până la 23,5 la sută în 2004 [13, 14]. O serie de autori menționează că intoxicațiile cu glicozizi cardiaci în ultimul timp se micșorează din următoarele circumstanțe: asocierea în medicația modernă și a altor droguri ce diminuează riscurile de toxicitate a digoxinei, aprecierea mai pe larg a drogului în ser, recomandările tratamentului de durată cu doze mici de întreținere, folosirea mai frecventă a antidotului antidigoxin Fab et al. [1, 3, 9, 10, 12]. Cu o menire profilactică, atenționăm medicii practici că intoxicațiile glicozidice cel mai frecvent se întâlnesc la vârstnici, pacienții cu ponderea scăzută sau cu obezitate, la bolnavii cu patologii concomitente renale și filtrația renală micșorată, în stadiile avansate de ICC cu insuficiență cardiacă refractară la tratamentul modern.

Întregind acest amplu studiu, subliniem că mai mult de două secole de aplicare a digitalicelor în tratamentul cardiovascular, studiul tonicardic farmacocinetic, digitalizarea și tratamentul de întreținere, supradozajul, interacțiunile cu alte remedii medicamentoase ale digoxinei sunt actuale și în prezent.

Concluzii

1. În ultimile decenii ale secolului trecut tipurile de valvulopatii mitrale în clinicile chișinăuene se repartizau astfel: la tineri și maturi până la vârsta de 60 de ani insuficiența mitrală pură era de

38,9%, iar VM>I – 11,0%, în total – 49,9 la sută, stenoza mitrală izolată – 9,5%, iar VM>S – 15,1%, în total 24,6 la sută. La analiza minuțioasă a protocoalelor de necropsii insuficiența mitrală pură era în 5,1%, iar VM>I - 13,4%, în total 18,5 la sută, stenoza mitrală izolată – 13,8%, iar VM>S – 22,9%, în total 37,7 la sută. În concluzie, la tineri și maturi în condițiile clinice prevalează insuficiența mitrală pură și asociată (49,9%), pe când la necropsii predomină stenoza mitrală izolată și asociată (37,7%). Deci avem o evidentă hiperdiagnostică a insuficienței mitrale la tineri.

2. Diagnostica tipurilor de valvulopatii mitrale la vârstnicii de 60-75 de ani s-a repartizat astfel: insuficiența mitrală pură era 2,5%, VM>I – 6,7%, în total 9,2 la sută, stenoza mitrală izolată – 2,3%, VM>S – 14,0%, în total 16,3 la sută. După analiza necropsiilor, insuficiența mitrală pură era 4,0%, iar VM>I – 9,9%, în total 13,9 la sută, stenoza mitrală izolată – 4,8%, iar VM>S – 26,1%, în total 30,9 la sută. Concluzionând, se poate afirma că la bătrâni predomină stenozele mitrale și valvulopatiile asociate cu prevalența stenozei mitrale. Deci pacienții cu insuficiența mitrală și prevalența insuficienței mitrale în valvulopatiile asociate decedază la o vârstă tânără și matură, având un pronostic mai prost, comparativ cu bolnavii cu valvulopatii asociate și prevalența stenozei mitrale.

3. Dereglările hemodinamice ale ventricolului stâng și frecvența ExV înregistrate prin monitorizarea Holter/24 ore corelează cu tipul de asociere al valvulopatiilor mitrale: în VM>I mai frecvent se înregistrează ExV atât de gradații minore, cât și de gradații înalte, comparativ cu VM>S, în care ExV sunt numeric mai puține și în majoritate de gradații ușoare ce favorizează pronosticul vieții acestora.

4. Digitalizarea pacienților cu VM>S și concentrația digoxinei în ser sub 1,1 ng/ml are un efect antiaritmie ventricular în 42,9 la sută datorită păstrării funcționalității ventricolului stâng, drept rezultat al menținerii constante a volumului telediastolic și al altor indici hemodinamici în limitele normalului.

5. Digitalizarea pacienților cu VM>I și concentrația digoxinei în ser mai mare de 1,8-2,0 ng/ml are un efect proaritmogen ventricular în 47,6 la sută datorită epuizării funcționale a ventricolului stâng, printr-un volum telediastolic mărit, fracția de ejeție micșorată și regurgitație mărită în atrul stâng, fără ca să se observe intoxicații digitale sau o hipokaliemie – toate acestea favorizând un pronostic nefavorabil cu diverse complicații vitale.

Bibliografie selectivă

1. Adams K.F., Gheorghide M., Uretski B.E. et al., *Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure*. I Am Coll Cardiol, 39 (6), 2002, p.946-956.
2. Ahmed A., Allman R.M., De Long J.F., *Inappropriate use of digoxin in older hospitalised heart failure patients*. J Gerontol a Biol Sel Med, 57 (2), M, 2002, p.138-143.
3. Bauman I.L., Didomenico R.I., Galanter W.L., *Mechanism, manifestations and management of digoxin toxicity in the modern era*. Am J Cardiovasc Drugs, 6 (2), 2006, p.77-86.
4. Brookes C.I., White P.A., Staples M. et al., *Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients*. Circulation, 1998; 98: p.1762-8.
5. Brand F.N., Abbott R.D., Kannel Wolf P.A., *Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: thirty-year follow-up in the Framingham study*. JAMA, 1985; 254: p.3449-3453.
6. Данилов А.А., *Митральные пороки в пожилом и старческом возрасте*. Кишинев, «Штиинца» 1987, 248с.
7. Данилов А.А., *Митральный порок сердца в возрастном аспекте (клинико-морфологические сопоставления, некоторые механизмы компенсации сердечной недостаточности, особенности лечения дигоксином)*. Дисс. доктора мед. Наук, Москва, 1991, с.234-280.
8. Danilov A.A., *Actualități în valvulopatiile reumatismale dobândite complicate cu insuficiență cardiacă congestivă*. Anale Științifice. Vol. II, USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, 2004, pp.5-36.
9. Dănilă A.A., *Glicozidele digitale și dereglările ritmului cardiac la pacienții cu valvulopatii mitrale*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, nr. 2 (2), Chișinău, 2005, pp.90-98.
10. Dănilă A.A., *Digitalizarea modernă și factorii de risc al intoxicațiilor digitale în tratamentul de lungă durată cu digoxină a insuficienței cardiace congestive la pacienții cu valvulopatii mitrale*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, nr.5 (9), Chișinău, 2006, pp.224-232.
11. Grosu A., *Fibrilația atrială*. Chișinău, Universul, 2006, 176 pp.
12. Harrison T.K., *Principiile medicinei interne*. Vol. I, ediția II, București, 2001, pp.1383-1461

13. Hussain Z., Swindle J., Hauptman P.J., *Digoxin use and digoxin toxicity in the post. DIG trial era.* J Card Fail, 2006, 12 (5), p. 343-346.
14. Lader E., Egan, Hunsberger S. et al., *The effect of digoxin on the quality of life in patients with heart failure,* J Card Fail, 2003, 9 (1), 4-12.
15. Lip G., Beevers D., *ABC of Atrial Fibrillation: history, epidemiology, and importance of atrial fibrillation,* J, 1995; 311: 1361-1365.
16. Мухарлямов Н.М., Мареев В.Ю., *Лечение хронической сердечной недостаточности,* Москва, Медицина, 1985, 156 стр.
17. Rajska-Neumann A., Chmielewski Z., Jowak A. et al., *Simptoms of severe digoxin intoxications in patients hospitalised in geriatric ward,* Prezegl Lek, 2004; 61 (4):401-404.
18. Rich M.W., McSherry F., Williford W.C. et al., *Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure, the DIG study,* J Am Coll Cardiol, 2001; 38 (3): 806-813.
19. Kawakito S., *Rheumatic fever and rheumatic heart disease in Japan,* Jpn Circulation J, 1986, vol. 50, 1241-1245.

Rezumat

Analizând 1004 de fișe medicale și 426 de necropsii ale pacienților cu valvulopatii reumatismale, s-a constatat în media datelor clinice cu cele din necropsiiile efectuate că aparatul valvular mitral a fost afectat în 61,7%, cel aortal în 9,4%, cel mitral-aortal în 22,4%, mitral-tricuspidian în 3,6% și mitral-aortal-tricuspidian în 2,9 la sută. Deoarece valvulopatiile mitrale asociate luate împreună (VM>I și VM>S) au fost cel mai frecvent întâlnite, în prezentul studiu am analizat minuțios dereglările de ritm ventricular pe fundalul fibrilației atriale cronice, digitalizarea și tratamentul continuu de durată cu digoxină și intoxicațiile digitalice în funcție de vârsta pacienților, stadiul insuficienței cardiace congestive, tipul valvulopatiilor mitrale, concentrației digoxinei în ser și de ponderea corporală a bolnavilor explorați.

Summary

The study of 1004 cases with mitral valvular heart disease and analysis of 426 data of necropsy was performed. The retrospective analysis showed that the pure mitral valvular defect was revealed in 61.7%, the lesion of mitral and aortic valves in 22.4%, of mitral and tricuspid valves in 3.6% and mitral-aortic-tricuspid valves in 2.9%. Because the prevalence of associated mitral valvular heart diseases (VM>I și VM>S) was obvious, a thorough analysis of ventricular rhythm disturbances in dependence of chronic atrial fibrillation, of saturation with digitalis and of the digitalis treatment, as well as the analysis of the digitalis toxicity according to patients age, the stage of heart failure, the type of mitral valvular heart diseases, digitalis serum concentration and the patients body weight.

ASPECTE CLINICO-HEMODINAMICE ȘI MODIFICĂRI ALE SPECTRULUI GLUCIDIC LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

Valeriu Revenco¹, dr. h. în medicină, prof. univ., **Liviu Grib¹**, dr. în medicină, conf. univ., **Viorica Ochișor¹**, dr. în medicină, **Georgeta Dascal¹**, **Alexandru Mrocek²**, **Natalia Mitcovscaia³**, USMF „Nicolae Testemițanu”¹, Academia de Educație medicală postuniversitară², Minsk, Belarus, Universitatea de Stat de Medicină³, Minsk, Belarus

Sindromul metabolic (SM) reprezintă o constelație de factori, asociați cu creșterea riscului bolilor cardiovasculare aterosclerotice și a diabetului zaharat (DZ), și devine tot mai răspândit, în fond, ca rezultat al creșterii incidenței obezității în populație [1]. Prezența frecventă a hipertensiunii arteriale (HTA), obezității androide (abdominale) și a dereglărilor metabolismului glucidic și lipidic a înaintat problema reunirii acestor tulburări în acest sindrom unic, cum este SM, descris în literatura de specialitate și ca sindrom de insulinorezistență etc. [2].

La pacienții cu SM riscul bolilor cardiovasculare se dublează în comparație cu persoanele fără SM. Complexul de dereglări reciproce ale metabolismelor glucidic (hiperinsulinemie (HI), toleranță alterată la glucoză (TAG) sau la diabetul zaharat (DZ) tip II, lipidic, asociate cu alterarea mecanismelor reglatoare ale tensiunii arteriale (TA) și funcției endoteliale este inițiat de insulinorezistență

– scăderea sensibilității țesuturilor la insulină, care este cheia SM [3]. Factorul patogenetic comun tuturor patologiilor numite se consideră rezistența periferică înaltă la acțiunea insulinei și consecința ei firească – hiperinsulinismul (HI) [3]. Deși, din punct de vedere fiziopatologic, există tendința de a plasa în prim-plan insulinorezistența și HI, nu se exclude faptul că tulburările sunt cauzate de surplusul ponderal, posibil, indus prin abord alimentar excesiv, însoțit de TAG, modificările spectrului lipidic și de HTA [4]. Fiecare dintre tulburările descrise separat reprezintă un factor de risc, iar asocierea mai multor factori prezintă un risc important în dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare majore [5].

În această ordine de idei pare să prezinte interes aprecierea particularităților clinico-hemodinamice și a modificărilor spectrului glucidic la pacienții cu SM.

Scopul studiului este aprecierea particularităților clinico-hemodinamice și a modificărilor spectrului glucidic la pacienții hipertensivi obezi în funcție de prezența SM.

Materiale și metode. Au fost selectați pentru analiză 63 de pacienți cu SM (vârsta medie $49 \pm 0,6$ ani). Lotul martor l-au constituit 56 de pacienți fără SM de aceeași vârstă. Criteriul de includere în grupul de cercetare a fost prezența obligatorie a HTA de gradele I-II în asociere cu obezitatea. Criteriile de excludere au fost cazurile de HTA severă, hipo- și normoponderitate, angina pectorală instabilă, infarctul miocardic acut, insuficiența cardiacă cronică avansată (gr. III-IV NYHA) și aritmiile severe.

Studiul a fost inițiat prin interviuarea pacientului, ale cărei rezultate au fost înscrise într-un chestionar special elaborat. Apoi s-a efectuat examenul clinic și s-au determinat datele antropometrice: înălțimea (*h*), masa (*m*), perimetrul taliei (*PT*), perimetrul șoldului (*PȘ*). Prin determinarea indicelui Quetelet (indicele masei corporale – IMC) a fost stabilit gradul de obezitate. Drept indice de obezitate s-a considerat $IMC \geq 30$. Obezitatea abdominală a fost considerată atât în prezența raportului $PT/PȘ > 0,9$ la bărbați și $> 0,85$ la femei, cât și a $PT \geq 102$ cm la bărbați și ≥ 88 cm la femei. Gradația HTA s-a efectuat conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie [6].

Diagnosticul de SM a fost stabilit în baza recomandărilor O.M.S. [7]. SM este definit ca prezența a cel puțin 3 din următoarele: obezitate abdominală, creșterea concentrației de trigliceride, scăderea concentrației de HDL-colesterol, HTA, valori crescute ale glicemiei a jeun.

S-a determinat glicemia bazală, prin metoda de glucozoxidare. Pacienților cu glicemia bazală $< 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) li s-a efectuat testul de toleranță la glucoză oral (TTGO): administrarea per os a 75 g de glucoză pură diluată în 200 ml de apă și determinarea glicemiei după 2 ore de la administrare. În timpul TTGO au fost apreciate insulina imunoreactivă (IIR) și peptida-C. Pe parcursul acestor 2 ore s-au exclus ingerarea lichidului, alimentelor, medicamentelor și efortul fizic. IIR și peptida-C serică au fost determinate cu ajutorul truselor de reactive Insulin IRMA și C-peptide IRMA ale companiei IMMUNOTECH, Republica Cehă. S-a apreciat hemoglobina glicozilată (HbA_{1c}) (efectuată cu ajutorul reactivelor firmei “Lachema” – acizii tricloracetic și tiobarbituric). Pentru aprecierea stării spectrului glucidic la pacienții lotului studiat am aplicat criteriile de apreciere ale O.M.S., conform cărora glicemia bazală (apreciată în serul sângelui venos) $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) se consideră un indice al DZ.

Rezultate și discuții. SM s-a constatat la 63 (52,9%) de pacienți (grupul I), iar 56 (47,1%) de pacienți au fost fără SM (grupul II). În grupul I cu SM în 27 de cazuri (22,7%) s-a stabilit DZ tip II, în 15 cazuri (12,6%) – TAG și în 21 cazuri (17,6%) – HI, însoțită de valori normale ale glicemiei.

Examinarea indicilor clinico-hemodinamici la pacienții din lotul studiat a relatat unele aspecte caracteristice hipertensivilor obezi. Acuzele pacienților au relevat deosebiri discrete la grupul de pacienți cu SM față de pacienții fără SM.

În urma monitorizării indicilor hemodinamici s-a constatat că printre pacienții din lotul cercetat sufereau de HTA gr. I 10,1% și HTA gr. II – 89,9%. Evaluarea loturilor a demonstrat că printre pacienții cu SM au fost 3 cazuri (4,8%) de HTA gradul I și 60 de cazuri (95,2%) de HTA gradul II. În același timp, printre pacienții fără SM au fost 8 cazuri (14,3%) de HTA gradul I și 48 de cazuri (85,7%) de HTA gradul II. Modificările hemodinamice determinate în urma interviuării și monitorizării inițiale a tuturor pacienților hipertensivi obezi cu și fără SM sunt prezentate în *tabelul 1*.

Interviurea pacienților a relevat tendința mai tardivă a debutului HTA la pacienții cu SM, comparativ cu grupul de pacienți fără SM ($43,2 \pm 0,7$ vs $38,9 \pm 0,8$ ani, $p < 0,001$). Totodată, caracterul debutului HTA în grupele studiate a fost similar.

Valorile hemodinamice la pacienții hipertensivi în funcție de prezența SM

Indicii, unități de măsură	SM nr. 63	Non SM nr. 56
TAS, mmHg	156,1 ± 1,3	156,04 ± 1,2
TAD, mmHg	94,1 ± 0,9	95,5 ± 0,6
FCC, b/min	78,0 ± 0,9	77,6 ± 0,99
Debutul HTA, ani	43,2 ± 0,7	38,9 ± 0,8***
Durata HTA, ani	6,2 ± 0,6	9,6 ± 0,8**

Notă: *- $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$

p - coeficientul semnificației diferenței indicilor la pacienții cu SM față de pacienții fără SM.

Astfel, s-a demonstrat predominarea debutului lent cu sporirea treptată a valorilor HTA în 40 de cazuri (63,5%) la pacienții cu SM și în 37 de cazuri (66,1%) la pacienții fără SM. Debutul brusc al HTA, însoțit de valori înalte, dar în lipsa complicațiilor, a fost caracteristic pentru 23 de pacienți (36,5%) din grupul cu SM și 19 pacienți (33,9%) din grupul fără SM.

Concomitent s-a analizat durata HTA la pacienții obezi, care a evidențiat deosebiri marcante printr-o durată mai scurtă a bolii la pacienții grupului cu SM ($6,2 \pm 0,6$ vs $9,6 \pm 0,8$ ani; $p < 0,01$). Deosebiri discrete s-au remarcat atât în valorile TAS ($156,1 \pm 1,3$ vs $156,04 \pm 1,2$ mmHg; $p > 0,05$), cât și în nivelul TAD ($94,1 \pm 0,9$ vs $95,5 \pm 0,6$ mmHg; $p > 0,05$) la ambele grupuri evaluate. Nu s-au semnalat diferențe vădite nici în valorile FCC la ambele grupuri de pacienți ($78,0 \pm 0,89$ vs $77,6 \pm 0,99$ b/min; $p > 0,05$).

Datele prezentate au permis a constata că valorile hemodinamice nu s-au deosebit mult în cele două grupuri de pacienți hipertensivi obezi. Totodată, valorile mai înalte ale vârstei la care a debutat HTA și durata mai mică a bolii la grupul cu SM de pacienți induc ipoteza existenței unor condiții speciale, care au accelerat evoluția HTA, în cazul dat existența perturbărilor metabolismului glucidic și ca urmare, posibil, a modificărilor endoteliului vascular.

La pacienții din lotul cercetat valorile medii ale glicemiei bazale au indicat deosebiri semnificative în grupul cu SM față de grupul fără SM ($6,1 \pm 0,3$ vs $4,6 \pm 0,1$ mmol/l; $p < 0,001$). TTGO cu aprecierea IIR și a peptidei-C detectă prezența și gradul HI și a TAG [8].

Estimarea glicemiei bazale în timpul TTGO a indicat deosebiri discrete ale valorilor acesteia în grupurile studiate ($4,9 \pm 0,1$ vs $4,6 \pm 0,1$ mmol/l; $p > 0,05$) (fig. 1).

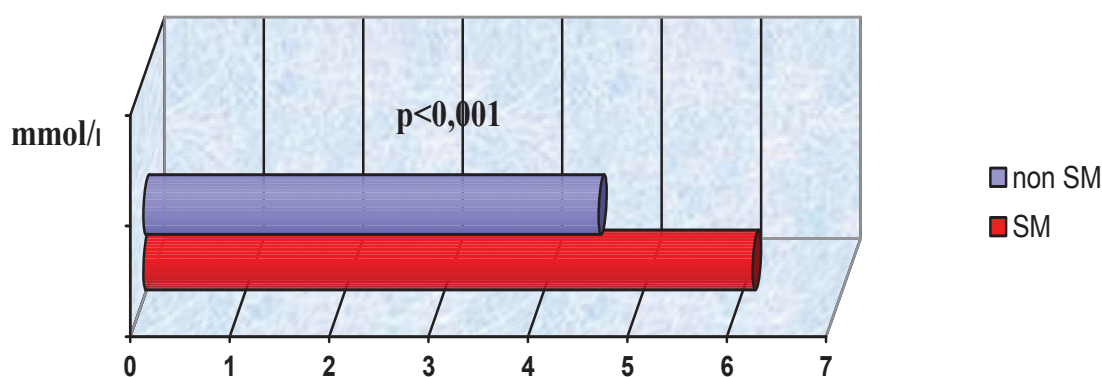


Figura 1. Glicemia bazală în funcție de prezența SM

în timp ce determinarea glicemiei după TTGO a demonstrat valori sporite în grupul cu SM ($7,3 \pm 0,3$ vs $5,7 \pm 0,1$ mmol/l; $p < 0,001$) (fig. 2).

După efectuarea TTGO, la 15 pacienți (12,6%) s-a constatat TAG (glicemia 7,8-11,1 mmol/l). Concomitent, în urma efectuării TTGO au fost înregistrate două cazuri (1,7%) de DZ tip II (glicemia $\geq 11,1$ mmol/l).

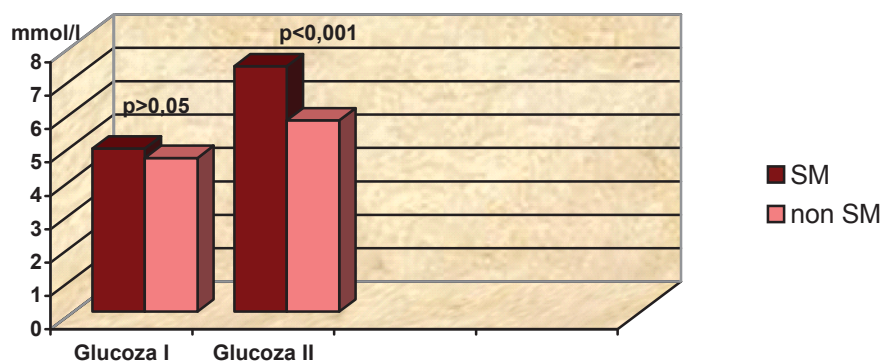


Figura 2. TTGO la pacienții hipertensivi în funcție de prezența SM

În scopul definirii HI conform metodei de apreciere a IIR aplicate, în acest studiu am utilizat următorii indici: IIR bazal > 11,9 $\mu\text{U/ml}$ și IIR la 2 ore după TTGO > 94,8 $\mu\text{U/ml}$. Nivelul IIR bazale la persoanele sănătoase, potrivit studiilor de specialitate, variază în limitele 3 și 20 $\mu\text{U/ml}$, unii autori indicând nivelul bazal al IIR > 12,5 $\mu\text{U/ml}$ și după 2 ore a TTGO > 28,5 $\mu\text{U/ml}$ [3]. La etapa actuală nu există criterii unice acceptate ale HI. Deficiența suplimentară în unificarea criteriilor de HI este determinată și de faptul că nivelul absolut al IIR depinde de metoda de stabilire și de seturile aplicate [5].

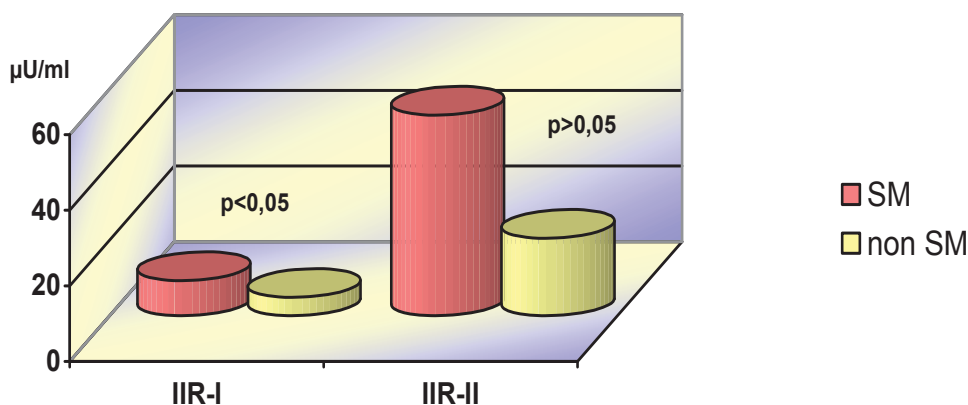


Figura 3. IIR determinată în timpul TTGO în funcție de prezența SM

Estimarea valorilor IIR bazale la pacienții cu HTA în asociere cu obezitatea a demonstrat deosebiri certe în grupurile studiate, prin nivelurile majorate ale acestora în grupul cu SM ($9,4 \pm 0,9$ vs $4,9 \pm 0,8$ $\mu\text{U/ml}$; $p < 0,05$) în comparație cu grupul fără SM, în timp ce determinarea IIR după TTGO a indicat deosebiri discrete, dar cu o tendință de majorare în grupul cu SM ($53,1 \pm 8,5$ vs $20,5 \pm 9,2$ $\mu\text{U/ml}$; $p > 0,05$) (fig. 3). HI determinată prin nivelul IIR bazal a fost apreciată în 11 cazuri (12,0%), însă IIR stabilită după TTGO a semnalat prezența HI în 7 cazuri (7,6%). Drept criteriu de insulinorezistență, în studiul prezent au fost considerate devierile de la normă ale indicilor spectrului glucidic (glicemiei, IIR, peptidei-C), determinați bazal și după efectuarea TTGO.

Până în prezent datele despre insulinorezistență descrise în literatura de specialitate sunt contradictorii. Conform rezultatelor studiului Botnia, efectuat în 2001 în Finlanda și Suedia, insulinorezistența (HI) în prezența toleranței la glucoză nemodificate a fost depistată la 15% din bărbați și la 10% din femei, în prezența TAG la 64% din bărbați și la 42% din femei, iar la pacienții cu DZ tip II – la 84% din bărbați și la 78% din femei [3].

De menționat faptul că semnificația diagnostică al TTGO crește o dată cu determinarea valorilor peptidei-C bazale > 1,2 nmol/l și a peptidei-C serice după 2 ore a TTGO > 1,4 nmol/l, acesta fiind un alt criteriu de HI [5].

Valorile peptidei-C bazale au fost net superioare în grupul cu SM ($608,4 \pm 49,9$ vs $137,0 \pm 19,2$ $\mu\text{U/l}$; $p < 0,001$) în comparație cu grupul fără SM (fig. 4).

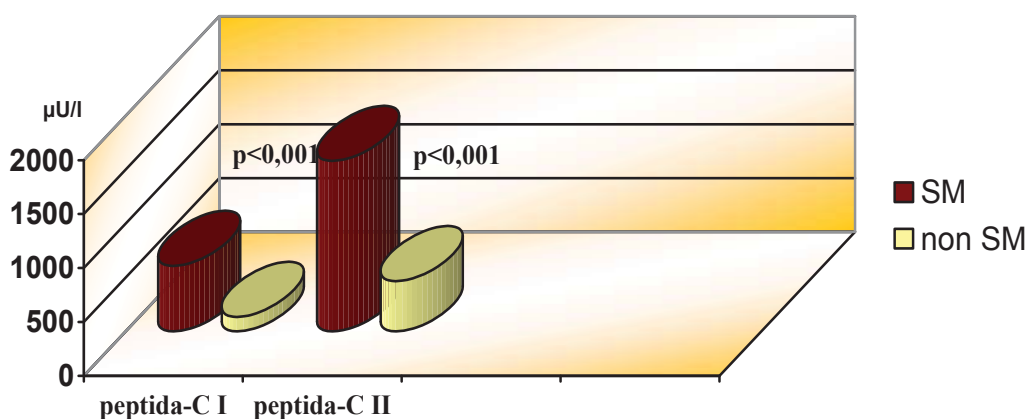


Figura 4. Peptida-C serică în timpul TTGO la pacienții hipertensivi cu SM

Nivelul sporit al peptidei-C serice după TTGO s-a înregistrat în grupul cu SM ($1581,0 \pm 129,2$ vs $466,7 \pm 68,5$ $\mu\text{U/l}$; $p < 0,001$). În conformitate cu metoda de determinare a peptidei-C în acest studiu valorile bazale $172 - 258$ $\mu\text{U/l}$ și după TTGO $647-971$ $\mu\text{U/l}$ au fost considerate în limite normale. Estimarea valorilor peptidei-C bazale la pacienții cu HTA și obezitate a indicat valori avansate ale acesteia în 35 de cazuri (38,1%) și după TTGO în 29 de cazuri (31,6%), din grupul cu SM.

Unele studii au demonstrat că concentrația peptidei-C în normă este mai mare decât a insulinei. Datele din literatura de specialitate relatează că durata vieții peptidei-C endogene este de 20 min., a insulinei imunoreactive – de la 4 la 10 min. și a proinsulinei – de 17,2 minute. Astfel, un tablou mai exact despre funcția secretorie a celulelor- β ale insulelor Langherhans ale pancreasului indică determinarea nivelurilor peptidei-C și ale proinsulinei. Astfel, hiperpeptidemia-C a jeun sau după TTGO poate fi o relatare mai exactă a hipersecreției insulinei de către pancreas. Concentrația insulinei în circuitul sangvin depinde de clearanceul insulinei de către ficat și de prezența sau de lipsa hemolizei în timpul examenului. În același timp, peptida-C nu este extrasă din circuit de către ficat, are o cinetică liniară și reflectă cu „certitudine” secreția insulinei de către pancreas [9].

În scopul aprecierii activității insulinei poate fi calculată valoarea indicelui (Caro) raportul glucoză (mmol/l)/insulină ($\mu\text{U/ml}$) a jeun și după 2 ore a TTGO. Valoarea indicelui $< 0,33$ se consideră un semn indirect al insulinorezistenței [3, 5].

În studiul actual determinarea raportului glucoză/IIR bazal și după 2 ore a TTGO a permis a aprecia insulinorezistența la pacienții cu HI și/sau TAG a jeun în 6 cazuri (16,7%) și după TTGO în 26 de cazuri (72,3 %). Conform unor cercetări, s-a demonstrat că sensibilitatea raportului glucoză (mmol/l)/IIR $\mu\text{U/ml}$ a jeun a constituit 42 % și specificitatea 84%, pe când după 2 ore a TTGO sensibilitatea a fost 77 % și specificitatea 47 % [3].

Studiul UKPDS a stabilit rolul primordial al HbA_{1c} în controlul de durată al stării glicemiei. Nivelul recomandat al HbA_{1c} (DCCT standard % Hb) pentru nondiabetici este $< 6,1$, pentru pacienții cu DZ tip II $< 6,5$, de hotar $6,6-7,5$ și neadecvat $> 7,5$ [10].

În urma evaluării HbA_{1c} s-au stabilit valori majorate ale acesteia la pacienții cu SM ($6,7 \pm 0,35$ vs $4,9 \pm 0,1$; $p < 0,001$) (fig. 5). Din totalitatea pacienților lotului, valori avansate ale HbA_{1c} s-au înregistrat în 23 de cazuri (19,3%), care se refereau la grupul cu SM, dintre care două cazuri (1,7%) vizau pacienții cu HI în prezența glicemiei normale, 4 cazuri (3,4%) – pacienții cu TAG și 17 cazuri (14,3%) – pacienții cu DZ tip II.

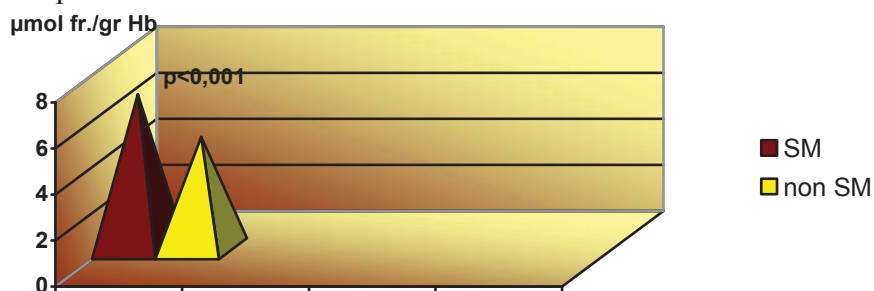


Figura 5. Valorile HbA_{1c} la pacienții hipertensivi în funcție de prezența SM

Rezumând cele relatate mai sus, conchidem că indicii clinico-hemodinamici la pacienții hipertensivi obezi nu diferă de prezența SM, iar asocierea dereglărilor spectrului glucidic la acești pacienți reprezintă, de fapt, diferite etape de evoluție a insulinorezistenței, manifestate inițial prin HI compensatorie, apoi – TAG, urmată ulterior de apariția DZ tip II.

Concluzii

1. SM a fost manifestat în 22,7 % cu diabet zaharat tip II, 12,6 % – toleranță alterată la glucoză, 17,6 % – valori glicemice în limitele normei în asociere cu hiperinsulinemia.

2. La pacienții cu SM se constată valori veridice mai avansate și perturbări ale indicilor metabolismului glucidic față de cei fără SM. Pentru pacienții cu SM a fost caracteristică o hiperinsulinemie marcată, însoțită de valori normale ale glicemiei și, în unele cazuri, de hiperglicemie, ceea ce nu s-a observat la cei fără SM.

3. Indicii clinico-hemodinamici nu variază semnificativ în grupele de pacienți hipertensivi obezi cu/și fără SM. Valorile mai înalte ale vârstei la care a debutat HTA și durata mai mică a bolii la pacienții cu SM corelează cu prezența perturbărilor metabolismului glucidic, care ar avea un rol special în accelerarea evoluției hipertensiunii arteriale.

4. Asocierea dereglărilor spectrului glucidic la pacienții hipertensivi obezi cu SM reprezintă, de fapt, diferite etape ale insulinorezistenței – hiperinsulinemia, toleranța alterată la glucoză și DZ tip II.

Bibliografie selectivă

1. Aronne Louis J., Brown W. Virgil and Kathy Keenan Isoldi, CDE., *Cardiovascular disease in obesity: A review of related risk factors and risk-reduction strategies*// Journal of Clinical Lipidology. Volume 1, Issue 6, December 2007, Pages 575-582.

2. Jeppesen J., Hansen T., Rasmussen S. et al., *Insulin resistance, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Disease: A Population Based Study*. J. Am. Coll. Cardiol., May 29, 2007; 49(21): 2112-2119.

3. Shanik M., Xu Iu, Skrha J. et al. , *Insulinresistance and hyperinsulinemia*. Diabetes Care 31 (Suppl. 2), 2008: S262-S 268.

4. Klein S., Allison D. , Heymsfield S., Kelley D., Leibel R., Nonas C, *Waist Circumference and Cardiometabolic Risk*. Diabetes Care In Press, published online March 14, 2007.

5. Farin H. M.F. MD, Abbasi F. MD and Reaven G. M. MD, *Comparison of Body Mass Index Versus Waist Circumference With the Metabolic Changes That Increase the Risk of Cardiovascular Disease in Insulin-Resistant Individuals*. The American Journal of Cardiology, Volume 98, Issue 8, 15 October 2006, 1053-1056.

6. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., Grassi G., Heagerty A., Kjeldsen S., Laurent S., Narkiewicz K., Ruilope L., Rynkiewicz A., Schmieder R., Boudier H., Zanchetti A. *ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension*. J. Hypertens, 2007 Oct; 25(10):2184.

7. Ryden L., Standl Eb, Bartnik M. et al., *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary*. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the study of Diabetes. European Heart Journal (2007) 28, 88-136.

8. Carroll J., Chiapa A., Rodriguez M., Phelps D., Cardarelli K., Vishwanatha J., Bae S., Cardarelli R., *Visceral Fat, Waist Circumference, and BMI: Impact of Race/ethnicity*. Obesity (Silver Spring) 2008, Jan 17.

9. Blaha M. and Elasy T., *Clinical Use of the Metabolic Syndrome: Why the Confusion ?* Clin. Diabetes, July 1, 2006; 24(3): 125-131.

10. Parikh N., Pencina M., Wang T., Lanier K., Fox C., D'Agostino R., Vasan R., *Framingham Heart Study, Framingham, Mass 01702-5803, USA. Increasing trends in incidence of overweight and obesity over 5 decades*. Am J, Med., 2007; 120(3):242-50 (ISSN: 1555-7162).

Rezumat

A fost examinat un lot de 63 de pacienți cu sindrom metabolic și 56 de pacienți fără acesta cu hipertensiune arterială gradul I-II în asociere cu obezitatea, vârsta medie 49±0,6 ani. Evaluarea complexă a pacienților a demonstrat că SM s-a manifestat în 22,7 % prin diabet zaharat tip II, 12,6 % – toleranță alterată la glucoză, 17,6 % – valori glicemice în limitele normei în asociere cu hiperinsulinemia. La pacienții cu SM se constată

valori veridice mai avansate și perturbări ale indicilor metabolismului glucidic față de cei fără SM. Pentru pacienții cu SM era caracteristică o hiperinsulinemie marcată, însoțită de valori normale ale glicemiei și în unele cazuri de hiperglicemie, ceea ce nu s-a observat la cei fără SM.

Nu s-au semnalat deosebiri evidente ale parametrilor clinico-hemodinamici în funcție de prezența sindromului metabolic.

Sumarry

It was examined 63 patients with metabolic syndrome and 56 with out metabolic syndrome with arterial hypertension of I – II degree in association with obesity the mean age $49 \pm 0,6$ years. The complex evaluation of patients established that the group of patients with metabolic syndrome wasn't homogenous: 22,7% - diabetes mellitus type II; 12,6% - deteriorated tolerance to glucose; 17,6% - glicemic data were into normal limits in association with hyperinsulinemia. For MS patients was typical a significant hyperinsulinemia, associated with normal values of glicemic and several cases with hyperglycemia, a condition that was not observed to the patients with out MS. No significant changes of clinical and hemodynamical indexes revealed according to the presence of MS.

MANAGEMENTUL LA ETAPA DE PRESPITAL A PACIENȚILOR CU TRAUMATISMUL CARDIAC ÎNCHIS ȘI ELEVAȚIA SEGMENTULUI „ST”

Lev Crivceanschi, dr. în medicină, conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Conform datelor OMS, în structura traumatismului traumatismul toracic constituie 3,5-10,2%, din care la o treime din acestea se depistează traumatismul cardiac [1,2]. Ponderea pacienților cu elevația segmentului „ST” în structura traumatismului toracic alcătuiește 16,9 % [1,6]. În majoritatea cazurilor, la pacienții cu traumatismul cardiac închis și elevația segmentului „ST” în perioada precoce se instalează aritmiile cardiace critice, în aproximativ 94,5% și moartea subită cardiacă, în cca 5,4% din cazuri [1,6]. Letalitatea la pacienții cu traumatismul cardiac închis și elevația segmentului „ST” constituie 42% și picul letalității este în a treia zi de la debutul traumei [1,6].

Scopul studiului. Demonstrarea că traumatismul cardiac închis și elevația segmentului „ST” reprezintă o stare critică și afectarea cordului potențial letală. Managementul argumentat, conform protocoalelor clinice în caz de traumatism cardiac închis, și elevația segmentului „ST”, în perioada precoce de la instalarea traumei previn instalarea complicațiilor severe și reducerea letalității.

La catedra „Urgențe medicale” a USMF „Nicolae Testemițanu,” în anul 2000 au fost elaborate și în 2005 au fost revizuite protocoale clinice de diagnosticare și tratament al contuziei cordului: traumatismul cardiac închis și elevația segmentului „ST”, care a fost implementat în practica medicilor de urgență ai serviciului AMU din Republica Moldova [4,5].

S-a analizat utilizarea protocoalelor clinice în practica medicilor de urgență și influența implementării lor la reducerea instalării complicațiilor severe în traumatismul cardiac închis și elevația segmentului „ST.”

Materiale și metode. Lotul de cercetare l-au constituit 586 de pacienți cu traumatism cardiac închis și elevația segmentului „ST” (352 de sex masculin și 234 de sex feminin, vârsta medie fiind $54,5 \pm 0,4$ ani), la care a fost efectuat managementul conform protocoalelor clinice. Lotul de control l-au alcătuit 142 de pacienți cu traumatism cardiac închis și elevația segmentului „ST” (88 de sex masculin și 54 de sex feminin, vârsta medie - $55,4 \pm 0,6$ ani) fără respectarea managementului conform protocoalelor clinice.

Selectarea pacienților s-a înfăptuit conform datelor din fișa de solicitare.

Analiza datelor a fost efectuată respectându-se integral sau parțial protocoalele de diagnosticare și tratament al traumatismului cardiac închis și elevația segmentului „ST.”

Protocol de diagnosticare a traumatismului cardiac închis și elevația segmentului „ST”

Anamneză

Traumatism toracic.

Debut lent.

Starea se agravează lent.

Acuze

Durere precordială.

Palpitație.

Dispnee moderată.

Anxietate sau adinamie.

Examen clinic obiectiv

Tegumente palide sau cianotice.

Diaforeză.

Tahipnee moderată.

Tahicardie sau aritmie cardiacă.

Hipotensiune arterială (colaps, șoc).

Asurzirea zgomotelor cardiace.

Ritm de galop.

Frecătură precordială.

Raluri pulmonare crepitante.

Explorări paraclinice

ECG:

Criteriile de ischemie acută: elevația segmentului ST.

Aritmiile cardiace: extrasistole, tahicardie, tahiaritmii supraventriculare și ventriculare, blocuri atrioventriculare și de ramuri a f. His.

**Protocol de tratament al traumatismului cardiac închis
și elevația segmentului „ST”**

Protecția personalului.

Examenul primar. Protocolul ABC.

Poziția pacientului cu ridicarea extremității cefalice la 40°.

În prezența semnelor de detresă vitală:

Intubația endotraheală și ventilația mecanică dirijată.

Fluxul de oxigen 8-10 l/min.

Protecția termică.

Tratamentul de standard:

Analgezie suficientă:

Fentanil 0,1 mg cu **Droperidol** 2,5 - 10 mg i/v lent sau **Morfină** 3-5 mg cu **Difenhidramină** 10 mg ori **Atropină** 0,5 mg i/v lent.

În caz de bloc atrio-ventricular gr. II și III:

Atropină 0,5-1 mg i/v în bolus, rebolus în aceeași doză la 3-5 min până la efectul pozitiv (max. 0,03-0,04 mg/kg sau 3 mg) sau **Isoproterenol** 2-10 mcg/min în perfuzie.

În caz de eșec:

Cardiostimulare electrică artificială temporară

În caz de tahicardie paroxismală supraventriculară:

Verapamil 0,075-0,15 mg/kg i/v în bolus, rebolus în aceeași doză la 15 min până la efectul pozitiv (max. 30 mg) sau **Metoprolol** 5 mg i/v în bolus, rebolus în aceeași doză la 5-10 min până la efectul pozitiv (max. 15 mg) sau **Propranolol** 1 mg i/v în bolus, rebolus în aceeași doză la 3-5 min. până la efectul pozitiv (max. 0,1 mg/kg).

În caz de eșec (peste 30 min.):

Procainamid 20 mg/min. i/v (max. 17 mg/kg) sau 50 mg/min. (max. 17 mg/kg): în stări critice, doza de întreținere 1-4 mg/min i/v în perfuzie sau **Amiodaronă** 150 mg i/v în 10 min., urmat 1 mg/min în perfuzie în 6 h și 0,5 mg/min în perfuzie în următoarele 18 h (doza max. 2 g) sau **Sotalolol** 1-1,5 mg/kg i/v cu viteza 10 mg/min., sau **Propafenonă** 1-2 mg/kg i/v cu viteza 10 mg/min. sau **Flecainid** 2 mg/kg i/v cu viteza 10 mg/min.

În caz de eșec (peste 3-5 min):

Cardioversie: 100-200-300-360 J.

În caz de flutter atrial/fibrilație atrială:

Verapamil 0,075-0,15 mg/kg i/v în bolus, rebolus în aceeași doză la 15 min. până la efectul pozitiv (max 30 mg) sau **Atenolol** 5 mg i/v în bolus, rebolus în aceeași doză peste 10 min. (max. 10 mg), sau **Metoprolol** 5 mg i/v în bolus, rebolus în aceeași doză la fiecare 5-10 min până la efectul pozitiv (max. 15 mg) sau **Propranolol** 1 mg i/v în bolus, rebolus în aceeași doză la 3-5 min. până la efectul pozitiv (max. 0,1 mg/kg), sau **Digoxină** 10-15 mcg/kg i/v lent (max. 0,5 mg).

În caz de eșec:

Cardioversie: 100-200-300-360 J.

În caz de tahicardie paroxismală cu complexe QRS lărgite, tip necunoscut:

Hemodinamică stabilă (FE a VS - normală):

Amiodaronă 150 mg i/v în 10 min., urmat 1 mg/min. în perfuzie în 6 h și 0,5 mg/min. în perfuzie în următoarele 18 h (doza max. de 24 h – 2 g) sau **Lidocaină** 1-1,5 mg/kg i/v în bolus, rebolus 0,5-0,75 mg/kg la 5-10 min până la efectul pozitiv (max. 3-5 mg/kg), ori **Procainamid** 20 mg/min. i/v (max. 17 mg/kg) sau 50 mg/min (max. 17 mg/kg): în stări critice, doza de întreținere: 1-4 mg/min. i/v în perfuzie.

În caz de eșec (peste 5 min.):

Cardioversie: 100-200-300-360 J.

În caz de extrasistolie ventriculară monomorfă sau multifocală, Tahicardia ventriculară monomorfă:

Lidocaină 1-1,5 mg/kg i/v în bolus, rebolus 0,5-0,75 mg/kg la 5 min până la efectul pozitiv (max. 3-5 mg/kg) sau **Procainamid** 20 mg/min i/v (max. 17 mg/kg) sau 50 mg/min (max. 17 mg/kg): în stări critice, doza de întreținere: 1-4 mg/min i/v în perfuzie, sau **Amiodaronă** 150 mg i/v în 10 min, urmat 1 mg/min în perfuzie în 6 h și 0,5 mg/min în perfuzie în următoarele 18 h (doza max. de 24 h - 2 g), în caz de eșec: suplimentar 150 mg.

În caz de eșec (peste 3-5 min):

Cardioversie: 100-200-300-360J.

În caz de tahicardie ventriculară polimorfă (Torsades de Pointes, Torsada de Vârfuri)

Interval Q - T prelungit:

Sulfat de magneziu 1-2 g (8-16 mEq) i/v în 5-60 min., urmat de 3-10 mg/min.

(0,5-1 g/h) în perfuzie, eventual rebolus 1-2 g peste 5 min.

În caz de eșec:

Pacing atrial sau ventricular temporar (“overdrive pacing”) sau **Isoproterenol** 2-10 mcg/min în perfuzie.

În caz de eșec:

Fenitoină 10-15 mg/kg/h i/v în perfuzie (max. 1000 mg) sau **Lidocaină** 1-1,5 mg/kg i/v în bolus, rebolus 0,5-0,75 mg/kg la 5 min. până la efectul pozitiv (max. 3-5 mg/kg)

Interval Q - T normal:

Atenolol 5 mg i/v în bolus, rebolus în aceeași doză peste 10 min. (max. 10 mg) sau **Metoprolol** 5 mg i/v în bolus, rebolus în aceeași doză la 5-10 min până la efectul pozitiv (max. 15 mg) ori **Propranolol** 1 mg i/v în bolus, rebolus în aceeași doză la 3-5 min. până la efectul pozitiv (max. 0,1 mg/kg) sau **Lidocaină** 1-1,5 mg/kg i/v în bolus, rebolus 0,5-0,75 mg/kg la 5 min. până la efectul pozitiv (max. 3-5 mg/kg) sau **Amiodaronă** 150 mg i/v în 10 min., urmat 1 mg/min. în perfuzie în 6 h și 0,5 mg/min. în perfuzie în următoarele 18 h (doza max. de 24 h - 2 g) sau **Procainamid** 20 mg/min. i/v (max. 17 mg/kg) sau 50 mg/min. (max 17 mg/kg): în stări critice, doza de întreținere 1-4 mg/min. i/v în perfuzie, sau **Sotalol** 1-1,5 mg/kg i/v cu viteza 10 mg/min.

În caz de eșec:

Protocol de resuscitare cardiorespiratorie și cerebrală.

În caz de tahicardie ventriculară cu AV peste 220/min / fibrilația ventriculară/ asistolia ventriculară/ disociația electromecanică.

Protocol de resuscitare cardiorespiratorie și cerebrală.

Profilaxia aritmiilor cardiace:

Amiodaronă 5-10 mg/kg i/v în perfuzie cu viteza 0,5-1 mg/min.

Profilaxia sindromului de coagulare intravasculară desimnată:

Aspirină 125-325 mg oral, **Enoxaparin** 1 mg/kg s/c în 2 prize sau, **Nardroparin** 0,1 ml/10 kg (88 U/kg) s/c la 12 ore.

În caz de șoc cardiogen:

PAs 85-100 mm Hg:

Dobutamină 5-10 mcg/kg/min. i/v în perfuzie (max 20 mcg/kg/min.).

PA sub 85 mm Hg: **Dopamină** 10 mcg/kg/min. i/v în perfuzie (max 20 mcg/kg/min.) și/sau **Norepinefrină** 0,5-1 mcg/min i/v în perfuzie (max 30 mcg/min).

În caz de hipovolemie:

Hidroxietilamidon 500 ml i/v în perfuzie sau **Dextran 70** 500 ml i/v în perfuzie.

Tratamentul complicațiilor.

Prelucrarea statistică a fost efectuată cu softul MedCalc®

7,1.0,1(Belgia). În studiu s-au analizat datele cu veridicitatea $p < 0,05$.

Rezultate și discuții. Conform cercetărilor noastre, au fost depistați 586 de pacienți cu traumatism cardiac închis și elevația segmentului „ST” (352 de sex masculin și 234 de sex feminin, vârsta medie fiind $54,5 \pm 0,4$ ani). Drept complicații ale evoluției traumatismului cardiac închis și elevația segmentului „ST” au fost înregistrate: aritmii cardiace - la 97,8 %; tulburări de conducere cardiace - la 38,7% și șoc cardiogen la 12,5% din cazuri.

La toți pacienții a fost efectuat managementul conform protocoalelor clinice.

Potrivit protocoalelor clinice, managementul pacienților cu traumatism cardiac închis și elevația segmentului „ST” a fost efectuat în primele 30 min. de la debutul traumei la locul accidentului. La efectuarea managementului în primul rând au fost stabilite evoluția traumei, prezența complicațiilor și contraindicațiilor la administrarea remediilor. Tratamentul complicațiilor a avut drept scop la ameliorarea funcțiilor vitale ale organismului și prevenirea complicațiilor recurente.

Managementul conform protocoalelor clinice efectuat în perioada precoce de la instalarea traumatismului cardiac a dus la micșorarea complicațiilor în lotul de cercetare cu 28,4% în comparație cu lotul de control. Letalitatea constituie 11,8% în lotul de cercetare și 21,6% în lotul de control.

Concluzii

1. Respectarea protocoalelor clinice ale managementului pacienților cu traumatismul cardiac închis și elevația segmentului „ST” la etapa de prespital a dus la micșorarea indicilor de instalare a complicațiilor și letalității.

2. Toți pacienții cu traumatismul toracic la etapa de prespital trebuie să fie examinați prin electrocardiografie cu scopul de a stabili traumatismul cardiac închis și a aprecia modificările segmentului „ST.”

3. Managementul pacienților cu traumatism cardiac închis la etapa de prespital începe cu evaluarea și tratamentul complicațiilor, ulterior urmărindu-se ameliorarea funcțiilor vitale ale organismului și prevenirea complicațiilor recurente.

Bibliografie selectivă

1. Boeken Undo, Feindt Peter, Gramsch-Zabel Hildegard, Raunest Juergen, Micek Mario, Hagen Dietrich Schulte, Gams Emmeran, *The incidence of myocardial contusion in 160 patients with blunt chest trauma. Diagnostic criteria and outcome.* European Journal of Trauma (2000), 3: 111-115.

2. Crivceanschi Lev, *Traumatismul cardiac închis: diagnostic și tratament.* Materialele Conferinței a IV-a științifico-practice a cardiologilor (septembrie 2001). Chișinău, 2001, p.76-82.

3. Crivceanschi Lev, Crivceanschi M., Anestiadi V., *Pre-hospital triage and treatment in blunt cardiac trauma.* Abstracts. 6th International Congress on Coronary Artery Disease From Prevention to Intervention. Istanbul, Turkey, October 29 – November 1, 2005. The Journal of Coronary Artery Disease, v. 6, nr. 1, 2005, p. 101.

4. Crivceanschi Lev, *Urgențele medicale,* Chișinău, 2005.

5. *Eurorean Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005,* 2005 Eurorean Resuscitation Council. Published by Elsevier Ireland Ltd. Resuscitation, 2005.

6. Sakka S.G., Huettemann E., Giebe Reinhart W., *Late cardiac arrhythmias after blunt chest trauma*. *Intensiv Care Med*, (2005) 26: 792-795.

Rezumat

Acest articol este consacrat managementului la etapa de prespital a pacienților cu traumatismul cardiac închis și elevația segmentului „ST”. Sunt prezentate protocoale de diagnosticare și tratament al traumatismului cardiac închis și elevația segmentului „ST”, propunându-se implementarea lor în practica medicului de urgență.

Summary

The article is devoted to management in the prehospital stage of patients with Blunt cardiac trauma and ST elevation. Are presented protocols of diagnostic and treatment of Blunt cardiac trauma and ST elevation, and its implementation emergency doctors practice.

STRATEGII DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN MIOCARDITELE ACUTE LA COPII

Neli Mătrăgună, dr. în medicină, **Nicolae Ciobanu**, dr. în medicină, **Adela Stamati**, dr. în medicină, **Victoria Grosu**, dr. în medicină, **Svetlana Cojocari**, cercet.științ., **Lilia Bichir-Thoreac**, cercet. științ., Institutul de Cardiologie

Problema miocarditelor la copii prin prisma diferitor discuții clinice, științifice rămâne a fi una din cele mai importante și dificile, din cauza diagnosticului complicat la etapa precoce a maladiei, decurgând în diferite forme de la subclinice până la fulminante, tratamentului variază și prognosticului imprevizibil.

Actualmente nu se cunoaște incidența reală a miocarditelor la copii. Datele O.M.S. arată că în cadrul infecțiilor enterovirale afectarea cordului are loc în 1-4% din cazuri, incidența variază în funcție de zona geografică, condițiile socioeconomice, cardiovirulența agentului, starea sistemului imun al gazdei. Studiile epidemiologice demonstrează o rată de mortalitate în miocardite cauzate de virusul Cocksackie B de 75% la nou-născuți și de 10-25% la copiii din alte grupe de vârstă (Steinberger J., 1996; B). În 2003 au fost publicate datele a două studii epidemiologice largi, care au fost efectuate în diferite state ale lumii, în urma cărora a fost estimată incidența acestei maladii la copiii de diferită vârstă, cuprinsă în limitele de 9-14% la 100 000 populație pediatrică (Nugent A.W. et al. și Lipshultz S.E. et al., 2003, B).

Însă datele din literatura de specialitate arată declanșarea miocarditelor sub influența oricărui agent infecțios toxic, cu prioritatea agentului viral, determinat de frecvența majoră a infecțiilor virale la copii, tropismul cardiac al unor anumiți agenți virali, imaturitatea sistemului imun [2,3,14,17].

Confirmarea diagnosticului de miocardită acută se face prin complexitatea datelor anamnestice ale pacientului, examenul fizic cu depistarea simptomelor afectării cordului, aprecierea clasamentului funcțional de insuficiență cardiacă, examinărilor de bază (Checchia A. et al., 2006): electrocardiograma, radiografia pulmonară, ecocardiografia, markerii serici de lezune cardiacă. Preferabile, dar puțin utilizate încă în pediatrie: biopsia endomiocardică, examinările izotopice (scintigrafia miocardică), rezonanța magnetică.

Studiile științifice din ultimii ani sunt orientate spre căutarea unor noi metode de maximă informativitate în diagnosticarea precoce a leziunilor inflamatorii miocardice la copii, optimizarea conduitei terapeutice în funcție de debutul maladiei, formele clinice și gradul de insuficiență cardiacă [Varye D; Dauphin C; Lafeuille H., 2000]. Acest fapt impune utilizarea unor noi metode de cercetare, care ar fi non- invazive și, totodată, ar avea o maximă informativitate diagnostică, din care fac parte cele biochimice ale cercetării enzimelor serice cardiospecifice, valoarea diagnostică a cărora ar facilita aprecierea activității procesului inflamator cardiac și ar permite alegerea metodelor noi de tratament [1-4,8,10,13,14].

Tratamentul miocarditei include următoarele directive: etiologică, patologică, metabolică și simptomatică. Dezbateri științifice referitor la conduita terapeutică în pediatrie în caz de miocardite

la copii continuă și la momentul actual. Astăzi s-au schimbat viziunile medicilor în privința unor remedii, în folosul utilizării inhibitorilor enzimei de conversie a sistemului renin- angiotensin-aldosteron [16].

Raționamentul folosirii acestor substanțe este bine stabilit la adulți în studii multicentrice placebo controlate. Experiența utilizării lor în cardiologia pediatrică este limitată, dar prezintă un interes clinico-științific în vederea prevenirii remodelării electrice și structurale ale inimii, stărilor care pot să declanșeze deteriorări funcționale cardiace [5,6,9,11,12,15].

Așadar, problema abordată în studiul efectuat confirmă actualitatea, importanța clinică a diagnosticării precoce a procesului inflamator cardiac, precum și a prevenirii instalării complicațiilor severe precoce și tardive.

Scopul studiului. Evaluarea clinico-diagnostică și răspunsul terapeutic la copii cu miocardite acute.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 80 de copii cu diagnosticul de miocardită acută cu vârste cuprinse între 1-14 ani.

Pacienții au fost divizați în 3 loturi clinice de studiu: lotul I – 25 de bolnavi (10 fete, 15 băieți) cu vârsta medie de $5,0 \pm 1,08$ ani, care au administrat Captopril (0,5-1,5 mg/kg), lotul II – 25 (9 fete, 16 băieți), vârsta medie $7,1 \pm 1,1$ ani, care au administrat Enalapril (0,05-0,03 mg/kg), lotul III – 30 de bolnavi (14 fete, 16 băieți), care au administrat Captopril (0,5-1,5 mg/kg) și Verospiron (5 mg/kg) în 24 ore, vârsta medie $4,2 \pm 0,83$ ani.

Programul investigațional a inclus evaluarea explorărilor complexe prin examenul radiologic al toracelui cu aprecierea indicelui cardiotoracic, examenul echocardiografic, electrocardiografic și determinarea unor indici biochimici ai serului sangvin (LDH, CFK-Nac, CFK- MB, PCR, seromucoizi, fibrinogen).

Rezultate. Apariția miocarditei acute a evaluat în 94% cazuri la o distanță medie de 10 zile de la un puseu infecțios acut (IRA nazofaringite bronșite, bronhopneumonii) la toate categoriile de vârstă. Altor patologii infecțioase (varicela, enterocolita) revenindu-le 6%. (fig.1)

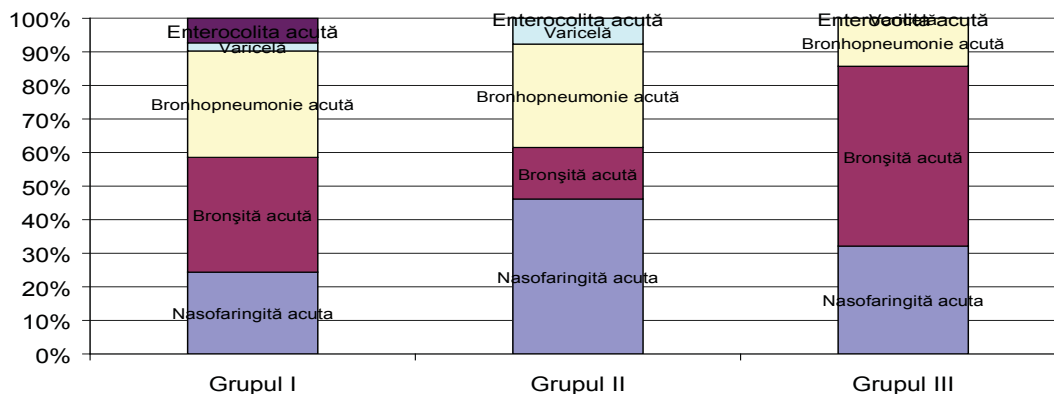


Figura 1. Patologia ce a precedat dezvoltarea miocarditelor

Indicatorii stării clinice au fost apreciați conform clasei funcționale de insuficiență cardiacă NYHA. Astfel, la bolnavii din lotul I de studiu fiind apreciată clasa funcțională I NYHA la 16 bolnavi (66,6%) și clasa funcțională II NYHA la 8 bolnavi (33,3%), în lotul II de cercetare au avut semne de insuficiență cardiacă 21 de copii, respectiv clasa funcțională I NYHA- 17 (80,9%), iar clasa funcțională II NYHA – 4 (19,05%) copii. În lotul III de cercetare 27 copii au prezentat semne clinice de insuficiență cardiacă, astfel încât clasa funcțională I NYHA a fost constatată la 19 bolnavi (70,3%), clasa funcțională II NYHA – 8 copii (29,6%).

Simptomatologia clinică a copiilor cu miocardită acută a fost autolimitată prin simptome diverse, ce cuprind: slăbiciuni generale, lipotimii, vertigii, fatigabilitate, cardialgii, palpitații, dispnee, acrocianoză, ceea ce a constituit 67,27%, copiilor asimptomatici revenindu-le 32,73%.

Analizând datele statutului clinic, s-a observat prezența palidității tegumentelor în toate loturile de studiu în 90% cazuri, acrocianoza semnalându-se la copiii din primul lot de studiu în 30,43%

cazuri. La acești pacienți în faza acută a miocarditei au fost identificate următoarele schimbări în statusul obiectiv: dispnee (10,59%), atenuare a zgomotelor cardiace (57,04%), în absența modificărilor dimensiunilor ficatului și splinei (fig.2).

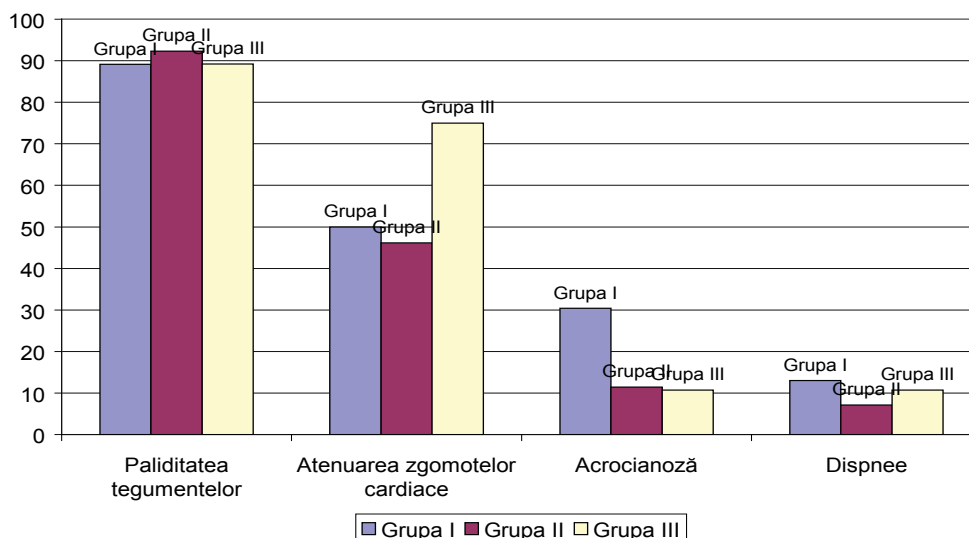


Figura 2. Particularitățile statusului obiectiv

Examenului electrocardiografic au fost supuse toate loturile de studiu. Inițial la bolnavii cu miocardită acută modificările electrocardiografice au determinat următoarele schimbări: tulburări de ritm cardiac de tip extrasistole supraventriculare în lotul I de studiu au fost înregistrate la 16 copii (64%), extrasistole joncționale și ventriculare la câte 1 copil (4%). În lotul II de studiu extrasistole supraventriculare s-au semnalat la 13 copii (52%), iar extrasistole joncționale la 1 copil (4%). Prezența extrasistolelor supraventriculare în lotul III de studiu s-a stabilit în 7 cazuri, ceea ce a constituit 23,33%, extrasistole ventriculare s-au înregistrat la 1 copil (3,33%) ($p < 0,05$) cu devieri statistic concludente între loturi.

În evoluția clinică a electrocardiogramei la durată de 1 lună, în lotul I de studiu s-au constatat extrasistole joncționale și ventriculare la câte 1 copil, ceea ce alcătuiește 7,69%, comparativ cu loturile II și III de studiu, unde nu au fost înregistrate astfel de tulburări de ritm cardiac ($p > 0,05$).

A fost estimată valoarea indicelui cardiotoracic prin testul radiologia toracelui inițial în loturile de studiu, repartizarea cărora a constituit pentru lotul I $0,530 \pm 0,01$, pentru lotul II- $0,525 \pm 0,01$ și în lotul III $0,520 \pm 0,01$ ($p > 0,05$), fără semnificație statistică între loturi. În dinamica curativă la o lună s-a constatat ICT pentru lotul I $0,48 \pm 0,01$, lotul II- $0,47 \pm 0,01$ și lotul III $0,48 \pm 0,01$ ($p > 0,05$) fără semnificație statistică între loturi. Valorile statistice estimate permit a constata o ameliorare a ICT în dinamica curativă în în toate loturile de studiu.

Rezultatele cercetării nivelului concentrațional seric al dehidrogenazei lactice au demonstrat inițial valori semnificativ sporite în lotul III de studiu $540,64 \pm 27,12$ IU/l, iar în dinamică la 1 lună nivelul concentrațional a înregistrat valori normale în toate loturile de cercetare cu diferențe statistic semnificative între loturi. Conținutul seric al creatinfosfokinazei – NAK inițial la subiecții cercetați a prezentat valori sporite în toate loturile de studiu cu semnificație statistică între loturi, iar în dinamica de 1 lună nivelul seric al CFK-NAK s-a normalizat în loturile II și III de studiu. Iar în lotul I s-a micșorat cu $76,23 \pm 0,42$ IU/l, indicând o valoare concentrațională ușor sporită cu diferențe veridic semnificative între loturi.

Activitatea enzimei cu o afinitate cardiacă specifică CFK-MB a fost majorată în toate loturile inițial cu diferențe statistic concludente între acestea, la 1 lună concentrația acestei enzime a arătat un nivel sporit în loturile I și III de studiu, iar în lotul II activitatea CFK-MB s-a normalizat cu diferențe veridic statistice între loturi.

**Caracteristica modificărilor inițiale ale
indicilor biochimici la bolnavii cu miocardită acută în loturile de studiu (M± m)**

<i>Indicii</i>	<i>Lotul I</i>	<i>Lotul II</i>	<i>Lotul III</i>	<i>P</i>
LDH (225-450IU/L)	454,76 ± 27,67	432,42± 21,16	540,64± 27,12	p1,2>0,05;p2,3<0,05; p1,3<0,05
CFK-NAK (16-28IU/l)	312,23± 89,98	225,72± 23,69	312,23± 29,8	p1,3>0,05 p1,2<0,01 p2,3<0,01
CFK- MB (0-25IU/l)	35,15± 9,44	47,59± 12,36	51,5± 11,35	p1,3<0,05 p1,2<0,05 p2,3 >0,05
PCR (0-6Un)	4,86± 1,91	5,52± 2,54	10,75± 3,49	p1,2>0,05 p2,3<0,05 p1,3<0,05
Seromucoizi (0,13-0,20 Un)	0,21± 0,02	0,23± 0,04	0,27± 0,03	p1,3> 0,05, p1,2>0,05, p 2,3>0,05
Fibrinogen (2-4g/l)	4,22± 0,33	3,36±0,29	3,73± 0,27	p1,2<0,05 p2,3>0,05 p1,3>0,05
α HBDH (16-28IU/l)	214± 11,29	131,33± 8,74	128,14± 10,8	p1,2>0,05 p2,3>0,05 p1,3 <0,05

**Caracteristica modificărilor inițiale ale indicilor biochimici la bolnavii cu miocardită acută în
loturile de studiu la intervalul de 1 lună de la tratament (M± m)**

<i>Indicii</i>	<i>Lotul I</i>	<i>Lotul II</i>	<i>Lotul III</i>	<i>P</i>
LDH (225-450IU/L)	348,72± 5,71	382,16± 26,08	400,30± 36,45	P1,2<0,05P2,3>0,05 P1,3<0,05
CFK-NAK (16-28IU/l)	225,6±4,3	167,14± 13,6	185,5± 20,5	P1,2<0,05P2,3>0,05 P1,3<0,05
CFK- MB (0-25IU/l)	65,27± 8,2	24,8± 3,99	39,10± 11,7	P1,2<0,05P1,3<0,05 P2,3<0,05
PCR(0-6Un)	2,46± 1,02	3,64± 1,06	0,54±0,005	P1,2>0,05P2,3<0,05 P1,3<0,05
Seromucoizi (0,13-0,20 Un)	0,130± 0,02	0,120± 0,48	12,6±1,26	P1,2>0,05 P2,3<0,05 P1,3<0,05
Fibrinogen (2-4g/l)	3,13± 0,24	29,4± 0,34	3,28± 0,03	P1,2>0,05P2,3>0,05 P1,3>0,05
α HBDH (16-28IU/l)	179,25± 14,39	160,92±15,67	186,8±14,2	P1,2>0,05P2,3>0,05 P1,3>0,05

În studiul dat a fost apreciat nivelul seric al reactanților “ fazei acute” de inflamație, în special al proteinei C reactive, care a indicat valori sporite inițial în loturile I,II,III, astfel încât în lotul III de studiu activitatea PCR este foarte înaltă, ceea ce confirmă în mod indirect activitatea procesului inflamator în organism cu valori statistic concludente între loturi. La 1 lună de cercetare indicele PCR s-a normalizat în toate loturile cu diferențe între ele statistic semnificative.

Conținutul seric al fibrinogenului era majorat nesemnificativ în lotul I de studiu, iar în celelalte două loturi s-a aflat la limita superioară a normei cu semnificație statistică între loturile I și II. La 1 lună conținutul fibrinogenului a fost în limitele normei fără diferențe semnificative între loturi.

Activitatea seromucoizilor în serul sangvin a prezentat modificări sporite statistic semnificative în toate loturile, nivelul cel mai înalt fiind stabilit în lotul III de cercetare. La 1 lună de observație indicii seromucoizilor s-au normalizat, practic, în cele trei loturi clinice cu o deviere ușoară în lotul III (0,27±1,26 Un) cu semnificație statistic concludentă între lotul 1 și III și între loturile II și III.

Analiza comparativa a parametrilor ecocardiografici în funcție de tratamentul aplicat, arată o relație autentic semnificativă în loturile II (Enalapril) și III (Captopril+Spironolactona) prin micșorarea diametrului telediastolic al ventricolului drept.

Parametrii ecocardiografici comparativi în loturile de studiu

Indicii	Lotul I (M±m)	Lotul II (M± m)	Lotul III (M± m)	P
DAS, mm	20,98 ± 0,99	23,11± 1,03	20,76± 1,14	P1,2>0,05; P2,3>0,05; P1,3>0,05
DAD mm	23,26± 1,65	24,66± 1,63	20,64± 1,28	P1,2>0,05; P2,3>0,05; P1,3>0,05
DTDVS mm	29,85± 2,24	33,18± 2,21	28,25± 2,32	P1,2>0,05; P1,3>0,05; P2,3>0,05;
DTSVS mm	19,14± 1,99	21,7± 3,75	17,16± 1,54	P1,2>0,05; P2,3>0,05; P1,3>0,05
FS %	34,07± 1,92	29,55± 3,48	34,83± 0,81	P1,3>0,05 P1,2>0,05; P2,3>0,05;
FE%	65,68± 3,2	62,11± 3,29	63,48± 2,48	P1,2>0,05; P1,3>0,05 P2,3>0,05;
DVD mm	14,29± 1,6	16,05± 1,38	13,11± 0,7	P1,2>0,05; P1,3>0,05 P2,3<0,05;

Discuții. Miocarditele reprezintă o afecțiune inflamatorie a mușchiului cardiac, care la copii creează dificultăți atât diagnostice pentru anumite specificități ale evoluției clinice, cât și la abordul terapeutic adecvat prin subtilități în evoluția clinică.

Ne-am propus să realizăm un studiu subtil și complex al criteriilor clinice, instrumentale și de laborator prin care să se faciliteze diagnosticul miocarditelor acute la copii.

Rezultatele studiului confirmă că miocarditele la copii în majoritatea cazurilor apar drept consecință a unei eventuale infecții respiratorii virale sau bacteriene sau a unei forme mixte de infecție cu o evoluție clinică diversă, ceea ce este în concordanță cu datele din literatura de specialitate, indică declanșarea miocarditelor sub influența oricărui agent infecțios toxic, cu prioritatea agentului viral [2,3,7,14,17]. Este important a determina cât mai timpuriu alterarea sistemului cardiovascular la copiii care au suportat un puseu acut în vederea stabilirii diagnosticului și determinării timpurii a programului terapeutic.

În studiul dat o importanță deosebită s-a atribuit cercetărilor biochimice la bolnavii cu miocardite. S-a considerat, de exemplu, că drept indicator al procesului inflamator cardiac se poate aprecia prezența în serul sangvin a valorilor crescute ale proteinelor “fazei acute” de inflamație și a unor enzime cardiospecifice. În continuarea acestor sugestii datele studiului au confirmat informațiile din literatura din domeniu, prin care se demonstrează că în miocarditele acute la copii de valoare importantă diagnostică se poate considera activitatea în serul sangvin a unor enzime ca creatinfosfokinaza și fracția ei MB cu specificitate cardiac [1,3,4,8,10,13,14,]. Activitatea lor a arătat în mod indirect regresia procesului inflamator la nivel celular în miocard. Sporirea activității enzimelor cardiospecifice și a reactanților “fazei acute” în loturile de studiu demonstrează o eliberare excesivă a acestor enzime la bolnavii cu miocardite acute nonreumatice. Din aceasta rezidă valoarea lor diagnostică în formele acute ale maladiei, până la mărirea compartimentelor inimii. Rezultatele studiului au arătat că în lotul III de studiu indicatorii procesului inflamator cardiac au fost net superiori în comparație cu cele două loturi de studiu.

Una din metodele eficiente, informativă și economă, folosită pe larg în practica cardiologiei pediatrice este electrocardiografia, demonstrându-se utilitatea metodei date și în algoritmul de diagnostic și tratament al pacienților cu miocardită acută.

Schimbările electrocardiografice în fazele inițiale ale miocarditelor acute la copiii din loturile de cercetare au aparținut tulburărilor de ritm cardiac tip extrasistolie supraventriculară și ventriculară. Este cunoscut faptul că schimbările electrocardiografice sunt în corelație cu forma miocarditei. Un traseu electrocardiografic poate fi aparent normal în miocarditele focale, dar sunt prezente modificări difuze nespecifice în miocardita difuză. Totuși o leziune mică poate avea consecințe clinice importante dacă este localizată în zona sistemului de conducere a miocardului. Unii autori consideră că la copii și adolescenți miocarditele au un substrat favorabil pentru aritmii letale, de aceea modificările ECG ar trebui să atenționeze specialistul cardiolog. [1,3,4,7,8,10,13,14,].

În urma analizei statistice în compararea datelor obținute în cadrul efectuării ecocardiografiei, la administrarea tratamentului în loturile I, II și III relație autentic semnificativă a fost obținută între loturile II și III în ceea ce ține de diametrul telediastolic al VD, probabil, argumentată prin administrarea diureticului Spironolacton, ce a redus congestia pulmonară, prin urmare și dimensiunea ventriculului drept. În rest datele s-au modificat în mod statistic neautentic.

Au fost urmărite efectele terapiei cu ACE inhibitori (Captopril, Enalapril) și inhibitorul aldosteronei- Spironolactona în diminuarea severității evolutive și prevenirea progresării miocarditelor acute la copii.

Ameliorările de ordin clinic și paraclinic la pacienții care au primit terapie în formula ACE-inhibitorul Captopril și inhibitorul aldosteronei Spironolactona au survenit în perioade mai scurte în comparație cu cei care au administrat doar Captopril sau Enalapril. Din studiul dat reiese că în evoluția miocarditelor la copii un rol important îl are inițierea cât mai precoce a tratamentului, utilizând formulele ACE- inhibitori (Captopril, Enalapril) și/sau inhibitorul aldosteronei Spironolactona. Aceste formule de tratament corespund recomandărilor Societății Europene și Americane a Cardiologilor și Pediatriilor. În studiul nostru aceste remedii au fost folosite în vederea prevenirii progresării semnelor clinice de insuficiență cardiacă, remodelării miocardului ventricolului stâng, susținerii funcției globale a miocardului ventricolului stâng și prevenirii cronicizării procesului inflamator cardiac.

Concluzii

1. Evoluția actuală a miocarditei acute la copii este variabilă și autolimitată prin simptomatologia clinică diversă, ce duce la dificultăți în stabilirea diagnosticului precoce și în 94 % este precedată de un puseu infecțios acut (IRA nazofaringite, bronșite, bronhopneumonii).

2. Rolul ECG în miocardita acută la copii rămâne până în prezent important, metoda fiind o verigă intermediară în stabilirea diagnosticului, gravității, prognosticului și tacticii terapeutice.

3. Analiza comparativă a parametrilor ecocardiografici în funcție de tratamentul aplicat, arată o relație autentic semnificativă în lotul II (Enalapril) și III (Captopril+Spironolactona), prin micșorarea diametrului telediastolic a ventricolului drept, probabil, prin efectul reducerii congestiei pulmonare.

4. Modificările indicilor biochimici în serul sângvin atestate în miocardita acută se manifestă prin creșterea semnificativă a activității enzimelor cardiospecifice – α HBDH, CFK-MB, AST, care pot fi considerate în calitate de markeri biochimici ai diagnosticului precoce.

Bibliografie selectivă

1. Bohn D., Benson L., *Diagnosis and management of pediatric myocarditis*// Journal of Pediatrics Drugs, 2002; 4(3): 171-81.

2. Bowles N.E., Javier Fuentes-Garsia., Makar K. A., Li H., Gibson J., SotoF., Schwimmbeck P. L., Schultheiss H.P., Paschinger M., *Analysis of the coxsachievirus B-adenovirus receptor gener in patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy*. // Molecular genetics and metabolism, 2002, Nov. 77 (3),p. 257-259.

3. Checchia P.A, Kulik T.J, *Acute viral myocarditis: Diagnosis. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute viral myocarditis* // Pediatric Critical Care Medicine, vol.7 2006, (6) suppl, p. S8-S11.

4. English R.F, Janosky J.E., Etedgui J.A. et al., *Outcomes for children with acute myocarditis* // Cardiology of the Young, vol.14, 2004, p.488-493.

5. Goineau S.,Pape D., Guillo P., Ramee M.P., Bellissant E., *Combined effects of enalapril and spironolactone in hamsters with dilated cardiomyopathy*, Journal of Cardiovascular Pharmacology, May, 2003; 18(3): 189-93.

6. Jong P.; Yusuf S.; Rousseau M.F.; Ahn S.A., Bangdiwala S.I., *Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study*. Lancet May, 2003; 361(9372):1843-8.

7. Kytö V., Saukko P., Lignitz E. et al., *Diagnosis and presentation of fatal myocarditis* // Human Pathology, vol.36,2005, p.1003-1007.

8. Levi Daniel M.D.; Alejos Juan M.D., *Diagnosis and Treatment of pediatric viral myocarditis*// Journal of Pediatrics Drugs, 2002; 4(10): 637-47.

9. Lia Lowrie, *Diuretic therapy of heart failure in infants and children*//Progress in Pediatric Cardiology, Volume 12, Issue 1, November, 2000, Pages 1-28.

10. Magnani J.W., William D. Myocarditis, *Current Trends in Diagnosis and Treatment*// Circulation, vol.113, 2006, p. 876-89.

11. Michelle A. Grenier, Joanne Fioravanti, Susie C. Truesdell, Alan M. Mendelsohn, Roger P. Vermilion and Steven E. Lipshult, *Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for ventricular dysfunction in infants, children and adolescents: a review* Progress in Pediatric Cardiology Volume 12, Issue 1, November 2000, Pages 91-111.

12. Rippley R.K., Connor J., Boyle, J., Bradstreet T.E. et al., *Pharmacokinetic assessment of an oral enalapril suspension for use in children*. Biopharm Drug Disposition, Dec, 2000; 21 (9):339-44.
13. Schwartz S.M., Wessel D.L., *Medical cardiovascular support in acute viral myocarditis in children. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute viral myocarditis* // Pediatric Critical Care Medicine, 2006, vol.7 (6) suppl, p. S12-S16.
14. Shekerdeman L., Bohn D., *Acute viral myocarditis: Epidemiology and pathophysiology. Guidelines for the Treatment of Myocaritis* // Pediatric Critical Care Medicine, vol.7 (6), suppl, 2006, p. S2-S7.
15. Task force Members, Lopez-Sendon Jose, Swedberg K., McMurray J., Tamargo J., Maggioni A.P. et al., *Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology* // European Heart Journal, vol.25,2004, p. 1454-1470.
16. Котлукова Н.П., Семенова Л.В., Жданова И.Л. и др., *Современные представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста*//Российский вестник перинатологии и педиатрии, 3, 2003, стр.28- 33.
17. И.П. Корюкина, Е.А. Кочергина, Е.В. Зубов, *Инфекционно обусловленные миокардиты у детей*, Пермь, 2004.
- 18.

Rezumat

Miocarditele la copii prezintă un proces inflamator în miocard, cauzele cărora sunt diverse, preponderent fiind motivate de agenții infecțioși virali.

Prezentarea clinică a miocarditelor este variată, fiind în funcție de vârsta copilului, fondul morbid, maladiile suportate în antecedente, care, în mare măsură, influențează evoluția și prognosticul.

Importanța prioritară în confirmarea diagnosticului are: ECG, ecocardiografia cu Doppler color, indicii cardiotoracal, izofermenți cardiaci.

Succesul terapeutic ține de confirmarea precoce a miocarditei și prin includerea în programul de tratament a IECA (Captopril, Enalapril) și a inhibitorilor aldosteronei (Spironolacton).

Summary

Myocarditis at children is the inflammatory process in the myocardium that is caused by wide variety of reasons, the main ones are the pathogenes agents of viral infection.

The clinical presentation can be different, depending on the age, the diseases, the child has got over pathologies, that influence the evolution and prognostification greatly.

The most important in confirmation of diagnosis are myocardial imagining, Doppler Echo cardiography, cardiac biomarkers.

The success of the treatment depends on the early confirmation of myocarditis and including in the procesus of treatment IECA (Captopril, Enalapril) and Aldosteron inhibitor Spironolacton.

MODIFICĂRILE HEMOSTAZEI PRIMARE ȘI SECUNDARE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Vlada Dumbrava, dr.h. în medicină, prof. univ., **Ion Corcimar**, dr.h. în medicină, prof. univ., **Lucia Cobîlțean**, asist. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Ciroza hepatică este o patologie larg răspândită atât în Republica Moldova, cât și în întreaga lume. Conform datelor statistice ale OMS, pe parcursul ultimelor 20 de ani se remarcă o tendință de creștere a morbidității și mortalității prin ciroză hepatică, ceea ce indică importanța deosebită a acestei probleme [2].

Pentru prima dată descrierea procesului cirotic a fost făcută de Laennec în secolul trecut, care a dat și o definiție a acestuia. În prezent sunt cunoscute mai multe definiții, care constituie o bază morfologică, ce include trei procese fundamentale: fibroza, necroza și procesul de regenerare, care sunt obligatorii și reprezintă nu altceva decât un ficat cicatricial. Aceste modificări se produc în urma unor procese inflamatorii sau distructive cronice. Pe parcursul evoluției cirozei hepatice gradul de inflama-

ție și de necroză hepatocelulară determină activitatea procesului, dar este cunoscut că și în absența lor ciroza are caracter progresiv prin extinderea fibrozei și instalarea regenerării [9].

Nu putem nega faptul că cele mai frecvente cauze ale cirozei hepatice sunt virusurile (B, C, D) și consumul abuziv de alcool. 1/3 din populația globului este infectată cu HbsAg și aproximativ 360 mln. fac hepatită cronică B. În același timp, 5% din purtătorii de HbsAg sunt infectați cu virusul D, ceea ce constituie aproximativ 15 mln. de populație. Peste 170 mln. de oameni sunt infectați cu virusul C și la 80-90% se dezvoltă boala cronică a ficatului, iar virusul posedă un grad înalt de cancerizare. Alți factori mai rar întâlniți, dar nu mai puțin importanți, ce contribuie la instalarea cirozei sunt: procesele autoimune hepatice, medicamentele și substanțele chimice toxice, steatoza nonalcoolică, hemocromatoza, boala Wilson, ciroza biliară primară și cea secundară etc. Republica Moldova nu face o excepție de la cele expuse, iar infecțiile cu virusuri hepatice și infecțiile mixte, precum și abuzul sistematic de alcool rămân a fi cei mai frecvenți factori predispozanți pentru dezvoltarea cirozei hepatice [2;4].

Clinica cirozei hepatice cuprinde un număr vast de simptome, care sunt grupate în sindroame clinice de bază: astenodepresiv, dispeptic, doloros, hepatodepresiv, de hipertensiune portală, icteric și hemoragipar [2;4;13]. Practica de toate zilele demonstrează o frecvență înaltă a sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică, manifestat prin: epistaxis, gingevoeagii, echimoze, vasculită secundară și hemoragie din varicele esofagiene, ceea ce se datorează modificărilor în sistemul de hemostază instalate la persoanele cu patologie hepatică avansată [3].

Este indiscutabil aportul ficatului în procesul de hemostază, deoarece anume hepatocitul este locul de sinteză a majorității factorilor de coagulare, cu excepția factorului Von Willebrand, care este produs de către celulele endoteliale ale vaselor sangvine și factorului VIII, ce se sintetizează parțial în splină. Ficatul, de asemenea, efectuează sinteza componentilor sistemului fibrinolitic, inclusiv ai plasminogenului, proteinei C, proteinei S, antitrombinei III și α 2-antitripsinei. Deficitul de sinteză a factorilor de coagulare, ce se instalează odată cu progresarea patologiei, poate duce la complicații severe, care agravează debutul bolii [1;7;10].

Problema modificărilor trombocitare în cadrul cirozei hepatice are la bază două direcții: scăderea numărului trombocitelor, determinând probleme cantitative, și alterarea funcției trombocitelor - modificări calitative. Trombocitopenia, de obicei, apare pe fond de hipertensiune portală și splenomegalie congestivă, ce sunt prezente în cazul cirozei hepatice. În mod normal 30% din masa trombocitară poate suporta schimbări în urma traversării splinei, iar în cazul hipertensiunii portale are loc modificarea a 90% din trombocite în interiorul splinei. De altfel, este interesantă și ipoteza apariției autoanticorpilor plachetari la pacienții cu patologie hepatică. La pacienții cu ciroză hepatică se formează anticorpi antiplachetari, care contribuie la distrugerea și blocarea funcțională a trombocitelor [5;6;11].

Luând în considerație rolul ficatului în sistemul de hemostază și complicațiile multiple ce pot surveni în ciroza hepatică, este important diagnosticul precoce al modificărilor apărute și corecția lor. Considerăm că cele expuse anterior redau o valoare deosebită problemei abordate și argumentează necesitatea unui studiu mai profund.

Scopul studiului. Evaluarea indicilor hemostazei primare și a celei secundare la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii, precum și a modificării parametrilor în funcție de tratamentul aplicat.

Sarcinile studiului:

- Evaluarea parametrilor hemostazei primare la pacienții cu CH în funcție de stadiul bolii.
- Studiul hemostazei secundare la pacienții cu CH în funcție de stadiul bolii.
- Estimarea indicilor hemostazei primare la pacienții cu CH în funcție de tratamentul aplicat.
- Evaluarea indicilor hemostazei secundare la pacienții cu CH în funcție de tratamentul aplicat.

Materiale și metode. Grupul de studiu l-au constituit 116 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și cu divers stadiu al bolii, internați consecutiv în Secția hepatologie a Spitalului Clinic Republican, exceptând pacienții cu splenectomie și cei cu tromboză a venei porta sau a venei lienale. Acest lot a fost alcătuit din: 61 de bărbați și 55 de femei cu vârsta medie de $50,3 \pm 0,7$.

Lotul martor a fost reprezentat de 25 de persoane practic sănătoase, în lipsa unei patologii acute sau cronice hepatice în anamnezic sau a unei oarecare patologii cronice.

S-au efectuat: investigarea sindroamelor de bază în cadrul CH: citolitic (ALT, AST), de colesta- ză (fosfataza alcalină, bilirubina, gama-GTP), de insuficiență a funcției de sinteză (albumina serică, indicele protrombinic, timpul protrombinic); markerilor virusurilor hepatice: HBsAg, anti-HBsAg, anti-Hbcor sumar, anti-HCV, anti-Delta, în scopul precizării etiologiei;: Eco-organelor cavității ab- dominale, Eco-Doppler a vaselor sistemului portal, FEGDS sau R-grafia esofagului și a stomacului, scintigrafia hepatică. (Investigațiile date s-au efectuat în scopul determinării diagnosticului, aprecierii etiologiei și stabilirii stadiului patologiei conform clasificării Child-Pugh).

Pentru estimarea stării sistemului de hemostază s-au apreciat următorii indici: determinarea factorilor trombocitari: numărul trombocitelor, agregarea trombocitelor cu adrenalină, ADP și cola- gen pentru evaluarea hemostazei primare la internare și după tratamentul aplicat; stabilirea factorilor plasmatici ai hemostazei: indexul protrombinic Q, TTPA, fibrinogenul, timpul trombinic, testul cu etanol, testul cu sulfat de protamină pentru evaluarea hemostazei secundare până și după tratamentul aplicat.

Pentru analiza materialului s-a folosit programul de statistică, versiunea 6.0, și anume metoda nonparametrică. Grupele studiate, au fost găsire omogene și permit analiza lor statistică.

Rezultate. În urma analizei materialului de studiu, s-au stabilit trei grupe de pacienți repartizați în funcție de stadiul bolii, conform clasificării Child-Pugh a cirozelor hepatice: st. I A - 45 de pacienți (38,8%); st. II B - 55 de pacienți (47,4%); st. III C - 16 pacienți (13,8%). Au fost analizati indicii hemostazei primare și secundare în toate grupele de studiu.

Tabelul 1

Parametrii hemostazei primare la internare

St. CH	№ tromb. (10^9)	Agreg. tr. ADP (sec.)	Agreg. tr. adrenalină (sec)	Agreg. tr. collagen (sec.)
CH st. A 45 (38,8%)	122,9±9,3***	88±7,3***	137±6,5***	175±7,1***
CH st. B 55 (47,7%)	101,8±7,2***	136±11,7***	190±9,8***	249±7,4***
CH st. C 16 (13,8%)	73,1±8,1***	231±10,6***	263±14,2***	326±11,5***
Lotul martor 25p	244,0±5,9	23,0±0,4	45,3±0,7	47,2±0,5
Valorile p ₁	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001

p₁- diferența statistică în grupele de studiu;*** - p₂<0,001-diferența cu lotul martor.

Tabelul 2

Indicii hemostazei în funcție de stadiul bolii

Indicii hemost.	Lotul martor	CH st. A	CH st. B	CH st. C	Valoarea P ₁
Protrombina (%)	92,1±0,9	77,9±1,3***	71,7±1,1***	60,5±3,4***	<0,001
Timpul trombinic (sec.)	29,8±0,3	38,3±0,2***	42,0±0,9***	53,1±2,1***	<0,001
TTPA (sec.)	47,0±0,6	54,2±1,3***	58,8±1,6***	68,8±4,7***	=0,0013
Fibrinogenul (g/l)	2,6±0,1	2,7±0,09	2,6±0,1	2,4±0,16	=0,26
Test cu etanol	negativ	negativ	negativ	Pozitiv-2	-
Test cu protaminsulfat	negativ	negativ	negativ	Pozitiv-1	-
Activ. fibrinol. (min.)	206±1,8	211,8±12,9	197,2±11,3	199,3±15,9	<0,001
Fact. XIII	105±0,5	98,5±3,6	93,7±3,4	90,7±5,3	=0,35

p₁- diferența statistică în grupele de studiu;*** - p₂<0,001-diferența cu lotul martor.

Analizând indicii hemostazei primare și secundare față de stadiul bolii, se observă o diferență statistic viridică a factorilor trombocitari atât numeric (p<0,05), cât și funcțional (p<0,001) în grupele de studiu. În cazul hemostazei secundare nu se determină o diferență statistică a valorilor fibrinogenu- lui (p=0,26) și a valorilor Fact. XIII (p=0,35) analizați în funcție de stadiul cirozei hepatice, probabil, din cauza că faza a treia a coagulării plasmatică (de formare a fibrinei) suferă modificări mai puține

decât prima și a doua fază. Aceeași factori, fiind analizați în raport cu lotul mator, arată o diferență statistică esențială ($p < 0,001$).

În funcție de tratamentul aplicat, lotul de studiu a fost divizat în trei grupe:

I- pacienți la care în afară de tratamentul de bază s-a utilizat plasmă proaspăt congelată izogrup.

II- pacienți la care în tratament a fost folosită sol. Pentoxifilină.

III- pacienți la care s-a aplicat tratamentul de bază, exceptând plasma proaspăt congelată și sol. Pentoxifilină.

La toți pacienții au fost evaluați indicii hemostazei primare până la tratament și după 10 zile de tratament în staționar.

Tabelul 3

Indicii hemostazei primare în loturile studiate până la tratament

<i>Indicii studiați</i>	<i>Lotul martor 25p</i>	<i>Lotul I 62p (53,4%)</i>	<i>Lotul II 24p (20,7%)</i>	<i>Lotul III 30p (25,9%)</i>	<i>Valoarea p_1</i>
Nr. tromb. (10^9)	244,0±5,9	98,3±6,9***	113,5±13,7***	115,2±10,3***	=0,26
Agreg. tr. ADP (sec.)	23,0±0,4	184,1±12,9***	155,7±20,4***	138,1±18,0***	=0,05
Agreg. tr. adrenalină (sec.)	45,3±0,7	208,5±11,9***	194,7±20,9***	182,9±17,5***	=0,36
Agreg. tr. colagen (sec.)	47,2±0,5	238,6±9,9***	217,1±19,4***	205,1±15,6***	=0,12

p_1 - diferența statistică în grupele de studiu; *** - $p_2 < 0,001$ - diferența cu lotul martor.

Tabelul 4

Indicii hemostazei secundare în loturile de studiu până la tratament

<i>Indicii hemost.</i>	<i>Lotul martor</i>	<i>Lotul I 62p (53,4%)</i>	<i>Lotul II 24p (20,7%)</i>	<i>Lotul III 30p (25,9%)</i>	<i>Valoarea p_1</i>
Protrombina(%)	92,1±0,9	68,7±1,4***	75,9±1,9***	77,8±1,5***	<0,001
Timpul trombinic (sec.)	29,8±0,3	44,4±1,2***	40,5±1,3***	38,2±1,2***	<0,05
TTPA (sec.)	47,0±0,6	61,3±1,7***	57,9±2,5***	53,0±1,7***	<0,001
Fibrinogenul(g/l)	2,6±0,1	2,6±0,09	2,8±0,1	2,7±0,1	=0,53
Test cu etanol	negativ	pozitiv-2	negativ	negativ	-
Test cu protaminsulfat	negativ	pozitiv-1	negativ	negativ	-
Activ. fibrinol. (min.)	206±1,8	184,5±10,8	206,4±19,6	230,7±13,5	<0,05
Fact. XIII	105±0,5	95,2±2,9	99,2±4,4	91,4±5,3	=0,12

p_1 - diferența statistică în grupele de studiu; *** - $p_2 < 0,001$ - diferența cu lotul martor.

În *tabelele 3-4* sunt prezentate datele hemostazei în loturile de pacienți repartizați conform tratamentului aplicat. În cazul hemostazei primare nu se evidențiază o diferență statistică în loturile studiate ($p > 0,05$), iar indicii hemostazei plasmatică, atât prima fază, cât și a doua, prezintă diferențe statistic viridice ($p < 0,001$; $p < 0,05$). Faza a treia a coagulării plasmatică nu prezintă diferențe importante.

După aplicarea tratamentului, la pacienți au fost apreciați repetat parametrii hemostazei primare, și cei ai hemostazei secundare.

Tabelul 5

Indicii hemostazei primare după tratamentul aplicat

<i>Indicii studiați</i>	<i>Lotul martor 25p</i>	<i>Lotul I 62p (53,4%)</i>	<i>Lotul II 24p (20,7%)</i>	<i>Lotul III 30p (25,9%)</i>	<i>Valoarea p</i>
Nr. tromb. (10^9)	244,0±5,9	109,7±54,1***	134,0±62,4***	131,0±58,2***	=0,07
Agr. tr. ADP (sec.)	23,0±0,4	145,5±83,0***	176,1±78,7*	122,8±91,2***	<0,05
Agr. tr. adrenalină (sec.)	45,3±0,7	183,4±89,1***	209,1±80,8*	168,1±95,7**	=0,16
Agr. tr. colagen (sec.)	47,2±0,5	214,9±80,2***	231,9±76,2*	192,1±91,1**	=0,17

*** - $p_2 < 0,001$; ** - $p_2 < 0,05$; * - $p_2 > 0,05$ - diferența indicilor după tratament.

Indicii hemostazei secundare după tratamentul aplicat

Indicii hemost.	Lotul martor	Lotul I 62p (53,4%)	Lotul II 24p (20,7%)	Lotul III 30p (25,9%)	Valoarea p ₁
Protrombina (%)	92,1±0,9	71,1±10,3***	78,7±7,5**	78,9±5,6*	<0,001
Timpul trombinic (sec.)	29,8±0,3	44,1±7,8*	39,5±4,5*	38,9±5,1*	<0,01
TTPA (sec.)	47,0±0,6	58,1±9,9**	55,0±9**	52,1±7,6*	<0,001
Fibrinogenul (g/l)	2,6±0,1	2,6±0,6*	2,9±0,5*	2,8±0,5*	<0,05
Test cu etanol	negativ	negativ	negativ	negativ	-
Test cu protaminsulfat	negativ	negativ	negativ	negativ	-
Activ. fibrinol. (min.)	206±1,8	191,4±69,4*	198,1±87,9*	235,8±67,2*	<0,01
Fact. XIII	105±0,5	96,2±21,7*	104,2±16,9**	93,2±18,6*	<0,05

*** - p₂<0,001; ** -p₂<0,05 ; * -p₂>0,05 - diferența indicilor după tratament.

Analizând rezultatele obținute și folosind pentru comparație t-testul de dependență simplă, s-a observat modificarea evidentă a indicilor trombocitari în lotul I de pacienți (p<0,001) și în lotul III (p<0,001; p<0,05), pe când în lotul II s-a înregistrat o diferență trombocitară statistică numai numerică (p<0,001), iar funcțional situația rămâne, practic, precedentă. În hemostaza secundară se observă o ameliorare în faza I, exprimată prin TTPA (p<0,05) în loturile I și II de studiu și în faza II, reprezentată de protrombină (p<0,001; p<0,05) în loturile I și II, pe când în lotul III după tratamentul aplicat nu s-au observat modificări importante. Indicii fazei III de coagulare plasmatică, de asemenea, nu suferă modificări însemnate în funcție de tratamentul aplicat.

Discuții. Problema trombocitopatiilor de ordine cantitativ și calitativ la pacienții cu ciroză hepatică este reflectată în *tabelul 1* și, conform datelor din literatura de specialitate, este rezultatul influenței a trei grupuri de factori: hipersplenismul și sindromului de hipertensiune portală, modificările imunologice pe fond de patologii hepatice cronice, ce influențează factorii trombocitari și modificările determinate de unele grupuri de medicamente, de alcool, deficitul de acid folic etc. [7;11].

În cazul cirozei hepatice ficatul deteriorat nu-și poate exercita funcția de sinteză în deplină măsură, suferind insuficiență cantitativă și factorii de coagulare [9], mai mult ca atât, din cauza sintezei necalitative, în special, a fibrinogenului se formează factori incapabili să moduleze o hemostază adecvată [8]. Luând în considerație faptul că hemostaza plasmatică are trei faze, putem analiza fiecare din ele în parte, estimând factorii ce le caracterizează [12]. Prima fază, de formare a protrombinazei, fiind caracterizată, în special de TTPA, suferă modificări, care sunt mai evidente odată cu progresarea patologiei (*tab. 2*). Faza de formare a trombinei de asemenea suferă modificări, deoarece factorii V, VII și II, care sunt implicați în faza dată, sunt sintetizați de ficat [8]. Formarea fibrinei este cea de-a treia fază a hemostazei plasmatică, fiind caracterizată de factorul XIII și timpul trombinic, de asemenea suferă modificări, dar ele sunt mai puțin însemnate. Timpul trombinic însă depinde nu numai de concentrația de fibrinogen, dar și de activitatea inhibitorilor trombinei și poate fi folosit ca parametru de estimare a activității anticoagulanților [10].

Pentru corecția modificărilor apărute în sistemul de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică se folosește plasma proaspăt congelată izogrup, servind mai mult ca substituție a elementelor insuficiente. În *tabelele 5 - 6* sunt prezentate rezultatele indicilor hemostazei după tratamentul aplicat. Sunt evidente modificările pozitive în lotul I, unde în tratament s-a folosit plasma PC, în timp ce în lotul II se observă o creștere nesemnificativă a agregării trombocitelor ce cantitativ nu sunt afectate.

Concluzii

- La pacienții cu CH indicii trombocitari suferă modificări atât cantitative, cât și calitative, ce sunt mai evidente odată cu progresarea bolii (p<0,001; p<0,05).
- În CH suferă modificări primele două faze ale hemostazei secundare, iar factorii ce reprezintă faza a treia rămân fără schimbări evidente
- Folosirea plasmei proaspăt congelate și a soluțiilor de aminoacizi în tratamentul pacienților

cu CH influențează benefic factorii trombocitari ($p < 0,001$; $p < 0,05$), iar sol. Pentoxifilină alungește nesemnificativ agregarea trombocitelor indusă de ADP, Adrenalină și colagen.

• În cadrul CH indicii hemostazei secundare sunt influențați de plasma proaspăt congelată ($p < 0,05$), iar sol. Pentoxifilină și aminoacizii nu au o influență semnificativă.

Bibliografie selectivă

1. Al Ghumlas A.K; Abdel Gader G; Al Faleh F.Z., *Haemostatic abnormalities in liver disease: could some haemostatic tests be useful as liver function tests?* Blood Coagul, Fibrinolysis. 2005; 16(5):329-35. Saudi Arabia.
2. Constantin Babiuc, Vlada-Tatiana Dumbrava, *Medicina internă*, vol II, Chișinău, 2007.
3. Craxi A., Camma C., Giunta M., *Clinical aspects of bleeding complications in cirrhotic patients.* Blood Coagul. Fibrinolysis, 2000 Apr; 11 Suppl 1: S75-9. Italy.
4. Dumbrava V-T. *Hepatologie. Ghid practic național*, Chișinău, 2005.
5. Hajjer K.A., *The endothelium in thrombosis and hemorrhage.* In: Loscalzo J; Schafer Al, editors. Thrombosis and Hemorrhage. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, p.206-19.
6. Kajihara M., Kato S., Okazaki J., Kawakami J., *A role of autoantibody-mediated platelet destruction in thrombocytopenia in patients with cirrhosis.* Hepatology, 2003, Jun; 37(6): 1267-76. Tokyo, Japan.
7. Kuntz Erwin, Kuntz Hans-Dieter, *Hepatology. Principles and practice.* Germany. 2002, 306-336.
8. Sallah S., Kato G., *Evaluation of bleeding disorders: a detailed history and laboratory tests provide clue.* Postgrad Med, 1998.
9. Schiff Leon and Eugen R. Schiff., *Diseases of the liver; seventh edition*, Philadelphia, 1993.
10. Șerban M., Schramm Wolfgang, *Hemostazeologie clinică*, Timișoara, 2001.
11. Zalusky R., Furie B., *Hematologic complications of liver disease and alcoholism.* In: Hoffman et al., eds (1), pp 2096-2103, 2001.
12. Баркаган З.С., Момот А.П., *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.* Москва, 2001.
13. Калинин А.В., Хазанов А.И., *Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Руководство для врачей*, Москва, 2007.

Rezumat

În studiu au fost incluși 116 pacienți cu ciroză hepatică în diferit stadiu al bolii, 61 de bărbați și 55 de femei cu vârsta medie $50,3 \pm 0,7$. Pacienții au fost divizați în 3 grupe în funcție de clasificarea Child-Pugh a cirozei hepatice și în 3 grupe în funcție de tratamentul aplicat. Au fost estimați și comparați parametrii hemostazei primare și celei secundare. S-au înregistrat diferențe semnificative în grupele conform stadiului bolii și unele diferențe ale parametrilor în funcție de tratamentul aplicat.

Summary

We have studied 116 patients with liver cirrhosis in different stages of the disease. There were 61 men and 55 women with mean age $50,3 \pm 0,7$. These patients were divided in 3 groups depending on the Child-Pugh classification and 3 groups depending on the treatment. We have compared the numerical disturbances and function of thrombocytes and plasmatic factors in these groups. There were registered significant differences of haemostatic parameters between groups depending on the stage of disease and some differences depending on the treatment.

ETAPA PRESPITAL ÎN TERAPIA TROMBOLITICĂ A AVC STUDIUL DE UN AN ÎN CNȘPMU

Viorel Grigor, asist. univ., **Mihail Ganea**, dr. în medicină, **Stanislav Groppa**, dr.h. în medicină, prof. univ., membru corespondent, USMF „Nicolae Testemițanu”

Accidentul vascular cerebral reprezintă o serioasă problemă de sănătate pentru societatea contemporană. AVC-ul este cauza principală a dizabilității severe pe timp îndelungat: cel puțin 30% din supraviețuitorii AVC sunt incomplet restabiliți și alte 20% necesită asistență în activitatea cotidiană, astfel fiind necesare cheltuieli economice enorme [1, 2, 8].

O direcție de perspectivă a tratamentului AVC acut tip ischemic este terapia trombolitică prin utilizarea rt-PA. Trialurile cu folosirea rt-PA au demonstrat un efect pozitiv în evoluția statutului neurologic după 3 luni, la pacienții care au fost tratați cu rt-PA în primele 3 ore de la debutul AVC, în comparație cu placebo [3, 5, 7]. În Republica Moldova, în cadrul Centrului Național Științifico-Practic Medicină de Urgență, a fost implementat tratamentul specific cu rt-PA al AVC ischemic, scopul urmărit fiind recanalizarea vasului ocluzat, care poate fi administrat cu siguranță și cu efect maxim în primele trei ore de la debut [5, 6].

Timpul de la debutul accidentului vascular cerebral până la spitalizare este un factor primordial pentru instituirea unui tratament specific [5, 8]. Conform conceptului modern privind atitudinea față de AVC, este foarte important a stabili cât mai precoce diagnosticul pozitiv și de instituit tratamentul. Cele mai bune rezultate în tratamentul accidentelor vasculare cerebrale pot fi obținute în cazul internării cât mai precoce a pacientului. Tratamentul specific necesită a fi administrat în primele trei ore de la debut pentru un efect terapeutic maxim, prevenirea complicațiilor precoce și îmbunătățirea pronosticului [2, 4].

Deși tratamentul fibrinolitic intravenos utilizând rt-PA a fost demonstrat ca având eficiență majoră în AVC ischemic în primele 3 ore de la debut, puțini pacienți beneficiază de această terapie [1, 8].

Timpul de la debutul maladiei este unul din factorii limitativi importanți, de aceea este necesară analiza intervalelor de timp de la debut până la prezentarea la spital și a intervalului de timp de la prezentarea la spital până la administrarea medicației, pentru aplicarea măsurilor ce se impun pentru scurtarea lor.

Scopul studiului. Determinarea timpului de la debutul accidentului vascular cerebral până la sosirea bolnavului în Departamentul de Urgență al Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă, având în vedere importanța decisivă a timpului scurs de la debutul maladiei în aplicarea tratamentului specific.

Materiale și metode. Au fost analizate 602 cazuri ale pacienților cu AVC internați pe parcursul unui an în secția specializată de boli cerebrovasculare, apreciindu-se genul, vârsta, tipul de accident vascular cerebral, timpul debutului maladiei, intervalul de timp de la debut până la sosirea în Departamentul de Urgență, letalitatea în funcție de timpul de la debut și severitatea maladiei. Pacienții au fost investigați prin tomografie computerizată pentru aprecierea tipului de AVC, doppler transcranian și extracranian pentru a confirma dereglările de flux cerebral.

Rezultate. Analiza datelor demonstrează o pondere esențială pentru pacienții cu AVC ischemic. Astfel, din 602 pacienți spitalizați, majoritatea au fost cu AVC ischemice - 473 de bolnavi (78,6 %), din ei 57 (9,5%) au reprezentat pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii. La 129(21,4 %) de pacienți s-a apreciat accidente vasculare cerebrale hemoragice, din care 12 (2%) pacienți cu hemoragie subarahnoidiană spontană (*tab.1*).

Tabelul 1

Repartizarea pacienților după sex și tipul AVC

	<i>AIT</i>	<i>AVC ischemic</i>	<i>AVC ischemic total</i>	<i>HSA</i>	<i>AVC hemoragic</i>	<i>AVC hemoragic total</i>	<i>AVC total</i>
Femei	30	205	235	5	59	64	299
	5%	34,1%	39,1%	0,8%	9,8%	10,6%	49,7%
Bărbați	27	211	238	7	58	65	303
	4,5%	35%	44,5%	1,2%	9,6%	10,8%	50,3%
În total	57	416	473	12	117	129	602
	9,5%	69,1%	78,6%	2%	19,%	21,5%	100%

Repartizarea după gen a fost, practic, egală (F:B=1:1,02). Vârsta medie a pacienților a constituit 65,1 ani (95% i.î., 64,2 – 66 de ani). Timpul de la debut până la spitalizare, apreciat ca media aritmetică, a fost de 20,99 ore (95% i.î., 17,9 – 24 ore), mediana 6 ore. În primele 3 ore s-au adresat 29,6 % din pacienți, dar numai 15,1 % în primele 2 ore (*tab.2*).

**Repartizarea totalității pacienților cu AVC
după sex și timpul de la debut până la internare (%)**

Ore	0-1	1-2	2-3	3-4,5	4,5-6	6-12	12-24	24-72	>72 ore
Femei	1,2	5,6	8,0	7,8	2,0	6,1	7,3	6,0	5,3
Bărbați	1,2	7,1	6,5	7,8	2,7	7,5	7,5	5,5	5,0
În total	2,3	12,8	14,5	15,6	4,7	13,6	14,8	11,5	10,3

Pacienții cu AVC ischemic au reprezentat cea mai mare cotă – 69,1 %. Timpul mediu de la debut până la spitalizare a fost de 23,2 ore (95% i.î., 19,2 – 27,2), mediana - 6 ore. Vârsta medie a pacienților cu AVC ischemic, internați în primele 3 ore a fost de 66,9 ani (95% i.î., 66 – 68,8). Repartizarea pacienților după timpul de la debut până la spitalizare, în raport cu vârsta (tab. 3), demonstrează o prevalență mai mare (36,1%) în intervalul de vârstă de 70 – 79 de ani, 10,2 % fiind internați în primele 3 ore.

Tabelul 3

**Repartizarea pacienților cu AVC ischemic în funcție de
timpul de la debut și vârstă, (%)**

	< 40 ani	40-49 ani	50-59 ani	60-69 ani	70-79 ani	>80 ani	În total
0-2 ore	0,0	1,0	3,4	3,9	5,1	1,0	14,4
2-3 ore	0,0	0,7	2,9	4,4	5,1	1,7	14,9
3-6 ore	0,5	2,0	2,9	4,4	6,6	1,5	17,8
6-12 ore	0,2	1,0	2,9	3,2	6,1	1,0	14,4
12-24 ore	0,5	1,0	2,4	6,3	3,9	1,0	15,1
24-48 ore	0,0	0,0	2,0	1,5	2,7	0,7	6,8
48-72 ore	0,0	0,2	1,0	1,0	1,5	0,7	4,4
> 72 ore	0,0	0,5	2,4	2,7	5,1	1,5	12,2
În total	1,2	6,3	20,0	27,3	36,1	9,0	100,0

Dintre pacienții cu AVC ischemic supratentorial, internați în primele 3 ore, 56,8 % au avut deficit neurologic sever. S-a apreciat că 80,5 % din pacienții cu AVC ischemic supratentorial au avut un scor sub 22 de puncte pe scara NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*), care teoretic ar putea beneficia de un tratament specific cu preparate trombolitice, dar numai 32,6 % dintre aceștia au ajuns în spital în primele 3 ore (în primele 2 ore – 19,7 %).

Letalitatea totală a fost de 19,4%, fiind mult mai mare în grupul pacienților cu AVC hemoragic 41,1%, față de pacienții cu AVC ischemic – 13,5%.

Pacienții decedați au prezentat o stare clinic mult mai severă, adresându-se în primele ore (mediana pentru AVC hemoragic – 2,5 ore vs AVC ischemic 4 ore). O parte din pacienții decedați s-au adresat târziu din diverse motive, principalul fiind faptul că pacienții care trăiesc singuri sunt depistați mult prea târziu. Astfel, timpul mediu de spitalizare a constituit pentru pacienții cu AVC hemoragic 53±10 ore, iar pentru pacienții cu AVC ischemic 64±19,7 ore.

Concluzii

S-a observat că o mare parte din pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice acute (79,8%), care ar putea să primească un tratament specific, se internează mai târziu de 2 ore de la debut. În mun. Chișinău, serviciul de asistență medicală de urgență poate să transporte bolnavul în spital în cel mai scurt timp posibil. Deci cauza întârzierii spitalizării este, de obicei, solicitarea tardivă a asistenței medicale. Se observă că pacienții cu deficit neurologic sever ajung mai repede în spital. Este binevenită la ora actuală educarea populației pentru conștientizarea importanței suspectării accidentului vascular cerebral și solicitarea cât mai timpurie a asistenței medicale, pentru inițierea cât mai rapidă a unui tratament medicamentos specific, dependent de caracterul și de gradul de manifestare a procesului lezional.

Numărul de pacienți cu AVC ischemic acut ajunși în primele 2 ore în Departamentul de Urgență

a CNȘMU a fost mic, dar nu neglijabil (14,4%), în condițiile acceptului familiei, accesului imediat la CT și al echipei pregătite putându-se trece la tromboliza sistemică intravenoasă.

Măsurile educative de recunoaștere a semnelor precoce de AVC și solicitarea imediată a Asistenței medicale de urgență par a fi calea cea mai bună pentru a majora numărul pacienților care ajung la spital în fereastra terapeutică.

Bibliografie selectivă

1. Fogelholm R., Murros K., Rissanen A., Ilmavirta M., *Factors delaying hospital admission after acute stroke*. Stroke. 1996;27:398–400.
2. Hacke W., Donnan G., Fieschi C., Gent M., Rowley H., Kase C., Pessin M., Ahuja A., Callahan F., Clark W.M., Silver F., Rivera F., *Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials*. Lancet, 2004;363:768–774.
3. Jones S., Kharlamov A., Yanovski B., *Stroke Onset Time Using Sodium MRI in Rat Focal Cerebral Ischemia*. Stroke, 2006;37:883-888.
4. Morgenstern L., Staub L., Chan W., Wein T., Bartholomew L., King M., Felberg R., Burgin W., Groff J., Hickenbottom S., Saldin K., Demchuk A., Kalra A., Dhingra A., Grotta J., *Improving delivery of acute stroke therapy: The TLL Temple Foundation Stroke Project*. Stroke, 2002;33: 160–166.
5. NINDS rt-PA Study Group Investigators. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 1995;333:1581–1587.
6. Ringleb P., Schellinger P., Schranz C., Hacke W., *Thrombolytic therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke: useful or harmful?* Stroke, 2002;33:1437–1441.
7. Schellinger P., Fiebich J., Hacke W., *Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status*. Stroke, 2003;34: 575–583.
8. Wester P., Radberg J., Lundgren B., Peltonen M., *Factors associated with delayed admission to hospital and in-hospital delays in acute stroke and TIA: a prospective, multicenter study*. Stroke, 1999;30:40–48.

Rezumat

Timpul de la debutul AVC este cea mai importantă condiție pentru aplicarea tratamentului trombolitic. Pentru obținerea efectului maxim de la tratamentul trombolitic este necesară inițierea tratamentului în primele trei ore de la debut. În acest articol apreciem timpul de la debut până la internarea în Departamentul de Medicină Urgentă a Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă.

Summary

The time of Stroke onset is one of the most important conditions for application of thrombolytic therapy. For obtaining the maximal effect from thrombolysis it is necessary to start therapy in first three hours from onset time. In this article we appreciated the time passed from stroke onset to admission in Emergency Department of National Scientific-Practical Center of Medical Emergencies.

PANCREATITA CRONICĂ. ACTUALITATE, ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE (I)

Ion Țibîrnă, dr. h. în medicină, prof. univ., **Rodica Bugai**, asist. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Actualitatea

Pancreatita cronică este o inflamație a pancreasului, care induce leziuni de fibroză focală sau difuză, chisturi pancreatice și calcificări parenhimoase cu dezvoltarea ulterioară a insuficienței progresive a funcției endocrine și exocrine a pancreasului.

Pancreatita cronică (PC) ocupă un loc deosebit în rândul maladiilor gastrointestinale datorită multitudinii de factori etiologici, patogenezei complicate, dificultăților în diagnostic și tratament. În pofida succeselor importante obținute în diagnosticul și tratamentul PC, această patologie continuă să fie considerată de unii savanți drept una dintre cele mai misterioase probleme ale gastroenterologiei și constituie un compartiment „dificil” pentru medici practicieni [6,33]. PC deține un indice înalt în structura morbidității generale - de la 0,2 până la 0,68%, iar în structura morbidității sistemului

digestiv – de la 5,1 până la 9% [37]. Incidența PC, indiferent de cauză, variază între 3,5-10 persoane la 100 000 locuitori / an în Europa și SUA [15]. În Japonia au fost depistate 12 cazuri la 100 000 locuitori /an printre femei și 45 de cazuri la 100 000 bărbați / an) [11]. În ultimii 10 ani a crescut de 4 ori incidența PC în rândul adolescenților și persoanelor tinere [33]. Prevalența este între 0,4 și 27,4/100 000 locuitori în Europa, ajungând până la 126/100 000 locuitori în India. În ultimii 30 de ani în lume numărul bolnavilor de pancreatită s-a dublat, invalidizarea primară ajungând la 15% [33,37]. Letalitatea de PC este destul de înaltă: în decursul primilor 10 ani de la stabilirea diagnosticului ea constituie 20%, iar în decursul a 20-25 de ani – până la 50% [37]. Vârsta medie la care se stabilește diagnosticul de PC este de 35-55 de ani.

Această maladie afectează calitatea vieții și randamentul socioeconomic al persoanelor preponderent tinere, apte de muncă. Răspândirea PC este dificil de determinat, deoarece în unele cazuri (preponderent în fazele incipiente) ea se caracterizează prin evoluție latentă sau puțin simptomatică, iar în formele secundare este voalată de simptomele maladiei primare pe fondul căreia se dezvoltă (litiata biliară, sindromul postcolecistectomic, maladia ulceroasă ș.a.) [6,37].

Clasificarea TIGAR-O (2001): factorii de risc asociați cu pancreatita cronică

Clasificarea	Factorii de risc
Toxico-metabolică	- Alcoolul - Hiper calciemia (hiperparatireoidism) - Hiperlipidemia (rar) - Patologii renale cronice - Medicamente - Tabagismul
Idiopatică	- Instalată precoce și tardiv - Tropicală
Genetică	- Autosom – dominantă (mutația genei tripsinogenului cationic codon 29 ,122) - Autosom– recisivă (mutațiile genelor CFTR, SPINK ₁ , tripsinogenului cationic codon 16,22,23, deficit α 1-antitripsină)
Autoimună	- PC autoimună izolată - PC autoimună asociată cu sindromul Sjögren, ciroza biliară primară ș.a.
Pancreatite acute severe recidivante	- Pancreatite acute necrotizante severe - Pancreatite acute recidivante - Ischemie - Iradiere
Obstructivă	- „Pancreas divisum” - Adenocarcinoma ductală - Dischinezia sfincterului Oddi - Stenoza cicatricială

Adapted from: Gastroenterology, Vol.120, Etamad B, Whitcomb D.C. Chronic pancreatitis: diagnostic, classification and new genetic developments, pp.682-707.

Etiopatogenie

Alcoolul este cea mai frecventă cauză etiologică în dezvoltarea PC în țările dezvoltate, unde PC indusă de alcool constituie de la 70 până la 90%. [17,26]. Este necesar în medie de 5 ani de consum de alcool, câte 150g/zi, pentru a dezvolta simptomatologia unei PC [21]. Mecanismul patogenetic poate fi relevat prin acțiunea directă a alcoolului sau a metaboliților săi asupra celulelor acinare, în urma căreia se dezvoltă degenerarea lipidică, necroza celulară și eventual fibroza difuză.; inducerea modificărilor în secreția pancreatică cu formarea de dopuri proteice în ductul pancreatic sau pusee repetate de pancreatită acută, care ulterior produc leziuni cronice ireversibile în pancreas [21].

Etanolul provoacă perturbări în procesele reglatorii pancreatice fără a cauza pancreatite: etilis-

mul cronic dereglează mecanismele de control neurohumoral al pancreasului, cauzează dereglări în sistemul imun, modifică activitatea factorului de transcripție inflamatorie NF-KB [15]. De remarcat faptul că numai 5-15% dintre persoanele care utilizează alcool în cantități mari și timp îndelungat dezvoltă pancreatite cronice [15]. Probabil că în dezvoltarea PC de etiologie etilică au importanță și alți cofactori etiologici exogeni și endogeni.

Dintre factorii importanți endogeni, care provoacă declanșarea PC, fac parte: patologia biliară, colecistita cronică, sindromul postcolecistectomic, preponderent la femei [7, 27, 23, 29, 37]. Există o corelație între litiază și dezvoltarea PC [21, 33]. Microliții (d=1-4m) pot trauma sfincterul Oddi cu dezvoltarea ulterioară a papilostenozei și a hipertensiunii în sistemul căilor biliare extrahepatice, a refluxului biliaro-pancreatic cu bilă infectată, cu activarea intraorganică a trispinogenului și autoliza țesutului pancreatic. În hipotonia sfincterului Oddi se dezvoltă refluxul duodeno-pancreatic cu pătrunderea în ducturile pancreasului a sucului duodenal, ce conține enterokinaza, care activează tripsinogenul și alți fermenți proteolitici nemijlocit în țesutul pancreatic cu autoliza structurilor tisulare [37].

Investigațiile recente au demonstrat că tabagismul (stagiul > 25 ani) este un factor sever de risc în dezvoltarea PC preponderent la persoanele care folosesc alcool [3,12,26]. Tutunul poate afecta secreția de bicarbonați în sucii gastrici [21], contribuie la scăderea secreției gastrice, induce stresul oxidativ [3,21] și crește rata calcificărilor pancreatice și a dezvoltării diabetului zaharat [12,21]. D.Rothenbacher și coaut. [37] au demonstrat că tabagismul este un factor etiologic independent în dezvoltarea insuficienței exocrine a pancreasului, ce induce dezvoltarea PC. Dar interacțiunea și interdependența dintre tabagism și alcool, ca factori de risc ai PC, nu sunt deocamdată complet elucidate [21].

Printre factorii etiologici exogeni este necesar de menționat unele preparate medicamentoase, care se caracterizează prin „tropism” către pancreas: azatioprina (în doză de 100-150 mg/zi în decurs de 2-4 săptămâni), furosemida (40-100 mg/zi, 3-5 săpt.), 6-mercaptapurina (75-125 mg/zi, 2-3 săpt.), metildofa (500-750 mg/zi, 5-7 zile), estrogenii sintetici (>3 luni), sulfasalazina (2-4 g/zi, 1-2 săpt), prednizolona (10-200 mg/zi, 3-7 ani); imunodepresanții, unele antibiotice (tetraciclina, eritromicina, ampicilina), izoniazida, antiinflamatoarele nesteroidiene [34, 35, 37].

În hiperparatiroidism (ca rezultat al hiperplaziei, adenomului sau cancerului glandelor paratiroide), ce evoluează cu hipercalcemie, se dezvoltă PC calcifiantă cu formarea de calculi în țesutul pancreasului și în ducturile ei (pancreolitiază) în 3,5-5% cazuri [35].

Hiperdislipidemia primară cu dereglarea homeostazei lipidice (tip I,II B, IV și V după D.Fredrickson) dezvoltă PC. Are loc infiltrarea lipidică a celulelor acinare ale pancreasului, microembolia lipidică a vaselor mici; tromboze vasculare drept rezultat al acumulării în exces a acizilor grași în pereții vaselor, care se formează din conținutul creșterii concentrației de fosfolipază A₂ în sucii pancreatici [37].

Procesele patologice duodenale (ulcerul duodenal, localizat preponderent postbulbar, diverticulul parapapilar al duodenului, stenozarea duodenului cu dezvoltarea hipertensiunii în lumenul duodenal ce îngreuează fluxul sucului biliar și duodenal) duc la dezvoltarea PC [28, 30, 37].

Hepatitele virale B și C, mononucleoza infecțioasă, infectarea cu citomegalovirus, parotita epidemică dezvoltă PC în 15-20%. Deseori PC apare drept complicație a unor invazii cu helminți sau opistorhoză [37]. La persoanele în vârstă (peste 70 de ani), la care sunt afectate aorta abdominală și ramurile ei, se poate declanșa PC forma ischemică [36].

Modificările genetice în pancreatita cronică

În ultimii ani au fost elaborate numeroase studii în care a fost elucidat rolul modificărilor genetice în dezvoltarea pancreatitelor cronice. M.V. Comfort și A.Steinberg în 1952 primii au demonstrat că PC poate avea o etiologie genetică [9,15]. Ulterior a fost demonstrat faptul că *pancreatita ereditară* (PE) se întâlnește cu aceeași frecvență la ambele sexe și nu are preponderență rasială [31]. Datorită perfecționării metodelor de diagnostic, frecvența PE a crescut în ultimii 30 de ani mai mult de 4 ori; conform ultimelor date ea constituie aproximativ 5-10% [25]. În 1996 Whitcomb D.C și coaut. au identificat mutația R 122 H în gena tripsinogenului cationic (PRSS₁) [25]. Alte câteva mutații au fost descrise consecutiv (A15V, D22G, K23R, N29I,) [16]. Până în prezent mutațiile R122 H și N29I ale

genei PRSS₁ au fost apreciate ca fiind cele mai frecvente mutații asociate cu PC în Franța, Germania, Marea Britanie, Japonia și SUA [13, 25, 31].

Astfel, în 1996 a apărut noțiunea de pancreatită ereditară, care definea patologia pancreasului, autosom-dominantă cu penetrare incompletă (80%), substratul morfologic al căreia este inflamația pancreasului; clinic se caracterizează prin episoade recidivante de pancreatită acută sub formă de dureri abdominale și de sindrom dispeptic cu frecvență permanentă crescută a recidivelor, creșterea gradului de insuficiență funcțională, anamneză familială agravată și risc înalt de dezvoltare a cancerului pancreatic. La momentul actual sunt cunoscute următoarele mutații genetice, ce țin de PE:

I. Mutația genei ce codifică tripsinogenul cationic (PRSS₁), în brațul lung al cromosomului 7 (7q35) - reprezintă tranziția adeninei cu guanina (CGC → CAC); drept rezultat are loc substituirea argininei cu histidina în poziția 122 (R122H) în succesiunea aminoacidică a enzimei. Această mutație este cauza dezvoltării rezistenței tripsinogenului la hidroliză, autoactivării necontrolate în cascadă a tripsinogenului cu activarea ulterioară de către ultimul a altor proenzime și autoliza țesutului pancreatic. Ulterior a fost depistată o altă mutație a genei PRSS₁ ce codifică tripsinogenul cationic în codonul N29I, mecanismul de acțiune al căreia nu este complet studiat, dar care, probabil, contribuie la autoactivarea tripsinogenului. Mutațiile R122 H și N29I sunt autosom-dominante. PC asociată cu mutațiile respective se manifestă mai precoce în copilărie și mai des necesită tratament chirurgical [2, 6, 10, 13, 15, 21, 24, 25, 31, 32, 37].

II. Mutația inhibitorului pancreatic de tripsină (PSTI) sau a inhibitorului proteazei serinice tip Kazal 1 (SPINK1) - reprezintă tranziția asparaginei cu serina drept rezultat al substituției adeninei cu guanina în codonul 34 (N34S), care, fiind însoțit de alte 4 variații ale succesiunii intronilor (IVS1-37T → C, IVS2 + 268A → G, IV S3 – 604G → A și IV S3 – 66-65 ins TTTT) și defectul în codonul de start M1T, se întâlnesc în tipul heterozigot al PE [2, 5, 6].

III. Mutația genei proteinei reglatoare transmembranice a fibrozei chistice (CFTR): o îmbinare de 2 mutații ușoare și 1 dificilă (3849+10Kbc→T, CFTR de 2,3 (21 kb), R334W) drept rezultat al cărora au loc dereglarea transportării granulelor zimogene prin membrana apicală, creșterea viscozității și densității sucului pancreatic cu depunerea de proteine pe pereții ducturilor de calibru mic și obturarea lor, cu dezvoltarea destrucției și atrofiei epiteliului acinar și ductal și autoliza pancreasului [18, 32].

Ultimele 2 mutații (SPINK₁ și CFTR) sunt autosom-recisive.

Aspecte fiziologice ale tripsinogenului

În condițiile fiziologice tripsinogenul se autoactivează în tripsină. Tripsinogenul care se sintetizează poate fi autoactivat de către tripsină și acest proces este neînsemnat în țesutul pancreasului, asigurând formarea de tripsină în suc pancreatic, care inițiază procesele de digestie în duoden. În normă toate proenzimele se activează de către tripsină numai în duoden, după ce aici, sub influența endopeptidazei – enterochinaza intestinală, are loc activarea unei cantități suficiente de tripsinogen. Există o mulțime de factori care frânează activarea precoce a tripsinogenului și a altor proenzime în țesuturile pancreasului și autolizarea ei: 1) formarea de enzime pancreatice în forme biochimice inactive; 2) izolarea în spațiu a proceselor de formare și activare a enzimelor în ADN sub acțiunea enterochinazei; 3) localizarea enzimelor în granulele zimogene ale acinociților ionilor de calciu, asigurând stabilitatea tripsinei în formă activă; 4) concentrația mică în citoplasmă a acinociților ionilor de calciu, ce asigură stabilitatea tripsinei în formă activă; 5) secreția de inhibitor pancreatic al tripsinei (PSTI); 6) capacitatea de autoliză a enzimelor pancreatice; 7) producerea în ficat a α1-antitripsinei și β₂-macroglobulinei, care leagă enzimele pancreatice în ser și lichidul peritoneal. [31, 37]. Molecula de tripsină este constituită din 2 subunități, unite cu un lanț polipeptidic, în poziția 117 aflându-se arginina. Între subunități se află centrul activ al enzimei, capabil a recunoaște arginina și lizina și a liza succesibilitatea polipeptidică în locul de inserție a acestor aminoacizi. De aceea tripsina și enzimele asemănătoare ei (mezotripsina și enzima Y) pot să inactiveze tripsinogenul și tripsina intrapancreatice, lezând în poziția arginină-117 lanțul polipeptidic al ultimilor și asigurând inactivarea lor până la 80%.

Unul din mecanismele de bază, care frânează în normă afectarea pancreasului, este PSTI. El reprezintă un substrat specific pentru tripsina, care leagă serina enzimei cu lizina centrului său activ

și, astfel, blochează aproximativ 20% din tripsina activă a țesutului pancreatic. Cantitatea de PSTI sintetizată în raport cu tripsinogenul este de aproximativ de 1:20. Atunci când nivelul de tripsină este jos, PSTI, din contul inhibării tripsinei, previne autoactivarea lui ulterioară și activarea altor proenzime, dar cantitatea de tripsinogen este cu mult mai mare decât nivelul de PSTI, de aceea în perioada de activare intensivă a tripsinogenului, PSTI nu-și poate exercita rolul său protector. În aceste condiții și enzimele asemănătoare tripsinei revin în lanțul de hidroliză, ce unește 2 regiuni sferice ale tripsinei în R117, fapt ce provoacă inactivarea de durată a tripsinei și stoparea cascadei [31]. La mutația R117 și substituirea arginiei cu histidina în poziția 117, tripsina și enzimele asemănătoare tripsinei devin inapte de a liza moleculele de tripsinogen și tripsină și, astfel, PSTI este unicul mecanism de inactivare. La bolnavii cu PE PSTI continuă să activeze în regim obișnuit, dar capacitatea sa de blocare devine cert insuficientă și la acțiunea unui factor provocator (de ex., alcoolul) este posibilă activarea în exces a tripsinogenului în tripsină, care nu poate fi inactivă. Continuă activarea în cascadă a enzimelor pancreatice și autodistrugerea pancreasului, iar clinic se manifestă prin acutizarea PC. [32]. Pentru dezvoltarea exacerbării de PE este de ajuns ca aproximativ 50% din moleculele tripsinogenului și ale tripsinei să fie rezistente la hidroliză [32].

Rămâne deocumdată incert mecanismul prin intermediul căruia mutația N21I duce la dezvoltarea PE. Se presupune că această mutație contribuie la autoactivitatea tripsinogenului, dereglând interrelația cu PSTI [32], sau inhibă inactivarea tripsinei, modificând accesibilitatea sectorului inițial al hidrolizei sale [3]. Probabil, ambele mutații R117H și N21I nu sunt cauze nemijlocite ale PE, ci servesc doar ca markeri ai multiplelor defecte pancreatice [3]. Opiniile diferitor autori sunt uneori contradictorii. V.Keim și coaut. (a.2001), investigând membrii a 30 de familii bolnavi cu PC de etiologie necunoscută (550 de persoane), au depistat la 6 familii (25 de persoane) mutații N29I, iar la 21 de familii (76 de pacienți) -mutații R122H; majoritatea celor investigați aveau o evoluție lentă sau slab manifestată (corespunzător 26 și 42%). Gravitatea PC și debutul clinic al maladiei nu au fost dependente de tipul de mutație. Conform altor date [8], în urma investigării a 800 de pacienți cu PC fără anamneză familială s-a depistat o incidență foarte mică a mutațiilor N21I și R122H. Drept rezultat al altor investigații [20], a fost demonstrat că la pacienții cu mutația R122H maladia se manifestă mai precoce în copilărie și mai des necesită tratament chirurgical.

Drenth I. și coaut. [5], studiind 4 mutații specifice ale inhibitorului activării tripsinogenului (inhibitorul proteazei serinice de tip Kazal₁), au determinat că ele reprezintă un factor predispozant în dezvoltarea PC alcoolice. Witt H. și coaut. (2000) au depistat o asociere dură a mutațiilor în genele inhibitorului pancreatic de secreție a tripsinei (PSTI) sau a inhibitorului proteazei serinice Kazal type 1 (SPINK₁) cu PCE la copii și adolescenți. Mutațiile SPINK1 sunt obișnuite în populația normală și riscul de dezvoltare a PC asociate cu mutația N 349 nu este înalt (cca 1%), ceea ce sugerează că aceste mutații modifică evoluția maladiei.

Pancreatita cronică ereditară (PCE) se manifestă mai des la vârsta de 3-5 ani. Debutul maladiei este identic pancreatitei acute: se caracterizează, de obicei, prin dureri abdominale și dereglări dispeptice, care în timp devin mai frecvente și mai pronunțate, crește gradul de insuficiență funcțională și în final se dezvoltă PC. În pofida faptului că maladia este progresantă, cu complicații dese, ea este diagnosticată tardiv. Al 2-lea peak de îmbolnăvire apare la vârsta de 20-25 de ani, când în majoritatea cazurilor coincide cu întrebuițarea regulată a alcoolului. Peste 8-10 ani la 20% bolnavi se dezvoltă diabetul zaharat, la 15-20% bolnavi- steatorea marcată. Cu toate că debutul bolii este până la vârsta de 18 ani, maladia poate să se manifeste și la vârsta de 30 de ani. Dar, conform datelor lui V.Keim și coaut. [9], manifestările PC, inclusiv calcificarea, fibroza pancreatică și insuficiența exocrină se dezvoltă mai des și progresează la persoanele cu PC alcoolică în lipsa mutațiilor genetice comparativ cu bolnavii cu PE.

Prezintă interes mutația G191R a genei PRSS2, ce codifică tripsinogenul anionic și care, posibil, are o acțiune protectoare împotriva dezvoltării pancreatitei cronice [27].

Factorii exogeni, așa ca tabagismul, consumul de alcool sau deficitul de antioxidanți, au fost recunoscuți ca fiind importanți și în PCE.

Pancreatita cronică autoimună (PCA) este întâlnită rar, la o parte considerabilă a pacienților cu pancreatita cronică idiopatică. PCA se poate manifesta izolat sau în asociere cu alte maladii autoimune, așa ca sindromul Sjögren, colangita sclerozantă primară ș.a. și se caracterizează prin: a) prevalența antigenilor de histocompatibilitate HLA: A1, B7, B8 ș.a; b) creșterea nivelului de imunoglobuline - Ig G, Ig M, complexelor imune circulante; c) majorarea nivelului de T-limfocite CD8⁺ și CD4⁺; d) formarea de autoanticorpi către elementele structurale ale pancreasului (ANA, anti-lactoferin, anti-anhidraza carbonică I și II ș.a); e) hipergamaglobulinemie. În bioplatele pancreasului se determină infiltrație inflamatorie cu limfocite CD4⁺; și plasmocite, deseori concentrate în jurul ducturilor pancreatice. Tabloul clinic relevă sindrom dur sever și recidive dese [21, 30, 37].

În patogeneza PC un rol aparte revine interleuchinelor (IL) – substanțe biologice active și care sunt mediatori ai interacțiunii celulare și reglatori ai intensității proceselor inflamatoare, imune și metabolice, și anume IL-1 β, IL-6, IL-8, interferonei-γ, factorului α-de necroză tumorală (TNFα). Ele se majorează preponderent în formele grave, care evoluează cu complicații (pseudochisturi pancreatice, calcificate pancreatice, forma pseudotumorală a PC) [37].

Pancreatita idiopatică (PI): La o parte din pacienții cu PC (10-30%) factorul etiologic nu poate fi definit, fie din motivul că investigațiile genetice nu sunt îndeajuns performante sau pentru că anamneza de utilizare a alcoolului nu este minuțios studiată [21]. La mulți pacienți au fost indentificate mutații ale inhibitorului proteazei serinice de tip Kazal₁ și ale reglatorului transmembranic al fibrozei chistice CFTR. PI se identifică sub două forme: instalată precoce și instalată tardiv. PI instalată precoce apare pe parcursul primelor decade ale vieții și se asociază, de obicei, cu sindrom dur acut în absența diabetului zaharat, steatoreei sau calcificărilor pancreatice. Pentru PI tardiv-instalată sunt caracteristice: dezvoltarea în decada a patra sau a cincea de viață, sindrom dur minimal și asocierea cu insuficiența exocrină și endocrină severă [8].

Astfel, PC este polietologică, fapt ce se reflectă asupra particularităților de patogenie, manifestărilor clinice, creează dificultăți în stabilirea diagnosticului și administrarea corectă și precoce a tratamentului. La 10-30% pacienți factorul etiologic nu poate fi definit. În pofida faptului că PE a fost descrisă inițial în 1952, etiologia și patogeneza ei continua să rămână incomplet elucidate și până în prezent. Rolul mutațiilor genetice în PC urmează a fi studiat.

Bibliografie selectivă

1. Banks Peter A., *Classification and diagnosis of chronic pancreatitis*. J. Gastroenterol., 2007; 42 [Suppl XVII] : 148-151.
2. Charnley R.M., *Hereditary pancreatitis*. Wid J. Gastroenterol., 2003; 9 (1): 1-4.
3. Crowley-Weber C.L., Dvoracova L., Crowley C. et al., *Nicotine increases oxidative stres, activates NF-Kapa B and GRP 78, induces apoptosis and sensitizes cells to genotoxic/xenobiotic stresses by a multiple stress inducer, deoxycholate: Relevance to colon carcinogenesis*. Chem Biol Interact, 2003; 145: 5366.
4. Dominguez – Munoz J.E., *Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons*. Blackwell Publishing, 2005.
5. Drenth J.P.H., Te Morsche R., Jansen J.B. M.J., *Mutations in serine protease inhibitor Kazal type-1 are strong by associated with chronic pancreatitis*. Gut, 2002; 50: 687-692.
6. Etemod B.K., Whitcomb D.C., *Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New genetic Developments*. J Gastroenterol., 2001; vol 120:682-707.
7. Hordt P.D., Bretz L., Krauss A. et al., *Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis*. Dig. Sci., 2001; 46: 536-539.
8. Keim V., Teich N., *Idiopathic vs hereditary pancreatitis*. J.A.M. 2003; 289: 983-984.
9. Keim V., Witt H., Bauer N. et al., *The course of genetically determinated chronic pancreatitis*. JOP. J Pancreas (Online), 2003; 4 (4): 146-154.
10. Kim C.D., *Pancreatitis-etiology and pathogenesis*. Korean J. Gastroenterol, 2005.NOV; 46 (5): 321-32.
11. Lin I., Tamacoshi A., Matsuno S, Takeda K., Hayakawa T., Kitagawa M. et al., *Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan*, J.Gastroenterol., 2000; 35; 136-141.
12. Maisonneuve P., Lowenfels A., Mullhaupt B. et al., *Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis*. Gut, 2005; 54: 510-514.

13. Nishimori L., Onishi S., *Hereditary pancreatitis in Japan: a review of pancreatitis associated gene mutation*. J Pancreatol. 2001; 1 (5): 444-447.
14. Pezzilli R., *Alcohol, Inflammation and Gene*. Modifications in chronic pancreatitis / JOP. J.Pancreas (online), 2008; 9 (1): 76-77.
15. Rosendahl J., Bödeker H. et al., *Hereditary chronic pancreatitis*. OJRD. 04 jan. 2007; 2:1.
16. Rfützer R.H., Myers E., Applebaum-Shapiro S. et al., *Novel cationic tripsinogen (PRSS₁) N 291 and R122 C mutations cause autosomal dominant hereditary pancreatitis*. Gut, 2002; 50: 271-272.
17. Rojasree I., Nair M. D., Zawler L. et al., *Chronic Pancreatitis*. JOP J.Pancreas, vol 76, Nr.11, December 1, 2007.
18. Satoru Naruse, Kotoyo Fujiki, Hiroshi I Shiguro., *Is genetic analysis helpful for diagnosing chronic pancreatitis in its early stage?* J. Gastroenterol., 2007; 42 [suppl XVII]:60-65.
19. Schneider A., Löhr M., Singer M.V., *The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease*. J. Gastroenterol., 2007; 42: 101-119.
20. Schneider A., Whitcomb D.C., *Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory diseases of the pancreas*. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2002; 16 (3): 347-363.
21. Stevens T., Conweill D.L., Zuccaro G., *Pathogenesis of Chronic Pancreatitis: An Evidence-Based Review of Past Theories and Recent Developments*. <http://www.medifocus.com/guide>. Updated 01/08/2006: 22-29.
22. Draganov P., MD; Forsmark C.E., MD, FACP., *Diseases of the Pancreas: Chronic Pancreatitis*. <http://www.medifocus.com/guide>. Updated 01/08/2006: 6-12.
23. Vanneman N.G., Renooij W., Rehfeld I.F. et al., *Small gallstones, preserved gallbladder motility and fast crystallization are associated with pancreatitis*. Hepatology, 2005; 41: 738-746.
24. Whitcomb D.C., *Hereditary diseases of the pancreas*. In: Yamada T. Alpers D.H. Kaplowitz N., Laine L., Owyang C, Pawel Dw, editors. Textbook of Gastroenterology. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003:2147-65.
25. Whitcomb D.C., Gory M.C., Preston R.A. et al., *Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene*. Nat. Genet 1996, 14: 141-45.
26. Wilson JS, Apte M.V., *Role of alcohol metabolism in alcoholic pancreatitis*. Pancreas, 2003; 27: 3115.
27. Witt H., Sahin-Torh M., Laudt O. et al., *A degradation sensitive anionic trypsinogen (PRSS₂) variant protects against chronic pancreatitis*. Nat. Genet 2006; 38: 668-67.
28. Васильев Ю.В., *Юкстапанкреатические дивертикулы двенадцатиперстной кишки и панкреатит*. Экспер. и клин. гастроэнтерол., 2005; 4: 33-38.
29. Ильченко А.А., *Билиарный панкреатит*. Экспер. и клин. гастроэнтерол., 2005; 5: 10-16.
30. Лопаткина Т.Н., *Хронический панкреатит: факторы риска, прогноз и лечение*. Клиническая фармакология и терапия. 2005; 1: 21-23.
31. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., *Роль мутации гена катионического трипсиногена (PRSS₁ гена) в патогенезе хронического панкреатита*. Клин. Мед., 2004; 10: 12-17.
32. Маев И.В., Петров Е.Г., *Современные молекулярно генетические аспекты в клинической гастроэнтерологии*. Клин. Мед., 2005; 5: 7-14.
33. Гончар Н.В., Корниенко Е.А., Ткаченко Е.И., *Спорные и нерешенные вопросы панкреатологии в практике педиатра и терапевта*. Гастроэнтерология. С-Петербург, 2005; 3-4; 29-32.
34. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Загоренко Ю.А., *Антибиотики в панкреатологии: за и против*. Клин. Мед., 2006; 2: 56-61.
35. Мишушкин О.Н., Масловский Л.В., *Этиологические аспекты терапии хронических панкреатитов*. Consilium Medicum., 2005; 6: 448-451.
36. Самсонова Н.Г., Логинов А.С. и др., *Роль висцерального кровотока при заболеваниях органов пищеварения*. Рос. гастроэнтерол. журн., 2002; 1: 17-24.
37. Циммерман Я.С., *Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Часть I. Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза*, Клин. Мед. 2007; 1: 16-20.

Rezumat

Pancreatita cronică ocupă un loc important în rândul maladiilor gastrointestinale datorită răspândirii largi și caracterului polietiolgic. Studiarea și sistematizarea profundă a mecanismelor patogenice de dezvoltare a diferitor forme de pancreatită cronică rămâne o problemă actuală. Datorită metodelor de explorare performan-

te se aduc în discuție factorii genetici, mutațiile genelor specifice, care se prezintă ca substrat al diferitor forme și variante de pancreatită cronică.

Summary

Chronic pancreatitis has a very important place in gastrontestinal nosology due to the large spreading. Studying and systematization of etiological factors, the deep analyse of pathogenic mechanism of chronic pancreatitis development are still actual. Due to contemporaneous methods of explorations are discussed genetic factors, gene mutations as a support for different forms of chronic pancreatitis.

SISTEME DE CLASIFICĂRI. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR ȘI INSTRUMENTAL (II) Sisteme de clasificări ale pancreatitei cronice

Pentru diagnosticul pancreatitei cronice (PC) sunt propuse mai multe sisteme de clasificări: a) clasificarea Marseille din 1963, revizuită în 1984; b) clasificarea Marseille-Rome din 1988; c) clasificarea Cambridge din 1984, revizuită în 2005; d) clasificarea Japan Society for CP din 1997; e) clasificarea ZurichYorkshop din 1997; f) clasificarea TIGAR-O 2001; g) clasificarea ABC grading system din 2002; h) clasificarea Manchester system 2006; i) clasificarea M-ANNHEIM din 2007 ș.a.

Clasificările precedente ale pancreatitei cronice

<i>Clasificarea PC</i>	<i>Obiectivele, definițiile și criteriile</i>
Descrierea clinică din 1946	Descrierea manifestărilor clinice ale PC și asocierea lor cu consumul de alcool.
Marseille 1963	Descrierea caracteristicilor morfologice și a factorilor etiologici ai PC, nu este caracterizată corelația între modificările anatomice și funcționale; nu este o caracterizare în conformitate cu severitatea și manifestările clinice; nu sunt incluse investigațiile imagistice ale pancreasului
Marseille 1984	Descrierea mai desfășurată cu subclasificarea modificărilor morfologice: „pancreatita cronică obstructivă” este evidențiată ca formă aparte; nu este caracterizată corelația între modificările anatomice și funcționale; nu este o caracterizare în conformitate cu severitatea și manifestările clinice; nu sunt incluse investigațiile imagistice ale pancreasului
Marseille–Rome 1988	Descrierea în continuare a pancreatitelor „cronice calcificante” și „cronice inflamatorii” ca forme distincte; descrierea factorilor etiologici; nu sunt elaborări ale criteriilor clinice, funcționale sau imagistice
Cambridge 1984	Clasificarea severității maladiei bazată pe criteriile imagistice (USG, CT, ERCP); discuția în continuare a factorilor etiologici, a funcției pancreatice și testarea insuficienței pancreatice; caracteristicile morfologice nu sunt clar definite
Clinical Stages 1994	Subclasificarea detaliată a pancreatitelor cronice în corelație cu factorii etiologici, cu diferite forme morfologice ale maladiei; diferențierea etapelor clinice ale maladiei în corespundere cu investigațiile imagistice și testarea funcțională
Japan Pancreas Society 1997	Descrierea manifestărilor clinice și clasificarea în PC „certă” și „probabilă” în corespundere cu investigațiile imagistice, testele funcționale și examinarea histologică; nu include principiile etiologice și patogenice
Zurich Yorkshop 1997	Descrierea manifestărilor clinice și clasificarea în PC „certă” și „probabilă” în corespundere cu investigațiile imagistice, testele funcționale și examinarea histologică. Este, în special, orientată spre forma etanolică a PC
Tigar-O 2001	Caracterizarea detaliată a factorilor etiologici de risc
ABC grading system 2002	Gradarea maladiei în corespundere cu criteriile clinice, dar nu toate manifestările clinice pot fi caracterizate
Manchester system 2006	Gradarea maladiei în corespundere cu criteriile clinice, dar nu toate prezentările clinice pot fi caracterizate

Schneider A., Lohr J. Matthias, Singer M.V., „The M – ANNHEIM classification of chronic pancreatitis introduction of a unifying classification system based on a review of previos classifications of the disease. *I.Gastroenterol*, 2007: 42; 101-109.

**Clasificarea Cambridge (1984) a modificărilor structurale din pancreas
în pancreatita cronică**

Gradul	Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP)	Ecografia sau tomografia computerizată (CT)
Normal	Ductul pancreatic principal (DPP) și ramificațiile ductale normale	-Dimensiuni normale și contur clar ale pancreasului -Parenhimul pancreasului omogen - DPP < 2 mm
Echivoc	DPP normal, ramificațiile ductale < 3 modificate	Unul dintre următoarele aspecte: - DPP = 2-4 mm - Ducturi neregulate -Ecogenitate crescută a pereților DPP -Dimensiunile pancreasului în limitele a 1-2 norme -Parenhimul pancreasului neomogen - Contur neregulat al capului și trunchiului pancreasului - Cavități mici < 10 mm
Ușor	DPP normal, 3 ramificații ductale modificate	Două sau mai multe din aspectele susnumite
Moderat	Modificarea DPP și a > 3 ramificații ductale	Modificări identice celor din gradul ușor
Sever	DPP modificat cu minimum unul dintre următoarele aspecte: - Chisturi mari >10 mm - Defecte intraductale de umplere - Obstrucție, stricturi sau neregularitatea DPP - Dilatare marcată a DPP - Dilatare sau neregularitate severă a > 3 ramificații ductale	Identic gradului precedent, cu unul sau mai multe dintre aspectele: - Chisturi mari > 10 mm - Pancreas mărit în dimensiuni (> 2 x normal) - Defecte intraductale de umplere sau calculi -Obstrucția, neregularitatea DPP - Afectarea organelor adiacente

Clasificarea pancreatitei cronice propusă de P.Layer și U.Melle (2005)

P.Layer și U.Melle propun o nouă sistemă de clasificare, care reflectă:

- a) particularitățile etiopatogenetice ale bolii (PC alcoolică, prin tabagism, ereditară, autoimună, metabolică / alimentară, tropicală, idiopatică, obstructivă);
- b) manifestările clinice ale pancreatitei cronice, care includ gradul de manifestare și caracterul sindromului dolo abdominal, insuficiența exocrină (steatoree), complicațiile PC;
- c) aprecierea gradului dereglărilor structurale ale pancreasului conform clasificării Cambridge bazată pe ecografie, CT sau ERCP [5].

Diagnosticul pancreatitei cronice conform sistemului de puncte (scala Layer și Melle)

	Parametrii	Puncte
1.	Calcificări în pancreas	4
2.	Modificări histologice caracteristice	4
3.	Modificări caracteristice la ecoscopie sau ERCP (clasificarea Cambridge)	3
4.	Insuficiența exocrină pancreatică	2
5.	Accese de pancreatită și /sau durere abdominală cronică	2
6.	Diabet zaharat	1

Diagnosticul de PC se stabilește în caz de 4 și mai multe puncte

Clasificarea M-ANNHEIM (2007) a pancreatitei cronice

Clasificarea M-ANNHEIM (2007) este bazată pe concepția că la majoritatea pacienților PC rezultă din interacțiunea multiplilor factori de risc. Denumirea clasificării provine de la multitudinea (M) factorilor de risc, care sunt divizați în subgrupuri majore: consumul de alcool (A), consumul de nicotină (N), factori nutriționali (N), factori ereditari (H), factorii ductului pancreatic eferent (E), factori imunologici (I) și diferiți (Miscellaneous - M), factori rar întâlniți și metabolici [10].

Clasificarea M-ANNHEIM a pancreatitei cronice conform factorilor multipli de risc

M	Pancreatite cu factori multipli de risc
A	Consumul de alcool: <ul style="list-style-type: none"> - Consum excesiv (>80g/zi) - Consum crescut (20-80g/zi) - Consum moderat (< 20g/zi)
N	Consumul de nicotină: (la fumătorii de țigări: descrierea consumului de nicotină în pachete/an)
N	Factorii nutriționali <ul style="list-style-type: none"> - Alimentația (bogată în grăsimi și proteine) - Hiperlipidemia
H	Factorii ereditari: <ul style="list-style-type: none"> - Pancreatită ereditară - Pancreatita familială - Pancreatită idiopatică instalată precoce (acordată după Whitcomb) - Pancreatită idiopatică instalată tardiv (acordată după Whitcomb) - Pancreatitele tropicale (mutații posibile în genele PRSS₁, CRTR și SPINK₁)
E	Factorii ductului pancreatic eferent <ul style="list-style-type: none"> - „Pancreas divizum” - Pancreas anular și alte anomalii congenitale ale pancreasului - Obstrucții ale ductului pancreatic - Cicatricizări posttraumatice ale ductului pancreatic - Disfuncții ale sfincterului Oddi
I	Factori imunologici: <ul style="list-style-type: none"> - Pancreatitele autoimune - Sindromul Sjögren asociat cu pancreatite cronice - Maladiile cronice intestinale asociate cu PC (colangitele primare sclerozante, ciroza primară biliară)
M	Diferiți (Miscellaneous) factori rar întâlniți și metabolici <ul style="list-style-type: none"> - Hiper calciemia și hiperparatireoidismul - Patologia renală cronică - Droguri - Toxine

Clasificarea M-ANNHEIM (2007) este bazată pe clasificările Zurich și Japan Pancreas Society, dar aici suplimentar sunt incluse subclasificarea consumului de alcool și noțiunea de PC „de limită”.

Criteriile de diagnostic M-ANNHEIM ale pancreatitei cronice

PC certă se stabilește în prezența unui sau a mai multe din criteriile indicate:

1. Calcificări ale pancreasului
2. Leziuni moderate sau marcate ale ductului pancreatic (conform clasificării Cambridge)
3. Insuficiență exocrină marcată sau persistentă exprimată prin steatoree
4. Modificări histologice specifice

PC probabilă se stabilește în prezența unui sau a mai multe din criteriile indicate:

1. Modificări ductale medii (conform clasificării Cambridge)
2. Pseudochisturi recurente sau persistente
3. Teste pozitive funcționale pancreatice exocrine (testul elastaza-1 în materiile fecale, testul cu secretină, testul secretin-pancreozimină)
4. Insuficiență endocrină (testul toleranței la glucoză modificat)

PC „de limită” este stabilită și exprimată printr-o anamneză specifică bolii, dar fără criteriile specifice PC certe și PC probabile. De asemenea este stabilită ca prim episod al PA cu sau fără anamneza familială de PC sau prezența factorilor de risc M-ANNHEIM.

Pancreatitele asociate cu consumul de alcool necesită prezența următorilor indicii suplimentar la criteriile menționate pentru PC certe, probabile și de limită:

1. Consumul în exces de alcool în anamneză (> 80 gr/zi pe parcursul al câțiva ani la bărbați și cantități mai mici la femei) sau
2. Consumul crescut de alcool în anamneză (20-80 gr/zi pe parcursul al câțiva ani) sau
3. Consumul moderat de alcool în anamneză (< 20 gr/zi pe parcursul al câțiva ani).

Clasificarea pancreatitei cronice(Я.С.Циммерман, 2007)

I. După etiologie și patogeneză:

- 1) Forme primare de PC:
 - a) etanolică;
 - b) ereditară;
 - c) tropicală;
 - d) medicamentoasă;
 - e) autoimună;
 - f) idiopatică;
 - g) metabolică.
- 2) Forme secundare de PC:
 - a) biliardependente (biliar induse);
 - b) secundare proceselor patologice în duoden;
 - c) infecțioase (inclusiv parazitare);
 - d) ischemice;
 - e) traumatice;
 - f) prin iradiere.

II. După particularitățile clinice:

- 1) Doloră:
 - a) cu sindrom dolo intens, recidivant;
 - b) cu sindrom dolo moderat.
- 2) Pseudotumoroasă:
 - a) cu stază biliară subhepatică și icter;
 - b) cu ocluzie duodenală cronică.
- 3) Indoloră:
 - a) cu insuficiență exocrină;
 - b) cu insuficiență endocrină a pancreasului.
- 4) Latentă.

III. După particularitățile morfologice:

- 1) Calcificantă.
- 2) Obstructivă.
- 3) Infiltrativ – fibrozantă („inflamatorie”).
- 4) Indurativă („fibrozant - sclerozantă”).

IV. După particularitățile funcționale:

- 1) Cu dereglarea funcției exocrine a pancreasului:
 - a) tip hipersecretor (hiperenzimatic);
 - b) tip hiposecretor (hipoenzimatic):
 - compensat;
 - decompensat.
 - c) tip obturativ;
 - d) tip ductular de secreție a pancreasului.
- 2) Cu dereglarea funcției endocrine a pancreasului:
 - a) hiperinsulinism;
 - b) diabet zaharat pancreatic.

V. După gradul de evoluție:

- 1) Evoluție ușoară.
- 2) Evoluție medie.
- 3) Evoluție severă.

VI. Complicațiile PC:

- 1) Precoce:
 - a) stază biliară cu icter subhepatic;
 - b) hipertensiune portală tip subhepatic;
 - c) hemoragii gastrointestinale;
 - d) chist de retenție și pseudochisturi postnecrotice.
- 2) Tardive:
 - a) stenoză duodenală (sindrom organic al ocluziei duodenale cronice);
 - b) steatoree pancreatică și creatoree;
 - c) procese locale infecțioase în pancreas (abcès, parapancreatită ș.a);
 - d) altele (arteriopatia membrelor inferioare, osteomalația).

Diagnosticul pancreatitelor cronice

În vederea diagnosticării PC a fost elaborat un număr impresionant de teste, care evidențiază:

- a) modificări ale funcției pancreatice și b) metode care evaluează structura pancreasului. La mulți pacienți PC are o evoluție lent-progresivă, fiind uneori necesară o perioadă mai îndelungată până la apariția modificărilor funcționale și structurale pancreatice. Toate metodele diagnostice utilizate în prezent au o acuratețe cu atât mai mare, cu cât boala este mai avansată, sensibilitatea lor fiind mai scăzută în faza precoce a afecțiunii.

Diagnosticul de laborator al pancreatitelor cronice

La diferite etape de evoluție a PC pot fi depistate modificări:

- 1) în hemogramă, caracteristice unui proces inflamator: leucocitoză moderată, creșterea VSH, anemie [15];
- 2) în investigația biologică a sângelui: hiperbilirubinemie, majorarea nivelului fosfatazei alcaline, GGTP, aminotransferazelor (AlAT, AsAT), proteinei C-reactive, fibrinogenului; hipoproteinemie, hipoalbuminemie. Indicii specifici pentru PC sunt creșterea nivelului de α -amilază, lipază, tripsină, scăderea nivelului de antitripsină în ser; creșterea nivelului de α -amilază și tripsină în urină, modificări specifice pentru formele medii și grave. Nivelul de lipază crește în medie cu 38,9%, α -amilază – cu 18-37,5%, tripsină – cu 39-50% [15]. Creșterea concomitentă a trei sau două enzime are o importanță diagnostică superioară creșterii izolate a unei enzime [7,13,14,15].

3) În insuficiență endocrină se determină hiperglicemie [15].

4) Testul secretin – pancreozimina continuă să rămână „standard de aur” în diagnosticul funcțional al PC, dar deoarece este o metoda dificilă, nu și-a găsit o largă aplicare în practică.

5) Dintre metodele neinvazive de diagnostic funcțional al PC este necesar de menționat testul bentiraminic cu folosirea tripeptidului acidului paraaminobenzoic. În insuficiența exocrină a pancreasului pe parcursul a 6 ore se elimină mai mult de 50% a preparatului administrat [14,15].

6) Steatoreea este o complicație tardivă a PC și necesită prezența leziunilor substanțiale ale pancreasului. Este necesar aproximativ de 13-26 de ani de evoluție a PC alcoolice sau idiopatice și pierderea a cel puțin 90% din funcția secretorie enzimatică a pancreasului pentru dezvoltarea steatoreei. Nivelul de steatoree se determină în materiile fecale /72 ore, la consumarea de către pacient a 100 gr grașimi/24ore [3]. În acest caz o cantitate de grăsimi > 7 gr/24 ore poate fi considerată un indiciu pentru PC .

7) În ultimii ani, în literatura de specialitate apar tot mai multe date referitor la folosirea testului diagnostic neinvaziv pentru confirmarea PC- determinarea elastazei-1 (prin metoda imunoenzimatică cu anticorpi către elastaza pancreatică). Elastaza este un ferment specific al pancreasului care nu se distruge în intestin, de aceea determinarea elastazei în materiile fecale poate servi drept indiciu al stării funcționale a pancreasului [3, 9, 14, 15].

În insuficiența pancreatică exocrină nivelul de elastază-1 în materiile fecale este < 200 mkgr/kg. Acest test este pozitiv preponderent în formele medii și severe ale PC.

8) Merită a fi menționate și testele respiratorii cu trigliceride, amidon sau cu alte substanțe radioactive. În dejunul de control se administrează C¹³-trigliceridele (4 mg/kg). Până și după administrarea dejunului se determină concentrația de ¹³Co₂ în aerul expirat ; scăderea lui în decursul unei anumite perioade (210 min) indică deficitul de lipază [15].

Diagnosticul instrumental al pancreatitelor cronice

Modificările structurale cu valoare diagnostică includ schimbări ale ductului pancreatic (dilatate, stricturi, neregularități, prezența de calculi Wirsungieni); ale ramurilor acestuia (dilatate, neregularități) sau ale parenchimului pancreatic (lobularitate, zone hiperecogene, mărirea în volum sau atrofia glandei etc.).

Investigațiile imagistice în PC cuprind: ecografia abdominală, radiografia abdominală pe gol, tomografia computerizată (CT), ecoendoscopia, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP), RMN/colangio RMN (MRCP) [3, 6, 10, 11, 15].

Ecografia abdominală. Pentru pancreas ecografia reprezintă prima metodă imagistică utilizată în diagnosticul suferințelor pancreatice. Este o metodă larg folosită pentru diagnosticul PC, limitată însă la mulți pacienți printr-o vizualizare neadecvată a pancreasului din cauza suprapunerii gazelor intestinale. Aspectele ecografice sugestive pentru PC includ dilatarea ductului pancreatic, calculi ductali care generează con de umbră posterior, atrofia sau lărgirea glandei, margini neregulate ale pancreasului, pseudochisturi și modificarea ecogenității pancreasului. Majoritatea studiilor arată o sensibilitate de 50-80% și o specificitate de 80-90%. Acestea ar putea fi însă chiar mai ridicate datorită utilizării echipamentului ultraperformant. Ecografia are o accesibilitate largă, este relativ ieftină și neinvazivă.

Ultrasonografia armonică, utilizând substanța de contract (Levovist), reprezintă o metodă modernă utilă în diagnosticul diferențial al formațiunilor pancreatice, vizualizând microvascularizația de tip tumoral. Sensibilitatea acestei tehnici de detectare a neoplasmelor pancreatice sub 2 cm este de 95%, similară cu cea a EUS.

Radiografia abdominală pe gol – este o metodă ce permite detectarea calcificărilor pancreatice difuze, care sunt frecvente în PC etanolică, idiopatică tardivă și tropicală și mult mai rare în PC idiopatică cu debut precoce. Investigația nu este costisitoare, nu prezintă riscuri, este accesibilă pe scara largă, însă poate detecta PC doar în stadiul avansat .

Tomografia computerizată (CT)- sensibilitatea ei în PC este cuprinsă între 75 și 90%, iar specificitatea este de peste 85%. Comparativ cu ecografia, CT vizualizează pancreasul la toți pacienții, având o sensibilitate mai superioară cu 10-20% (sau chiar mai mult prin utilizarea tehnologiilor moderne) și o specificitate similară. Ca și celelalte teste diagnostice, CT are o valoare diagnostică mai mare în stadiile avansate ale PC.

Ecoendoscopia prezintă mai puține complicații comparativ cu ERCP, fiind minim invazivă, și poate evidenția modificări de PC la nivelul parenhimului și ductelor care nu pot fi detectate de nici o altă metodă imagistică. Este utilizată pentru drenaj endoscopic al pseudochisturilor pancreatice. De asemenea permite controlul durerii din PC prin blocajul direct al plexului celiac. Dezavantajele constau în costul ridicat și accesibilitatea destul de redusă a ecoendoscopiei.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) – este considerată drept cea mai specifică și sensibilă metodă de evaluare a structurii pancreatice, fiind în accepțiunea multor autori un adevărat standard de aur. Este larg accesibilă și utilizată în mod obișnuit pentru evaluarea pacienților la care se suspectează o PC. Are avantajul posibilității terapeutice (ex-protezarea ductului pancreatic sau extragerea calculului), însă prezintă și cele mai mari riscuri, cu o rată a complicațiilor cuprinsă între 5% și 20% și o mortalitate de 0,1-0,5%. Majoritatea studiilor efectuate pe pacienții cu PC relevă o sensibilitate a ERCP cuprinsă între 70% și 90% și o specificitate de 80-100%. Diagnosticul se bazează pe vizualizarea modificărilor atât la nivelul ductului Wirsung, cât și al ramificărilor ductale. ERCP are o mare sensibilitate și specificitate la pacienții cu alterări structurale avansate, când apare aspectul patognomic de dilatare marcată a canalului pancreatic alternând cu stricturi (aspecte de lanț de lacuri).

RMN / Colangio – RMN (MRCP) – prezintă o metodă imagistică cu apariție destul de recentă, care permite vizualizarea întregului sistem ductal biliopancreatic și detecția modificărilor prezente la acest nivel cu o acuratețe aproape similară ERCP. În prezent CT și RMN cu MRCP pot înlocui ERCP în diagnosticul PC.

MRCP poate să înlocuiască ERCP, deoarece oferă informații diagnostice similare la pacienții cu pancreatite și are anumite avantaje: este o metodă rapidă, mai ieftină și mai sigură și nu necesită anestezie. În schimb ERCP prezintă o rată de morbiditate de 7%, mortalitate - 0,1%, canalarea ductelor fiind imposibilă în 3-9% dintre cazuri.

Rețineți:

- În alegerea testelor diagnostice, clinicianul trebuie să ia în considerație nu numai sensibilitatea, specificitatea și acuratețea, ci și costurile, riscurile și accesibilitatea metodelor.
- În cazul PC, acuratețea testelor diagnostice depinde de stadiul bolii și de etiologie.
- Fiecare dintre metodele numite are avantaje și dezavantaje.
- Abordarea diagnostică trebuie să înceapă cu teste accesibile și fără riscuri, cu posibilități diagnostice ale PC în stadiile mai precoce (ecografie abdominală).

Bibliografie selectivă

1. Banks Peter A., *Classification and diagnosis of chronic pancreatitis*. J. Gastroenterol., 2007; 42 [Suppl XVII] : 148-151.
2. Bagul A., Siriwardena A.K., *Evaluation of the Manchester Classification System for Chronic Pancreatitis*. JOP. J. Pancreas /online, 2006; 7 (4): 390-396.
3. Draganov P., MD; Forsmark C.E., MD, FACP., *Diseases of the Pancreas: Chronic Pancreatitis*. <http://www.medifocus.com/guide>. Updated 01/08/2006; 6-12.
4. Etemad B. K., Whitcomb D.C., *Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments*. J. Gastroenterol, vol. 120, 2001, 682-707.
5. Layer P., Melle U., *Chronic pancreatitis: definitions and classification for clinical practice*. In: Domínguez-munoz JE.editor. *Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons*. Oxford:Black Publishing; 2005:180-6.
6. Lazar D., Goldiș A., Sporea I., Tudora A., Lungu V., *Valoarea metodelor imagistice în diagnosticul pancreatitelor cronice*. <http://www.presspro-gastro.ro/numere> 2005; (nr.1).
7. Migliori M., Pezzil R., Tomassetti R., Gallo L., *Exocrine pancreatic function after alcoholic or biliary acute pancreatitis*. Pancreas, 2004; 28: 359-363.
8. Ramesh H., *Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis. The ABC system*. J. Clin. Gastroenterol., 2002; 35: 67-70.
9. Siegmund E., Löhr J.M., Schuff-Wemer P., *The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function test – A meta – analysis*. J. Gastroenterol., 2004; 42: 1117 – 1128.
10. Schneider A., Löhr M., Singer M.V., *The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: in-*

roduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. J. Gastroenterol., 2007; 42: 101-119.

11. Villaba-Martin C., Dominiguez - Munoz J.E., *Role of imaging methods, staging, and detecting complications of chronic pancreatitis: should MRCP and MRI replace ERCP and CT?* In: Dominiguez - Munoz JE. editor. Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons. Oxford: Black Publishing; 2005; 236-45.

12. Walkowiak J., Herzig K.H., *Fecal-elastase-1 is decreased in vilous atrophy regardless of the underlying disease.* Eur. J. Clin. Invest., 2001; 31: 425-430.

13. Коваль А.И., Гриневич В.Б., Саблен О.А., *Клинико-лабораторная характеристика хронических панкреатитов.* Экспер. и клин. гастроэнтерол., 2003; 5: 145-146.

14. Охлобыстин А.В., *Заболевания поджелудочной железы.* Consilium Medicum 2002; прил: 26-31.

15. Циммерман Я.С., *Хронический панкреатит: Современное состояние проблемы. Часть II. Клиника, диагностика, классификация, принципы лечения.* Клин. Мед., 2007; 2: 9-13.

Rezumat

Sistemele contemporane de clasificări includ ultimele date științifice în studierea pancreatitei cronice. Datorită noilor metode de diagnostic, a devenit posibil a evidenția mai precoce diferite forme clinice de pancreatită cronică, a sistematiza și a aprecia evoluția clinică, a efectua un tratament adecvat.

Summary

Contemporaneous classifications of chronic pancreatitis are based on scientifically data in studying of chronic pancreatitis. Due to new methods of diagnosis we have the possibility to find out earlier different clinical forms of chronic pancreatitis, to appreciate clinical evolution and to argue the correct treatment.

OSTEOPOROZA ȘI OSTEOARTROZA, ESTE POSIBILĂ OARE PREÎNTÂMPINAREA IMPOSIBILULUI?

Liliana Groppa, dr.h. în medicină, prof. univ., **Elena Deseatnicova**, dr. în medicină, asist. univ., **Lia Chișlari**, doctorand, USMF „Nicolae Testemițanu”

Conform datelor epidemiologice ale OMS, în 1990 numărul oamenilor cu vârsta de peste 60 de ani constituia aproximativ 250 de milioane, iar către anii 2020 această cifră va atinge 1 miliard. Astfel, datorită progresului rapid în toate domeniile, inclusiv în medicină, apariției și implantării în practica cotidiană a tehnologiilor noi, se mărește durata vieții populației și, totodată, se înregistrează îmbătrânirea generală a ei. Aceste tendințe pot fi urmărite atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare, ceea ce încă odată demonstrează actualitatea problemei respective.

Apare întrebarea: care sunt problemele adresate medicilor în legătură cu fenomenul dat? Și aici am vrea să menționăm faptul că încă în 1997 K.G. Manton în raportul său la Academia Națională de Științe (SUA) a propus termenul „sateliți inevitabili ai îmbătrânirii”, la care s-au asociat osteoartroza, demenția și osteoporoza.

Într-adevăr, osteoartroza este cea mai frecventă formă a artritei în populația din West. După riscul de invalidizare osteoartroza articulațiilor genunchilor poate fi echivalată cu patologia cardiovasculară. OMS determină osteoartroza articulațiilor genunchilor drept cauza invalidizării a fiecareia a 4 femeie și a fiecareia al 8 bărbat. Este cunoscut faptul că 30% din populația mai în vârstă de 65 de ani are semne radiologice de osteoartroză, și doar 1/3 din aceasta manifestă semne clinice de îmbolnăvire (K.Pavelka, 2006).

Indiferent de vârstă, sex și de alte condiții orice individ poate deveni „victimă” altei afecțiuni – osteoporoza. Aceasta este o patologie specifică, deoarece afectează pe ascuns fără semne clinice la debutul bolii. Un aspect deosebit reprezintă componentul social și economic al acestei probleme. Costul anual al tratamentului pacienților cu fracturi osteoporotice în SUA și Europa este de 27 mlrd de dolari (2nd World Osteoporosis Day Factsheet, IOF, 1998). Diagnosticul de osteoporoză este stabi-

lit deseori foarte tardiv, când deja sunt fracturi vertebrale sau alte complicații serioase ca: fractura de col femural, care, de asemenea, duce la invalidizare și la mortalitate înaltă. Fractura de col femural în 10-20% cazuri duce la sfârșit letal timp de 6 luni, 50% din pacienți niciodată nu se vor putea deplasa independent și 25% vor necesita îngrijire permanentă (3^d World Osteoporosis Day Factsheet, IOF, 2000).

Deci osteoartroza și osteoporoza sunt două patologii osteoarticulare cel mai frecvent întâlnite în perioada senilă. Însă asocierea osteoartrozei și osteoporozei la un pacient provoacă diverse discuții (Dequeker J., 1983, Hart D., 1994). În lucrările în domeniul epidemiologiei osteoartrozei și osteoporozei permanent se demonstrează o creștere exponențială a răspândirii acestor maladii odată cu vârsta, schimbarea bruscă a structurii demografice în multe țări, îmbătrânirea populației, de aceea studiul corelației acestor patologii are o importanță deosebită (L.I. Alexeeva, 2003).

S-a presupus că aceste două patologii sunt, practic, incompatibile la unul și același pacient. Conform rezultatelor unor cercetări, densitatea minerală osoasă la pacientele cu osteoartroza deformantă, indiferent de localizarea afectării, este mai mare decât în grupa de control suprapusă conform tuturor parametrilor (Li B., 1997; Miedany E., 2000; Naitou K., 2000). Însă unii autori (Stewart, 2000) înregistrează o dezvoltare rapidă a proceselor metabolice în țesutul osos la pacienții cu osteoartroză, și anume în stratul subhondral și în osul subhondral. Ca rezultat, se dezvoltă hipomineralizarea osului în acest sector, în urma căreia poate surveni o disbalanță între formarea osteoidului și viteza rezorbției osoase. Aceasta poate avea o importanță deosebită în stadiile tardive ale osteoartrozei, datorită prezenței la pacient a factorilor de risc pentru osteoporoză (sex feminin, ereditatea, vârsta înaintată, menopauza precoce și menarha tardivă la femei și semnele indirecte de hipogonadism la bărbați). Un rol deosebit în dezvoltarea osteoporozei și osteoartrozei îl joacă dereglarea metabolismului de calciu. Deficitul primar de calciu în rația alimentară stimulează sinteza parathormonului, care contribuie la rezorbția țesutului osos și mărește nivelul calciului în serul sanguin. Calciul, care „se spală” din oase, nu poate deveni iarăși componentul arhitectonic al osului nou-format, însă se depozitează în alte țesuturi ale organismului, cel mai frecvent în cartilaj, ceea ce contribuie la afectarea cartilajului articular. În același timp, calciul exogen este utilizat la formarea unui țesut osos, neafectând articulațiile (Здоровье Украины, №3, 2006).

Aici vom aminti de o grupă deosebită de populație de pe teritoriul ex-URSS, persoanele care fac parte din aceasta aflându-se acum în perioada de menopauză și având vârstă senilă, în perioada de formare a scheletului ele suportând foame (în timpul celui de al Doilea Război Mondial). Nemijlocit, aceasta a influențat asupra formării masei osoase și respectiv probabilitatea asocierii acestor două patologii în populația noastră crește.

Există încă un moment esențial. Cartilajul are o importanță vitală pentru funcționarea sistemului osteoarticular. Creșterea scheletului are loc din contul plăcii de creștere și al centrelor osificării secundare cu osificare endohondrală ulterioară. În fine, se formează cartilajul intermediar, care contribuie la osteogeneza, formând spațiul necesar și sintetizând substanțele paracrine. Alt tip de cartilaj, care, de asemenea, influențează activitatea sistemului musculo-scheletal, este cartilajul articular. El asigură elasticitatea articulară, micșorează vibrația la mișcări și contracturi musculare. Cea mai importantă funcție a cartilajului este participarea la formarea calusului osos (Lyritis G, Boscainos P., 2001).

Astfel, osteoporoza și osteoartroza pot fi stări reciproc potențate sau chiar stadii ale unuia și aceluiași proces multifactorial de degenerare a țesutului conjunctiv și a aparatului osteoarticular, ceea ce se evidențiază cert la persoanele cu vârsta înaintată.

Pentru elaborarea unor metode noi în lupta cu osteoartroza este necesară studierea complexă a aspectelor patogenice ale bolii și recunoașterea faptului că osteoartroza nu înseamnă doar afectarea cartilajului articular, dar și a altor țesuturi articulare și subhondrale. Tratamentul osteoporozei în ultimii 10 ani a suportat un proces dramatic. Au apărut noi bisfosfonați, care conțin nitrogrupa și care au diversificat posibilitățile terapiei antirezorbitive. Totuși se duc numeroase discuții în privința tratamentului osteoartrozei și elaborării unor măsuri noi de tratament, care ar influența atât simptomele clinice, cât și structura componentului cartilajinos. Continuă discuțiile referitor la natura inflamatorie a acestei patologii, balanței risc/eficacitate a aplicării antiinflamatoarelor nesteroidiene și a inhibitorilor selectivi de COX-2 și, de asemenea, la faptul dacă terapia cu glucozamină și hondroitin sulfat este paliativă, DMARD (*Disease*

Modifying Antireumatic Drugs) sau ambele. Alt moment, ce necesită atenție în tratamentul osteoartrozei, este aplicarea metodelor noi, care ar ameliora prognosticul acestor pacienți.

Bingham et al. în 2006 au prezentat rezultatele obținute referitoare la aplicarea bisfosfonaților în tratamentul osteoartrozei progresive. Cercetarea a durat doi ani și a inclus mai mult de 2 mii de pacienți cu osteoartroză diagnosticată a articulațiilor genunchilor, cărora li s-a indicat rizendronat. Studiul a demonstrat că rizendronatul în comparație cu placebo nu a ameliorat manifestările clinice ale osteoartrozei, nu a influențat progresia radiologică a patologiei, însă a fost înregistrată o micșorare a markerilor biochimici de degradare a cartilajului. Până în prezent importanța hormonilor calciotropi necesari funcționării țesutului cartilajinos a fost insuficient studiată. Însă în ultimii ani au început să apară publicații despre influența pozitivă a calcitoninei asupra țesutului cartilajinos (Felson et al., 2000, Behets C. et al., 2004). Calitățile antalgice ale calcitoninei la moment sunt bine cunoscute și se datorează influenței directe asupra receptorilor calcitoninei în sistemul nervos central și măririi nivelului opiaților endogeni (beta-endorfine) în plasma sanguină (Lyritis G, Boscainos P., 2001). Există date care demonstrează efectul antiinflamator al calcitoninei atât în vivo, cât și în vitro. Se consideră că calcitonina reține sinteza IL-1 și a factorului reumatoid (Lotz M., 1988, Tanko L.B., 2004). Mecanisme certe responsabile de efectul antiinflamator al hormonului nu au fost stabilite. Probabil, ele provoacă inhibarea fosfolipazei A2, prostaglandinelor și, de asemenea, micșorează expresia recetoriilor pentru TNF (Lyritis G, Boscainos P., 2001).

Scopul studiului. Au fost cercetați pacienți cu osteoartroza articulației genunchiului la prezența osteoporozei, paralel a fost studiată eficacitatea calcitoninei în tratamentul combinat al osteoartrozei.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 60 de pacienți cu osteoartroza articulațiilor genunchilor, internați consecutiv în secția de reumatologie a SCM „Sfânta Treime” din orașul Chișinău, dintre care 68% femei și 32% bărbați. Vârsta medie a pacienților alcătuita $60,75 \pm 7,6$ ani. Din studiu au fost excluși pacienții cu diabet zaharat, cu obezitate gradul IV, cu boli somatice decompensate, boli oncologice și pacienții cu osteoartroză deformantă complicată cu sinovită acută (>25 ml). Toți pacienții au fost cercetați clinic și s-au efectuat analizele de laborator necesare. Pacienților li s-a efectuat testul screening de un minut pentru osteoporoză și au fost determinați factorii de risc pentru osteoporoză, s-a înfăptuit radiografia articulațiilor genunchilor, densitometria osoasă la nivelul tibiei și nivelul calciului ionizat în serul sangvin. Luând în considerație recomandările EULAR 2003 pentru aplicarea SYSADOA, tuturor pacienților, incluși în studiu, li s-a indicat preparatul combinat cu conținut de hondroitin sulfat 400 mg și glucozamin hidroclohid 500 mg timp de 3 luni. Pentru cuparea sindromului algic toți pacienții administrau acetoaminofen în doză de 2 gr/24 ore. Peste o lună toți pacienții au fost divizați randomizat în două grupe. Prima grupă continua să primească tratamentul indicat. Pacienților din grupa a doua la tratamentul combinat li s-a asociat calcitonina de somon, în formă de spray nazal, câte 200 ME intranazal zilnic timp de două luni. Sindromul algic a fost apreciat conform scarei vizuale analoge SVA, de asemenea s-a apreciat indicele WOMAC la debutul cercetării, la momentul asocierii calcitoninei și peste 3 luni de la începutul cercetării. Peste 3 luni a fost efectuată densitometria osoasă cu ultrasunet la nivelul tibiei. La finele studiului s-a efectuat analiza statistică a rezultatelor obținute.

Rezultate. Vârsta medie a pacienților cercetați era de $60,75 \pm 7,6$ ani (*tab. 1*) și nu avea diferențe semnificative în funcție de sex. Printre femei prevalau pacientele cu forma nodulară a osteoartrozei deformante (60,04%), comparativ cu bărbații (25,2%, $p < 0,05$). La femei mai frecvent a fost înregistrată afectarea articulațiilor humerale (75%). La bărbați mai frecvent erau implicate în proces articulațiile coxofemorale, însă fără diferențe statistic semnificative în funcție de sex.

Tabelul 1

Indicii de bază ai pacienților incluși în studiu

<i>Indicii</i>	<i>Femei, 41 p., (68%)</i>	<i>Bărbați 19 p., (32%)</i>	<i>Toți pacienții 60 p., (100%)</i>
Vârsta medie	58,4±8,6	62,1±6,7	60,75±7,6
Forma nodulară	60,4%	25,2%	48,3%
Afectarea art. genunchiului	100%	100%	100%
Afectarea art. coxofemorale	43,7%	66,6%	48,3%
Afectarea art. umărului	75%	50%	70%

Conform rezultatelor cercetărilor clinice și colectării anamnezei, a fost demonstrat faptul că majoritatea pacienților cu osteoartroză (85%) au răspuns pozitiv cel puțin la o întrebare din testul screening de un minut pentru osteoporoză. La o specificare mai detaliată s-a demonstrat cert influența fumatului – 36,4%, cu predominare la bărbați – 63,1%. La femei s-a înregistrat un procent ridicat de menopauză precoce - 24% și la 22% prezența anamnezei ereditare după osteoartroză.

Tabelul 2

Indicii de bază, ce caracterizează factorii de risc și semnele certe de osteoporoză,%

<i>Indicii</i>	<i>Femei, 41 n., (68%)</i>	<i>Bărbați, 19 n., (32%)</i>	<i>Total, 60 n., (100%)</i>
Screening pozitiv de un minut pentru osteoporoză	100%	52,1%	85%
Anamneza ereditară pe osteoporoză sau fracturi fragile	22%	2%	9%
Menopauza precoce (f) și semne indirecte de hipogonadism (b), pe baza anamnezei	24%	5%	13%
Tabagismul	9,7%	63,1%	36,4%
Indicele masei corporale micșorat sau masa ponderală joasă	12,1%	10,5%	11,3%
Prezența osteoporozei, după datele densitometriei, %	56,25%	33,3%	51,6;%
T-score, M±m	-1,7±0,85	-1,4±1,2	-1,55±0,9

La cercetarea obiectivă, după datele densitometriei osoase, osteoporoza a fost înregistrată la 51,6% pacienți cu predominanță la sexul feminin 56,25% vs 33,3% (bărbați), $p < 0,05$. Valoarea medie a T-scorului în întregul lot cercetat varia de la -1,4±1,2 la bărbați până la -1,7±0,85 la femei. După datele radiografiei articulațiilor genunchilor, la majoritatea pacienților (85%) a fost diagnosticat stadiul radiologic II al osteoartrozei. Pentru determinarea prezenței sinovitei reactive tuturor pacienților li s-a efectuat ultrasonografia articulară. La 53,3% pacienți a fost demonstrată prezența sinovitei cu exudat intraarticular aproximativ 20-25 ml lichid sinovial, la 26,6% cantitatea lichidului sinovial era de 10-19 ml și doar la 20,1% nu a fost înregistrată cantitatea patologică de lichid sinovial. Aceste date pot caracteriza indirect gradul exprimării procesului inflamator în articulația afectată de osteoartroză.

După o lună de administrare de hondroitin sulfat și glucozamin hidroclohid, pacienții au fost divizați randomizat în două loturi. Primul lot era alcătuit din 30 de pacienți (10 bărbați și 20 de femei) cu vârsta medie de 59,4±7,4 ani. Lotul doi de asemenea era format din 30 de pacienți (9 bărbați și 21 de femei) cu vârsta medie de 59,8±6,2 ani. Pacienții din primul lot continuau să primească preparate de hondroitin sulfat și glucozamin hidroclohid. Pacienților din lotul doi la tratamentul dat li s-a asociat calcitonina de somon în doză de 200 ME/24 ore spreay nazal timp de 2 luni.

Tabelul 3

Indicii de apreciere a intensității sindromului algic la pacienții incluși în studiu, mm

	<i>Indicii</i>	<i>Lotul I</i>	<i>Lotul I</i>
<i>La început</i>	WOMAC	426,1±23,2	415,2±15,8
	SVA	7,2±1,1	6,8±1,3
<i>1 Lună</i>	WOMAC	378,2±20,1	391,6±14,2
	SVA	6,7±0,9	6,4±1,2
<i>3 Luni</i>	WOMAC	336,4±11,8	282,4±9,6
	SVA	6,0±0,7	5,2±0,6

După cum este demonstrat în tabel, la debutul studiului intensitatea sindromului algic era înaltă în ambele loturi și alcătuia, conform scării WOMAC, 426,1±23,2mm în primul lot și 415,2±15,8 mm

în lotul 2. Intensitatea durerii după SVA era de $7,2 \pm 1,1$ mm și $6,8 \pm 1,3$ mm, corespunzător loturilor. Conform rezultatelor expuse, o deosebire considerabilă între loturi la începutul studiului nu s-a evidențiat.

Timp de o lună pe fondul tratamentului cu hondroitin sulfat și glucozamin hidroclohid a fost demonstrată o oarecare micșorare a intensității sindromului algic: după scara WOMAC $378,2 \pm 20,1$ mm în primul lot și $391,6 \pm 14,2$ mm în lotul 2; după scara SVA $6,7 \pm 0,9$ mm și $6,4 \pm 0,2$ mm corespunzător loturilor. Studiind pacienții din lotul 1 care au primit doar hondroitin sulfat și glucozamin hidroclohid, observăm că sindromul algic diminuează treptat. El atinge $336,4 \pm 11,8$ mm după scara WOMAC și $6,0 \pm 0,7$ mm după scara SVA, cu diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$) pentru indexul WOMAC, în comparație cu importanța sa în această grupă la începutul studiului. Această micșorare a intensității durerii corespunde rezultatelor altor cercetări.

Un interes mai mare prezintă datele obținute pe parcursul întregului studiu în lotul 2. A fost înregistrată o micșorare semnificativă a sindromului algic la pacienții din lotul 2, după WOMAC $282,4 \pm 9,6$ mm ($p < 0,01$, comparativ ca la debut) și după SVA $5,2 \pm 0,6$ mm ($p < 0,05$, comparativ ca la debut). Aceste rezultate încă odată demonstrează prezența efectului antalgic la administrarea preparatelor de calcitonină (Lyritis G.P. et al., 1991) și putem menționa că aplicarea calcitoninei în combinație cu hondroitin sulfat și glucozamin hidroclohid influențează pozitiv simptomatologia subiectivă a pacienților cu osteoartroză. Au importanță, de asemenea, datele cercetării ultrasonografice a articulațiilor genunchilor după luna a treia de tratament. Rezultatele obținute sunt prezentate în *figura 1*. După cum vedem din figură, în lotul 2 la sfârșitul tratamentului predomină pacienții cu lipsa cantității patologice de lichid sinovial în articulațiile genunchilor, pe când în lotul 1, paralel cu pacienții cu lipsa cantității patologice de exudat intraarticular, erau înregistrați și pacienți cu prezența exudatului patologic. Iar la sumarea rezultatelor cu și fără prezența exudatului patologic apare și diferența statistic semnificativă între rezultatele obținute la pacienții din lotul 2, 30% (la început) – 63,3% (la sfârșit), ($p < 0,05$). La pacienții din lotul 1 diferență statistic semnificativă nu a fost înregistrată, ceea ce permite a presupune prezența nu numai a efectului antalgic, ci și a efectului antiinflamator al calcitoninei.

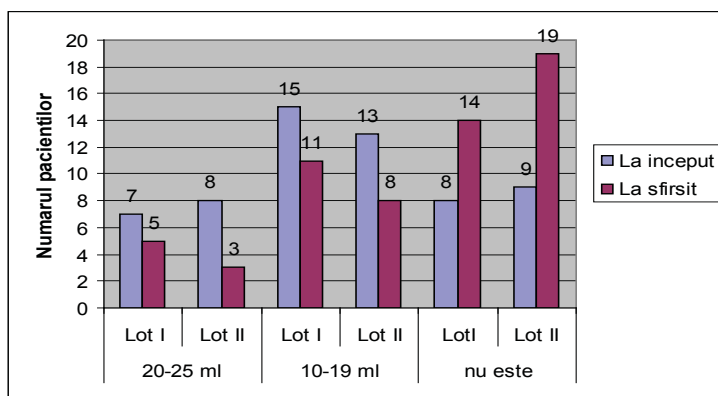


Figura 1. Volumul lichidului sinovial în articulația genunchiului la începutul și la sfârșitul studiului

Densitometria osoasă cu ultrasunet la finele studiului a demonstrat micșorarea numărului pacienților cu osteoporoză în lotul 2 (50,2 vs 33,8%).

Concluzii

Astfel, datele obținute la finele studiului nostru permit a evidenția influența pozitivă a schemei complexe de tratament cu asocierea calcitoninei asupra simptomatologiei pacienților cu osteoartroză articulațiilor genunchilor, ceea ce demonstrează micșorarea sindromului algic după datele scării WOMAC și SVA.

Luând în considerație frecvența înaltă a depistării osteoporozei (51,6%), la pacienții cu osteoartroză deformantă a articulațiilor genunchilor această combinație este mult mai logică. Totodată, în

afară de efectul antirezorbtiv al calcitoninei a fost înregistrat și efectul antiinflamator al acestui preparat în funcție de prezența exudatului intraarticular în articulația genunchiului la cercetarea ultrasonografică. Rezultatele prezentate sunt preliminare, iar studiul continuă pentru a obține datele finale.

Bibliografie selectivă

1. Azria M., *Possible mechanisms of analgetic action of calcitonin.*, Bone, 2002. 30: 80-83.
2. Behets C., Williams J.M., Chappard D., Devogelaer J.P., Manicourt D.H., *Effects of calcitonin on subchondral trabecular bone changes and on osteoarthritic cartilage lesions after acute anterior cruciate ligament deficiency.* J. Bone Miner. Res., 2004; 19:1821-1826.
3. Bingham C.O. III, Buckland-Wright C., Garner P. et al., *Risendronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee. Results of two-year multinational Knee Osteoarthritis Structural Arthritis Study.* Arthritis Rheum., 2006; 54:3494-3507.
4. Felson D.T., Niu J., Guermazi A. et al., *The development of knee pain correlated with enlarging bone marrow lesions on MRI. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 2006 Annual Meeting;* November 11-15, 2006, Washington DC, Presentation, 1283.
5. Felson D.T., Lawrence R.C., Hochberg M.C., McAlindon T., Dieppe P.A., Minor M.A., Blair S.N., Berman B.M., Fries J.F., Weinberger M., Lorig K.R., Jacobs J.J., Goldberg V., *Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches.* Ann. Intern. Med., 2000; 133:726-737.
6. Karsdal M.A., Tanko L.B., Riis B.J., et al., *Calcitonin is involved in cartilage homeostasis is calcitonin a treatment for OA?* Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14: 617-624.
7. Lindren Ju., Narechania R.G., McBeath A.A., Lange T.A., *Effects of 1,25(OH)₂D₃ and calcitonin on fracture healing in adult rats.* Clin Ortop, 1981; 160:304-308.
8. Lotz M., Vaughan J.H., Carson D.A., *Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes.* Science, 1988; 241: 1218-1221.
9. Reginster J.-Y.; Bruyere O.; Neuprez A., *Current Role of Glucosamine in the Treatment of Osteoarthritis, metaanalysis.* Rheumatology, 2007;46(5):731-735.
10. Tanko L.B., Bagger Y.Z., Alexandersen P., Devogelaer J.P., Reginster J.Y., Chick R., Olson M., Benmamar H., Mindeholm L., Azria M., Christiansen C., *Safety and efficacy of a novel salmon calcitonin (sCT) technology based oral formulation in healthy postmenopausal women: acute and 3_ month effects on biomarkers of bone turnover.* J. Bone Miner. Res., 2004; 19: 1531-1538.
11. Woolf C.J., *Pain: moving from symptom control toward mechanism specific pharmacologic management.* Ann Intern Med., 2004; 140:441-451.

Rezumat

A fost cercetată prezența osteoporozei la pacienții cu osteoartroză deformantă a articulațiilor genunchilor. S-a înregistrat o frecvență înaltă a depistării osteoporozei (51,6%) la acești pacienți. Luând în considerație recomandările EULAR 2003 pentru aplicarea SYSADOA în osteoartroza deformantă, tuturor pacienților li s-a indicat terapia de fond cu hondroitin sulfat și glucozamin hidroclohid, iar peste o lună pacienții au fost divizați randomizat în 2 loturi. Prima grupă continua să primească tratamentul indicat. Pacienților din grupa a doua la tratamentul combinat li s-a asociat calcitonina de somon. A fost înregistrată influența pozitivă a schemei de tratament complex cu asocierea calcitoninei asupra simptomatiei pacienților cu osteoartroza articulațiilor genunchilor.

Summary

The study has evaluated the presence of osteoporosis in patients with knee osteoarthritis. A high rate of osteoporosis (51,6%) was demonstrated in these patients. Taking into consideration EULAR 2003 recommendations for application of SYSADOA in osteoarthritis all the patients received basis therapy with chondroitin sulfat și glucozamin hidroclohid, and in a month all the patients were randomised and divided into 2 groups. The first group continued to receive basic therapy only, in the second group calcitonine of salmon was added to the basic therapy. We registered a positive influence of complex therapy with calcitonine association on symptomatics of patients with knee osteoarthritis.

OBȚIUNI DIAGNOSTICE ALE CRIZELOR NONEPILEPTICE LA COPII

Svetlana Hadjiu, dr. în medicină, conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Epilepsiile copilului alături de alte manifestări critice cerebrale neepileptice reprezintă cele mai frecvente tulburări neurologice relaționale cu vârsta. Diagnosticul diferențial al epilepsiei este de maximă importanță, deoarece consecințele sale personale și sociale la pacienții afectați trebuie să se bazeze numai pe date solide. Epilepsia este, din nefericire, supradiagnosticată. Jeavons [15, 33] a constatat că 20-25% dintre pacienți se refereau la epilepsia lor, dar în realitate nu aveau convulsii epileptice.

Subdimensionarea diagnosticului de epilepsie este mult mai puțin comună. Totuși diagnosticul eronat de convulsii neepileptice poate fi efectuat și la pacienții care prezintă manifestări atipice, considerate în mod greșit, de origine psihogenică, dar care se prezintă sub forma unor mișcări paroxistice sau care, ca în cazurile de epilepsie frontală familială, prezintă convulsii nocturne, care, nu rar, sunt interpretate ca parasomnii [25, 33].

În această lucrare, diagnosticul diferențial se limitează la considerațiile legate de cunoașterea manifestărilor clinice ale crizelor nonepileptice în general.

Scopul studiului. Aprecierea particularităților dereglărilor neurologice la copiii cu manifestări critice pentru diferențierea epilepsiei de alte evenimente clinice paroxistice neepileptice.

Materiale și metode. În perioada anilor 1998-2007 au fost supuși studiului 387 de copii cu diverse manifestări critice; 182 de fete și 205 de băieți cu vârstă între 1 și 16 ani, care au fost investigați prin examenul neurologic complex și examene paraclinice: electroencefalografie (EEG); ecocardiografie (ECG), tomografie computerizată (TC) și rezonanță magnetică nucleară (MRI) (la necesitate). Anterior la toți pacienții s-a confirmat diagnosticul de epilepsie.

Rezultate. Lucrarea se fundamentează pe cursul Neuropediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP ICȘDOSMșiC, SCM nr.1 (secțiile psihoneurologie) și pe tratamentul bolnavilor în condiții de ambulator. Au fost investigați 387 de copii, care au fost supravegheați anterior cu diagnosticul: *Epilepsie*.

Forma nozologică de bază a manifestărilor paroxistice s-a diagnosticat conform *Clasificării Internaționale a Bolilor Sistemului Nervos (G00-G99)*.

Diagnosticul a fost confirmat în baza datelor investigațiilor complexe clinico-instrumentale.

Cei 387 de copii au fost repartizați după vârstă și formele de boală (conform datelor anamnestice, antecedentelor, manifestărilor paroxistice, datelor EEG) în felul următor (*tab.1*):

Tabelul 1

Nr. d/o	Diagnostiche diferențiale principale				
	Manifestări critice la copii	Numărul pacienților	%	Vârsta/ ani	EEG
1.	Epilepsii	257	66,41	1-16	Activitate epileptică
2.	Convulsii anoxice/hipoxice	88	22,74	0-4	„lentoare” ușoară a frecvenței ritmurilor corticale dominante
3.	Atacuri paroxistice determinate de agenți toxici	2	0,52	1-16	Normal
4.	Convulsii pseudoepileptice și alte manifestări psihiatrice	4	1,03	1-6	Normal sau unde paroxistice
5.	Sindromul de hiperventilație	8	2,07	12-16	Prezența undelor lente ample, ritmice
6.	Tulburări paroxistice ale mișcării (vertijul paroxistic și torticolisul)	1	0,26	sugar	Normal
7.	Alte tulburări ale mișcării ce pot pune probleme de diagnostic	2	0,52	sugar	Normal
8.	Episoade caracteristice prin alterarea răspunsului la stimuli	3	0,77	6-9	Normal
9.	Migrena și sindroame periodice	14	3,61	9-16	Iritație corticală
10.	Tulburări paroxistice ce apar în cursul somnului	8	2,07	1,5-5	Activitate paroxistică

Evenimentele motorii paroxistice anormale care pot să nu fie recunoscute ca epileptice din cauza caracteristicilor lor neobișnuite au fost diagnosticate la 130 de copii (33,6%) expuși studiului și au constituit: convulsii anoxice/hipoxice – 67,7%, atacuri paroxistice determinate de agenți toxici – 1,54%, convulsii pseudoepileptice și alte manifestări psihiatrice – 3,08%, sindromul de hiperventilație – 6,15%, tulburări paroxistice ale mișcării (vertijul paroxistic și torticolisul) – 0,77%, alte tulburări ale mișcării – 1,54%, episoade caracteristice prin alterarea răspunsului la stimuli – 2,31%, migrenă și sindroame periodice – 10,76%, tulburări paroxistice ce apar în cursul somnului – 6,15%.

Convulsiile hipoxice (anoxice), evenimente paroxistice întâlnite cel mai frecvent (33,6%) la copiii de vârstă mică (72%), includ o pierdere sau o diminuare a conștienței și alte fenomene sensorio-motorii variabile și sunt provocate de: convulsiile hipoxice reflexe și „*breath-holding spells*” (*BHS_s*, *spasmul hohotului de plâns*), tipuri neobișnuite de convulsii hipoxice reflexe, sincope cardiogene, sindromul de premoarte subită (*Near-Miss Sudden Death*) și evenimente aparent amenințătoare de viață (*Apparent Life-Threatening Events in infanos*).

Hipoxia corticală a apărut la pacienți în așa situații ca: bradicardie cu o rată cardiacă sub 40 bătăi/minut sau tahicardie cu peste 150 bătăi/minut, asistolă peste 4 secunde. Pe traseul EEG (89,5%) se înregistra „lentoare” ușoară a frecvenței ritmurilor corticale dominante produse de creșterea gradului de hipoxie corticală.

22% dintre convulsiile hipoxice înregistrate erau de tipul palid, probabil, datorită mecanismului reflex hipoxic, 73% - de tipul cianotic (sugestiv pentru *BHSs*). Cel mai frecvent debutul clinic al convulsiilor hipoxice evalua la copiii între 6 și 18 luni de viață (97%); un debut foarte precoce, chiar din prima zi de viață, putea fi însă văzut (3%).

Convulsiile hipoxice reflexe clasice erau în mod tipic precipitate de durere (67%), adesea din cauza unei lovituri la nivelul capului (33%). Sugarul începea să țipe, dar țipătul era rapid întrerupt de abolirea conștienței și a tonusului, având ca rezultat căderea, care era lentă și progresivă sau bruscă. Când durata asistoliei era mai mult de câteva secunde, hipertonia trunchiului și extremităților, poziția de opistotonus erau comune; câteva clonii și devierea ochilor, fie în sus sau în jos, erau comune. Copilul devenea palid și, ocazional, părinții constatau absența pulsului. După o perioadă variabilă (de obicei, de 30-60 de sec.), copilul își relua conștiența și hipertonia dispărea. În unele cazuri (9%), o criză epileptică, de obicei clonică, urma episodul tonic. Manifestări atipice, cum ar fi încurbarea laterală a corpului și confuzia postcritică, au fost observate doar la 8 din copii.

Prezența consecventă a unui factor precipitant este o caracteristică majoră, dar acesta poate fi dificil de decelat din cauza unei chestionări superficiale. La 25% din copii apariția atacurilor hipoxice reflexe a fost facilitată de febră. În unele cazuri (9%) accesele au fost cauzate de factori specifici: baie fierbinte, pieptănatul părului, „întinderea” exagerată a corpului.

BHS_s sunt strâns legate de convulsiile hipoxice reflexe. Diferențierea *BHS_s* de convulsiile hipoxice reflexe este dificilă, deși prezentarea lor clinică poate fi diferită. În aproape toate cazurile de *BHS_s* copilul plângea viguros (în hohote - *le spasme du sanglot*, denumirea franceză a *BHS_s*) o perioadă de timp prelungită, după care expirația era blocată, având ca rezultat cianoza, hipotonia, pierderea conștienței. ECG a evidențiat bradicardie (87%), care înlocuia tahicardia inițială. Iar EEG demonstra prezența unei lentori a traseului (82%) și uneori „turtirea” (18%) sa (aspect izoelectric). Deși secvența evenimentelor în *BHS_s* este evidentă, un număr de erori de diagnostic sunt semnalate, în special, în tipul convulsiv. Erorile se fac, de asemenea, când faza inițială a țipătului sau hohotele de plâns lipsesc și apneea intervine precoce sau chiar după un singur *gasp* (respirație grea).

Deoarece **sincopele cardiogene** (stări hipoxice) sunt frecvente, în special la adult, au fost întâlnite și la copii (5% din copii investigați), cauzate de stenoza aortică și de prolapsul de valvă mitrală. Este important de diferențiat de celelalte forme de sincopă, întrucât unele tulburări de ritm și de conducere, necunoscute ca atare și netratate, pot avea evoluție fatală.

Atacurile paroxistice determinate de agenți toxici, diagnosticate rar (0,52%), dar legate, în special, de medicamente, trebuie totdeauna să fie luate în discuție la copii, mai ales, la copiii mici. Unele toxice pot genera convulsii epileptice (de ex., antidepressivele triciclice) sau episoade distonice acute, care sunt frecvent interpretate eronat ca manifestări convulsivante, făcând diferențierea dificilă.

Convulsiile pseudoepileptice și alte manifestări psihiatrice reprezintă a doua cauză comună a

unui diagnostic eronat de epilepsie, diagnosticate la 4 copii, care s-au manifestat sub formă de convulsii „psihogenice” (mama inventa un istoric sofisticat de convulsii) și *atacuri de furie*. În toate cazurile de convulsii psihogenice, EEG în faza critică, nu evidențiază descărcări paroxistice. Dar înregistrările intercritice puteau fi paroxistice la pacienții epileptici, care aveau, de asemenea, și pseudoconvulsii. Înregistrarea unei descărcări critice în cursul unui eveniment clinic este un element de diagnostic al unei convulsii veritabile.

Sindromul de hiperventilație destul de comun, mai ales la fetele adolescente, a fost întâlnit în 8 cazuri. Acuzele comune prezente fiind, în principal, dispneea, durerile toracice și amețelile, sincopa și pseudoabsențele nefiind neobișnuite. Aceste manifestări clinice nu trebuie confundate cu convulsii epileptice, în special prin prezența undelor lente ample, ritmice pe traseul EEG (68%), ce pot să semene cu descărcările de vârfuri-undă.

Vertijul paroxistic benign, o tulburare vestibulară pură, cu caracteristici clinice distincte, simptomul cardinal fiind vertijul, la pacienții noștri a apărut izolat (în absența altor simptome), a fost corelat în 2 cazuri (vârsta 4-6 ani). Atacurile de vertij au apărut în plină stare de sănătate; debutul fiind brutal și sever încât determina o instabilitate totală, cu toate că, uneori, atacurile pot fi mai puțin severe. Atacurile erau scurte, cu durată de secunde, de obicei sub un minut și rar mai mult de câteva minute. Paloarea se asocia frecvent, apăreau, de asemenea, transpirații și uneori vărsături. Într-un caz s-a observat nistagmus. Atacurile surveneau în poziție șezândă, în ortostatism sau în decubit dorsal, neexistând relații cu postura corpului sau cu mișcarea. Nu existau factori care precipitau atacurile de vertij. Starea de conștiență nu era afectată în cursul atacurilor și nu exista cefalee sau dureri asociate. Examenul EEG în toate cazurile înregistra traseu normal.

Tulburările paroxistice ale mișcării și ataxii episodice s-au înregistrat rar, prin *episoade ataxice* – 1 caz (pot fi ușor deosebite de convulsii epileptice). **Mioclonusul** neepileptic sub formă de mioclonii în somn la sugar (*infantile sleep myoclonus*) a fost diagnosticat într-un singur caz la un sugar normal în prima lună de viață. Aceasta este o altă tulburare a mișcării ce poate pune probleme de diagnostic și este frecvent o manifestare a epilepsiei, care poate, de asemenea, să fie neepileptică [14, 33]. EEG-ul se înregistra normal.

Masturbația infantilă, o altă tulburare a mișcării, a fost stabilită la o fetiță de 8 luni. Copilul în stare de sănătate perfectă prezenta adducția puternică a coapselor, avea privirea fixă, era congestionat, agita brațele și transpira uneori abundent. La sfârșitul paroxismului, copilul inspira adânc și adormea. Confuzia cu o criză convulsivă parțială complexă este pusă în discuție [21, 24, 33]. EEG este însă normală.

Episoade caracterizate prin alterarea răspunsului la stimuli s-au întâlnit la 3 copii cu vârsta de 6-9 ani, sub formă de visare (*day dreaming* - o sursă comună de erori de diagnostic cu epilepsia absentă) și se caracterizau prin lipsa unui debut și sfârșit brusc și prin persistența lipsei de răspuns la stimuli de intensitate suficientă (stări asociate de tulburările metabolice intermitente).

Migrena s-a întâlnit la 11 copii cu vârsta între 9-16 ani, caracterizată prin simptome paroxistice ale disfuncției SNC, cum ar fi paresteziile, scotoamele, insuficiența mintală și parezele în asocieră cu cefalee, grețuri și vărsături. Astfel de simptome pot pune probleme dificile de diagnostic între migrenă și epilepsie. În foarte multe cazuri totuși diagnosticul este relativ ușor de stabilit în situația unei anamneze minuțioasă a pacientului.

Sindromul periodic (diagnosticat la 3 copii), care poate fi strâns legat de migrenă, include *sindromul de dureri abdominale recurente episodice și sindromul de vărsături ciclice*.

Pavorul nocturn (*night terrors, terreur nocturne*), diagnosticat în 8 cazuri (copii cu vârsta de 18 luni-5 ani), constituie una dintre cele mai frecvente manifestări paroxistice nocturne din grupul **tulburărilor paroxistice ce apar în cursul somnului**, care poate indica diagnosticul de epilepsie la copil. Prin dramatismul atacului și conținutul simptomatologic, pavorul nocturn la copil este alarmant pentru părinți. Numărul acceselor variază de la bolnav la bolnav, putând ajunge, în unele cazuri, până la 3-4 pe noapte. Într-un caz accesul se declanșează și în cursul somnului de zi, tabloul clinic fiind identic cu cel din timpul nopții. Atacul se declanșează brusc la aproximativ 30 min. – 2 ore de la adormire. Copilul se scula în șezut sau în picioare, devenea palid sau congestionat, cu privirea îngrozită și fața răvășită de emoție. Copilul țipa, striga după ajutor, se apăra gesticulând, vorbea uneori cuvinte neinteligibile.

Reacțiile vegetative deveneau intense, pulsul era accelerat, variind în jurul a 120 de pulsații/minut. Tahipneea, dispneea, transpirațiile reci și midriaza completa tabloul clinic. Încercările părinților de a trezi copilul în cursul crizei erau zadarnice. După aproximativ 1-2 min., simptomele diminuau treptat, copilul se liniștea și adoarme, dimineța neamintindu-și episodul. Înregistările EEG au demonstrat că ele nu se asociau cu nici un paroxism.

Discuții. Diagnosticul de *epilepsie* necesită prezența de convulsii neprovocate repetitive. Noțiunea de cronicitate, care se asociază cu epilepsia, implică o durată suficientă a crizelor, care este, în mod clar, arbitrară (luni, ani). În mod invers, unele episoade clinice unice ce se asociază cu aspecte EEG caracteristice (ca în epilepsia rolandică) pot fi considerate că realizează în scop practic criteriul major pentru diagnosticul epilepsiei, dar nu pentru atitudinea terapeutică [1, 2, 3, 7, 32, 33]. Jeavons [15] a trecut în revistă cele mai comune erori de diagnostic la 200 de pacienți; astfel: sincopel constituiau 44% dintre erori, tulburările psihiatrice 20%, BHS_s (*breath holding spells*) 11%, migrena și erorile nocturne, fiecare câte 60% și diverse alte entități 11%. Principalele cauze ale erorilor de diagnostic erau: o anamneză insuficientă, prezența în familie a unui istoric de epilepsie sau a unui istoric de convulsii febrile, o EEG anormală, interpretarea eronată a mișcărilor clonice sau a incontinenței de urină, ca fiind esențial (inerent) epileptice.

Jeavons [15] a accentuat, dar frecvent a trecut cu vederea, faptul că *crizele convulsive neepileptice* pot apărea și la pacienți epileptici care sunt în tratament și, prin urmare, orice convulsie la un „epileptic cunoscut” nu trebuie în mod necesar să fie interpretată ca o recurență.

Într-o serie compusă integral din copii, Robinson [33, 37] a constatat că diagnosticul de epilepsie era îndoielnic la 94 din 201 pacienți în evidență clinică cu un diagnostic posibil de epilepsie și 75 de copii erau evident cu alte feluri de „atacuri” episodice. Cea mai comună manifestare paroxistică neepileptică în această serie de copii era BHS_s (*breath holding spells*), leșinul, migrena și amețelile sau vertijul.

Metrick și colab. [23] au constatat că cea mai comună cauză de eroare de diagnostic în epilepsia la copil era o reacție neobișnuită la stimuli ce includea o oprire a activității în desfășurare, un comportament stereotipic și/sau mișcări anormale.

În puține cazuri, diagnosticul posibil de epilepsie poate să nu fie considerat la pacienții care se prezintă cu simptome, în principal cognitive sau comportamentale; cu toate acestea, o EEG efectuată în stare de somn poate evidenția o activitate paroxistică intensă. Unii dintre acești copii au convulsii rare, fruste, iar alții pot să nu aibă nici o convulsie. În aceste cazuri, termenul de epilepsie cognitivă a fost propus de Deonna (1996) [32, 33], subliniindu-se că în această noțiune manifestările cognitive și/sau comportamentale pot fi o consecință directă a activității epileptice și că acestea reprezintă un echivalent de convulsii.

Unele evenimente motorii paroxistice anormale pot să nu fie recunoscute ca epileptice din cauza caracteristicilor lor neobișnuite. Acest fapt poate fi adevărat în cazul unor pacienți cu convulsii în aria motorie suplimentară [17], situație în care aceștia pot fi considerați ca având pseudoconvulsii psihogene [18]; o situație similară se întâlnește, de asemenea, în unele epilepsii frontale familiale nocturne, care sunt diagnosticate eronat ca parasomnii sau tulburări de comportament [25].

Sincopa convulsivantă pare să fie mai frecventă decât se consideră în general; ea a fost observată în 42% dintre cazurile studiate prospectiv la donatorii de sânge care leșină [20, 33].

Convulsiile hipoxice reflexe și BHS_s, întâlnite des la copii, sunt fenomene, probabil, distincte fiziopatologic. Convulsiile hipoxice reflexe sunt, de obicei, rezultatul unei asistolii temporare care este de origine reflexă, iar manifestarea cianotică din BHSs și geamătul/*grunting* sugerează prezența apneei expiratorii cu *shunt* sangvin intrapulmonar și o perturbare a ventilației și perfuziei [33, 41].

Convulsiile hipoxice reflexe și BHSs pot să coexiste adesea la același copil cu mecanisme ce diferă la diverse episoade; nu există nici o probă absolută că aceste două entități diferă esențial [33, 41]. Frecvența globală a acestor două entități, care este de aproximativ 4% la copii, este, de fapt, mai mare. Aceste convulsii, care au fost denumite epileptice hipoxice, pot fi de lungă durată și în unele cazuri a fost observat *status epileptic*. În mod invers, o convulsie epileptică adevărată poate determi-

na o hipoxie severă ca o consecință a interferenței descărcării convulsive cu mecanismul de control respirator; aceasta este așa-numita convulsie epileptică hipoxică [33, 40]. Totuși aceasta determină rar un diagnostic eronat de epilepsie.

Sincopale cardiogene sunt frecvente, în special, la adult - aproximativ 20% dintre bolnavii internați în serviciile de neurologie sunt internați cu suspiciunea de epilepsie idiopatică [11]. Cauzele sincopelor cardiogene sunt: stenoza aortică, prolapsul de valvă mitrală, sindromul de interval QT prelungit, sindromul nodului sinusal bolnav (*sick sinus syndrome*) ș.a.

Sugarii mici, în particular cei sub vârsta de 6 luni, sunt frecvent raportați cu diagnosticul de epilepsie pentru episoade dramatice traduse prin schimbarea culorii, tulburări ale ratei respiratorii sau bradicardie. Unii dintre aceștia pot prezenta posturi distonice și opistotonus, precedate frecvent de neliniște/agitație și o figură caracterizată prin teamă. Unele dintre aceste manifestări pot fi datorate unor episoade de reflux gastroesofagian [33, 35, 38, 39] care pot fi doagnosticate prin determinarea pH-ului și/sau prin manometrie și radiologie.

Alți copii pot prezenta episoade de „*near-miss*” *sudden infant death* (premoarte subită), mai ales în timpul somnului. Unele dintre aceste episoade pot să determine un grad sever de hipoxie, urmat de leziuni cerebrale, ce pot să se manifeste prin crize epileptice sau prin status epileptic.

În mod invers, convulsii epileptice severe pot determina o stare sugestivă de *moarte subită (Near-Miss Sudden Death)*, când convulsiile nu sunt recunoscute. Sufocarea este, probabil, un mecanism major pentru moartea subită la sugar [3, 32, 33, 39].

Atacuri paroxistice determinate de agenți toxici pot apare ca urmare a administrării medicamentelor responsabile cel mai frecvent de episoade distonice. Frecvent, coma este manifestarea clinică majoră sau singură. Toxicitatea endogenă, rezultat al tulburărilor metabolice, în special al hipoglicemiei și hipocalcemiei, trebuie luată totdeauna în discuție. Hipocalcemia la copilul mic se manifestă prin convulsii reale, mult mai frecvent decât clasica tetanie [3, 5, 33].

În convulsiile pseudoepileptice în cele mai multe cazuri asemănarea cu convulsiile epileptice este numai superficială și episoade ca atacurile de anxietate, episoadele de fobie acută și senzațiile de nerealizare nu constituie probleme de diagnostic majore. Cu toate acestea, atacurile de panică sunt uneori confundate în mod eronat cu epilepsia [13].

Hiperpneea se definește prin creșterea ratei și a profunzimii mișcărilor respiratorii, în timp ce hiperventilația prin aceea că efortul ventilator este mai mare decât nevoile metabolice. Diagnosticul poate fi dificil când hiperventilația este responsabilă de simptome senzoriale și, rar, de simptome motorii unilaterale [8]. Hiperventilația la copii și adolescenți trebuie să alerteze totuși medicul spre cercetarea prezenței unei discordii în familie și asupra unor tulburări psihologice semnificative [16]. Atacurile de *vertij paroxistic* sunt recurente. *Torticolisul paroxistic* este probabil legat de vertijul paroxistic, ambele entități reflectând disfuncția vestibulară [2, 3]. Este puțin probabil ca această entitate să fie eronat diagnosticată ca epilepsie din cauza duratei sale lungi și a conservării conștienței [10, 33]. Episoadele pot dura ore sau zile și se produc la intervale de săptămâni sau luni; se asociază, de obicei, cu vărsături, instabilitate și tendința ca torticolisul să treacă de partea cealaltă a gâtului, câteodată asociat cu încurbarea trunchiului și înțepenire unilaterală a gâtului. Examenul radiologic de rutină al regiunii craniocervicale pentru excluderea unei subluxații intermitente a regiunii cervicale este obligatoriu [27, 33].

Ataxiile ereditare paroxistice și diskinezii paroxistice, recent individualizate din punctul de vedere al mecanismelor ce stau la baza lor, sunt ușor de evidențiat de convulsiile epileptice. Ele se caracterizează prin apariția bruscă a atacurilor tranzitorii de mișcări extrapiramidale, care pot fi distonice sau coreoatetozice și care, de obicei, sunt localizate la o parte a corpului [19, 28, 30, 33, 34].

Miocloniile sunt fiziologice și survin la sugarul normal în primele săptămâni de viață [9]; implică în principal extremitățile, frecvent apar grupate, au o durată de câteva minute; apar repetat pe perioade de peste câteva ore, putând fi eronat considerate ca stare de rău epileptic. Miocloniile dispar când sugarul se trezește din somn [4]; nu afectează niciodată fața și numai rar trunchiul. Dispar spontan, nu mai târziu de vârsta de 6 luni.

Masturbația infantilă este comună în primii ani de viață, în special la fete. Acest episod minor

este inofensiv și dispare spontan. Nu este necesar nici un tratament, cu excepția liniștirii părinților care se impune [3, 31, 33].

Mioclonusul infantil benign se caracterizează prin instalarea între 6 luni și 3 ani la un sugar anterior normal. Crizele sunt scurte, generalizate, discrete la debut, astfel încât sunt dificil de precizat, pentru ca, în continuare, să devină pluricotidiene, predominând la membrele superioare, care sunt ridicate în abducție și uneori asociate cu revulsie oculară; bufeurile de secuse mioclonice durează 1-3 secunde, putând uneori să determine un dezechilibru, excepțional o cădere, dar niciodată pierderea conștienței. Frecvent nu se constată un factor declanșant, cu excepția perioadei de adormire [36]. Evoluția este favorabilă, cu dispariția miocloniilor sub terapia cu valproat, asociat la nevoie cu succinimide.

Ticurile sunt rare sub vârsta de 3 ani. Sunt mișcări involuntare rapide, cu aspect stereotip, fără scop, ale unui anumit grup muscular, interesând deseori fața (clipit, încruntarea frunții, grimase etc.) sau alte segmente (mișcări de ridicare a umerilor, de apucare, gestică stereotipă etc.). Electroencefalograma este normală [2, 33].

Relațiile dintre *migrenă* și *epilepsie* au fost discutate extensiv [6]. Deși migrena și epilepsia sunt entități fundamental diferite, unele sindroame, cum ar fi, de exemplu, epilepsia occipitală cu vârfuri-undă continue [26, 29, 33], prezintă caracteristici din ambele entități. În foarte multe cazuri totuși diagnosticul este relativ ușor de stabilit în situația unei anamneze minuțioasă a pacientului.

Înregistările poligrafice din *pavorul nocturn* au demonstrat că episoadele se produc în cursul trezirii în stadiul al IV-lea al somnului (somnul cu unde lente profunde) și că nu se asociază cu nici un paroxism EEG. Episoadele de pavor nocturn pot persista până la vârsta de 8 ani la jumătate dintre copiii afectați și până la adolescență în 1/3 dintre cazuri [2, 12, 32, 33].

Coșmarurile pot realiza un tablou aproape similar cu pavorul nocturn, principala diferență fiind că ele apar în cursul somnului cu mișcări oculare rapide (*REM sleep*). Coșmarurile (*nightmares*), ca și pavorul nocturn (*night terrors*), sunt frecvent diagnosticate eronat ca evenimente epileptice [12, 22, 31, 33].

Concluzii

Au fost trecute în revistă principalele manifestări paroxistice nonepileptice, ceea ce ne va permite să înțelegem că diagnosticul diferențiat al epilepsiei este de maximă importanță, deoarece consecințele sale personale și sociale la pacienții afectați trebuie să se bazeze numai pe date solide. Interpretarea incorectă a EEG sau interpretarea sa fără luarea în discuție a istoricului clinic reprezintă o sursă de eroare a diagnosticului de epilepsie. Mai puțin frecvent, o eroare inversă constă în excluderea diagnosticului de epilepsie pe baza unei EEG normale. Cele mai multe erori de diagnostic pot fi evitate printr-o anamneză minuțioasă, care rămâne etapa majoră în stabilirea diagnosticului. Examenul obiectiv este a doua treaptă a diagnosticului, la care se adaugă examenele paraclinice adaptate fiecărui caz în parte, care constituie a treia treaptă de diagnostic și duce la diferențierea epilepsiei de alte paroxisme nonepileptice.

Bibliografie selectivă

1. Aicardi J., *Clinical approach to the management of intractable epilepsy*. Dev Med Child Neurol., 1988; 30, 429-440.
2. Aicardi J., *Epilepsy and other seizure disorders*. In: Diseases of the nervous system in childhood. London. MacKeith Press, 1998; 2nd ed, 575-637.
3. Aicardi J., *Paroxysmal disorders other than epilepsy*. In: Diseases of the nervous system in childhood. London. MacKeith Press, 1998; 638-663.
4. Alfonso I., Papazian O., Aicardi J. et. al., *A simple maneuver to provoke benign neonatal sleep myoclonus*. Pediatrics, 1995; 96, 1161-1163.
5. Andermann F., Andermann E., *Startle disorders of man: hyperekplexia, jumping and startle epilepsy*. Brain Dev, 1988, 10, 213-222.
6. Andermann F., Lugaresi E., *Migraine and epilepsy*. Butterworth Heinemann, London, 1985.
7. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J., *Diagnosis and differential diagnosis in epilepsy, third edition, section IV*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2004; ch 21, 325-341.

8. Blau J.N., Viles C.H., Solomon F.S., *Unilateral somatic symptoms due to hyperventilation*, BMJ, 1983; 286, 1108.
9. Di Capua M., Fusco L., Ricci S. et al., *Benign neonatal sleep myoclonus: clinical features and video-polygraphic recordings*. Mov Disord, 1993; 8, 191-194.
10. Fernandez-Alvarez E., Aicardi J., *Movement disorders in children*, MacKeith Press. London, 2001.
11. Ferry P.C., Banner W., Wolf R.A., *Seizures disorders in children nonseizure episodes*, JB Lippincott Co. Philadelphia, 1986; 43-59.
12. Fischler E., *Convulsions as a complication of shigellosis in children*. Helv Paediatr Acta, 1962; 17, 389-394.
13. Genton P., Bartolomei F., Guerrini R., *Panic attacks mistaken for relapse of epilepsy*. Epilepsia, 1995; 36, 48-51.
14. Guerrini R., Parmeggiani L., Casari G., *Syndromes with epilepsy and paroxysmal dyskinesia*. In: Guerrini R., Aicardi J., Andermann F. et al (eds), *Epilepsy and movement disorders*. Cambridge University, Cambridge, 2002; 407-420.
15. Jeavons P.M., *Non-epileptic attacks in childhood*. In: Rose CF (ed): *Research progress in epiiepsy*. Pitman, London., 1983; 224-230.
16. Joorabchi B., *Expressions of the hyperventilation syndrome in children: studies in management, including an evaluation of the effectiveness of propanolol*. Clin Pediatr (Phila), 1977; 16, 1110-1115.
17. Kaplan B.J., *Biofeedback in epileptics: equivocal relationship of reinforced EEG frequency to seizure reduction*. Epilepsia, 1975; 16, 477-485.
18. Kawazawa S., Nogaki H., Hara T. et al., *Paroxysmal dystonic choreoathetosis in a case of pseudo-diopathic hypoparathyroidism*. Rinsho Shinkeigkan, 1985; 25, 1152-1158.
19. Lance J.W., *Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and its differentiation from related syndromes*. Ann Neurol, 1977; 2, 285-293.
20. Lin J.T., Ziegler D.K., Lai C.W. et al., *Convulsive syncope in blood donors*. Ann Neurol., 1982; 11, 525-528.
21. Livingston S., *Comprehensive management of epilepsy in infancy, childhood and adolescence*. Charles C. Thomas Publisher, Springfield IL, 1972.
22. Lombroso C.T., *Nocturnal paroxysmal dystonia due to subfrontal cortical dysplasia*. Epil Dis., 2000; 2, 15-20.
23. Metrick M.E., Ritter F.S., Gates J.R. et al., *Nonepileptic events in childhood*. Epilepsia, 1991; 32, 322-328.
24. O'Donohoe N.V., *Epilepsies of childhood, 2nd ed*. Butterworth-Heinemann. London. 1985.
25. Oldani A., Zucconi M., Asselta R. et al., *Autosomal Dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineations of the epileptic syndromes*. Brain., 1998, 121, 205-223.
26. Panayiotopoulos C.P., *Elementary visual hallucinations in migraine any epiiepsy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994, 57, 1371-1374.
27. Popescu V., *Torticolisul paroxistic infantil*. In: Popescu V. (ed): *Neurologie pediatrică, vol.1, Ed. „Teora”*, București, 2001, cap. 9, 244.
28. Popescu V., *Ataxii ereditare paroxistice*. In: Popescu V. (ed): *Neurologie pediatrică, vol.1, Ed. „Teora”*, București, 2001, cap.10, 260-261.
29. Popescu V., *Migrena*. In: Popescu V. (ed): *Neurologie pediatrică, vol.1, cap. 23. Ed. „Teora”*, București, 2001, p.908-914.
30. Popescu V., *Vertijul paroxistic benign*. În: Popescu V. (ed): *Neurologie pediatrică, vol. 1, cap.23, Ed. „Teora”*, București, 2001, p. 917-919.
31. Popescu V., *Manifestări paroxistice nocturne*. In: Popescu V (ed), *Neurologie pediatrică, vol. 1, cap. 23, Ed. „Teora”*, București, 2001; p. 921-922.
32. Popescu V., Arion C., Dragomir D., *Diagnosticul diferențial al convulsiilor și epilepsiei la copil*. Pediatria, vol. XXXVII, 1988; nr. 2, 97-124.
33. Popescu V., *Diagnosticul diferențial al epilepsiei cu alte evenimente clinice paroxistice nonepileptice*. Pediatria, vol. LIV. 2005; nr. 3, 201-217.
34. Pranzatelli M.R., *Antidyskinetic drug therapy for pediatric movement disorders*. J Child Neurol., 1996; 11, 355-359.
35. Pranzatelli M.R., Pedley T.A., *Differential diagnosis in children*. In: Dam M, Gram L (eds): *Comprehensive epileptology*. Raven Press. New York, 1991; 423-427.

36. Ricci S., Cusmai R., Fusco L. et. al., *Reflex myoclonic epilepsy in infancy; a new age-dependant idiopathic epilepsy syndrome related to startle reactions*. *Epilepsia*, 1995; 36. 342-348.
37. Robinson R., *When to start and stop anticonvulsivants*. In: Meadow R. (ed): *Recent advances in pediatrics*. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1984; 155-174.
38. Spitzer A.R., Boyle J.T., Tuchman D.N. et. al., *Awake apnea associated with gastroesophageal reflux: a specific clinical syndrome*. *Pediatr.*, 1984; 104, 200-205.
39. Stephenson J.B., *Two types of febrile seizures: anoxic (syncopal) and epileptic mechanism differentiated by oculocardiac reflex*. *BMJ*, 1976; 2, 726-728.
40. Stephenson J.B., *Febrile convulsion and reflex anoxic seizures*. In: Rose FC (ed): *Research progress in epilepsy*. Pitman, London. 1983; 244-252.
41. Stephenson J.B., *Anoxic seizures; self-terminating syncopes*. *Epileptic Disord*, 2001, 3. 3-6.

Rezumat

Există o multitudine de afecțiuni paroxistice ce pot simula convulsiile la copil. Din nefericire, diagnosticul de epilepsie este supradimensionat, în ciuda efectelor dezastruoase ale unor etichete incorecte de epilepsie asupra psihicului copilului. Sub 30% din pacienții trimiși în serviciile de neuropediatrie cu diagnosticul de posibilă epilepsie se constată apoi că suferă de alte boli, în general benigne. Cele mai comune dintre aceste boli includ: sincopa, leșinul/presincopa, spasmul hohotului de plâns, anomaliile somnului. Interpretarea corectă a istoricului clinic, examenului obiectiv, EEG-ului, adaptate fiecărui caz în parte, constituie treptele de diagnostic diferențial al epilepsiei de alte paroxisme nonepileptice.

Summary

A host of paroxysmal conditions can simulate epileptic seizures in children. Indeed, the overdiagnosis of epilepsy is all common in spite of the disastrous effect of the wrongly attributed label of epilepsy on children's life. Probably 30% of patients sent to specialized epilepsy clinic with a diagnosis of possible epilepsy are found to suffer from other, mostly benign conditions. The most common of these include syncopa, faints, episodes of breath-holding spells, pseudoepileptic seizures, benign infantile myoclonus, migraine and periodic syndromes, paroxysmal disturbances occurring during sleep. Interpretarea corectă a istoricului clinic, examenului obiectiv, EEG-ului, adaptate fiecărui caz în parte, constituie treptele de diagnostic diferențial al epilepsiei de alte paroxisme nonepileptice.

EFICACITATEA TRATAMENTULUI CU REGESAN LA PACIENȚII CU ULCER DUODENAL

Lilia Podgurschi, asistent univ., **Victor Ghicavii**, dr. h. în medicină, prof. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Ulcerul duodenal rămâne în continuare o problemă majoră în structura maladiilor tractului gastrointestinal. Mai mult de 10% din populație suferă de această maladie. La etapa actuală se cunosc două categorii de factori capabili să producă leziunea ulceroasă: exacerbară factorilor de „agresie” și diminuarea factorilor protectori. Factorii de „agresie” includ: factorul acidopeptic, *Helicobacter pylori*, deschinezia gastroduodenală, activarea proceselor de peroxidare a lipidelor (POL). Factorii de protecție, diminuarea cărora contribuie la prevalarea celor de agresie, constituie: stratul protector de mucus, secreția bicarbonaților, prostaglandinelor, activitatea sistemului antioxidant (Dejica, 2001). Activarea POL contribuie la instalarea hipoxiei tisulare în membranele celulelor epiteliale ale mucoasei gastrice și duodenale și, astfel, determină apariția leziunilor ulceroase.

Grupele farmacologice utilizate și schemele clasice de tratament al bolii ulceroase actualmente totuși nu rezolvă problema recidivelor și a complicațiilor ei. De aceea cercetările în acest domeniu continuă în diverse direcții de elaborare a medicamentelor noi eficiente, inofensive, accesibile și puțin costisitoare. Direcțiile farmacoterapiei ulcerului peptic, pe lângă tratamentul antisecretor și antimicrobian, include administrarea preparatelor medicamentoase regeneratoare și citoprotectoare.

Un obiectiv al cercetărilor din Republica Moldova este obținerea medicamentelor din sursele naturale vegetale autohtone. În special au trezit interes materialele secundare ale tehnologiilor vini-

cole, mai ales semințele de struguri, din care se pot obține ulei vegetal, cărbuni activi, alcool etilic, substanțe taninice, coloranți biocombustibil etc. Uleiul din semințe de struguri este bogat în diverse substanțe antioxidante: tocoferoli, acizi grași nesaturați, flavonoide, care participă la sinteza prostaglandinelor și fosfolipidelor necesare pentru structura membranelor celulare. Anume datorită prezenței acestor compuși se pot intensifica mecanismele de protecție din mucoase și piele la utilizarea uleiului. Aceste proprietăți benefice regeneratoare și citoprotectoare ale uleiului vegetal, obținut din semințe de struguri, pot fi aplicate în diverse leziuni ale tegumentelor și mucoasei, la fel și în tratamentul ulcerului duodenal.

Scopul studiului a fost determinarea influenței regesanului, administrat în tratamentul ulcerului duodenal, asupra eradicării *Helicobacter pylori* și stresului oxidativ.

Materiale și metode. Au fost investigați 60 de pacienți în vârstă de la 17 până la 60 de ani. La toți pacienții a fost confirmată endoscopic prezența ulcerului cu diametrul de la 0,2 până la 1,2 cm. Pacienții au fost divizați în 4 loturi: primul lot a inclus 10 pacienți, care au administrat schema quadriplă de tratament: amoxicilină, metronidazol, famotidină, metiluracil. Lotul 2 l-au constituit 20 de pacienți, care au administrat schema quadriplă de tratament: amoxicilină, metronidazol, famotidină, regesan. Lotul 3, format din 10 pacienți, a administrat schema triplă de tratament: bismut subsalicilat, famotidină, regesan. Lotul 4 a inclus 10 pacienți, care au utilizat numai famotidină și regesan.

La toți bolnavii a fost studiată eradicarea *Helicobacter pylori* în mucoasă și peroxidarea lipidelor (POL) prin determinarea dialdehidei malonice (DAM) în ser și în mucoasă, iar activitatea sistemului antioxidant prin determinarea superoxidismutazei (SOD) și catalazei (CAT) în eritrocite și mucoasa duodenală. Pentru determinarea stresului oxidativ s-au colectat probele de sânge și fragmente de țesut prin metoda endoscopică până la inițierea tratamentului. Apoi pacienții au urmat tratamentul conform schemelor sus-descrie timp de 13-15 zile, după ce probele s-au colectat din nou. Datele obținute au fost prelucrate statistic după criteriul „t” Student.

Rezultate și discuții. La fiecare 10 pacienți din toate loturile s-a determinat prezența *Helicobacter pylori*. În urma tratamentului efectuat în lotul 1 eradicarea completă a fost la 40%, în grupul 2 la 30%, în lotul 3 –la 30%, în lotul 4 –la 20% (tab.1). De menționat că în grupul 3 inițial s-a determinat un grad mai mare de infectare $0,3 \pm 0,15$ față de lotul 1, care constituia $0,23 \pm 0,11$ și lotul 2- $0,23 \pm 0,11$, indicii fiind statistic veridici ($p < 0,001$). Acesta a diminuat în toate grupele, atingând după cura de tratament valori similare (tab.2). Putem constata că la pacienții care au utilizat concomitent în tratament și ulei din semințe de struguri a survenit o eradicare mai intensă.

Tabelul 1

Dinamica eradicării Helicobacterului pylori

<i>Helicobacter pylori</i>	Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3	Lotul 4
Prezența <i>Helicobacter pylori</i>	10 (100%)	10	10 (100%)	10
Eradicarea H pylori completă	4 (40%)	3(30%)	3(30%)	2(20%)
Eradicarea H.pylori parțială	6 (60%) $p < 0,001$	6(60%) $p < 0,001$	7 (70%) $p < 0,001$	8(80%) $p < 0,01$

La pacienții cu ulcer duodenal din toate loturile inițial s-a determinat o creștere a DAM atât în mucoasă, cât și în ser și aceste date corespund cu datele din literatura de specialitate. (Dejica D., 2001). După 13–15 zile de tratament, s-a constatat o diminuare veridică a dialdehidei malonice în toate loturile, mai cu seamă în cele care au administrat regesanul (tab.2).

Tabelul 2

Modificarea conținutului de DAM în mucoasa duodenală

DAM, nmol/g	Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3	Lotul 4
Până la tratament	27,2±3,0	24,8±6,7	29,6 ±3,4	23,4±4,14
După tratament	24,3±3,2 $p < 0,001$	20,9±6,1 $p < 0,001$	25,1±4,0 $p < 0,05$	21,1±3,91 $p < 0,1$

Astfel, în lotul 1 DAM în mucoasă a diminuat cu 2,9 nmol/g, ce constituie 10,7%, în lotul 2 cu 3,99 nmol /g, alcătuiește 15,7 %, în lotul 3 cu 4,5 nmol/g (15,2 %), în lotul 4 s-a micșorat doar cu 2,3

nmol/g (9,8%). Datele studiului au demonstrat diminuarea dialdehidei malonice mai intens în loturile 2 și 3, care au utilizat regesan pe fundalul schemei clasice de tratament. S-a stabilit micșorarea DAM la pacienții care nu au administrat ulei din semințe de struguri – lotul 1 și lotul 4, antimicrobiene, tratându-se doar cu famotidină și regesan.

După curele de tratament, s-a constatat o diminuare veridică a nivelului DAM în ser la toate loturile de pacienți, însă mai evident s-a manifestat în lotul 2, unde s-a micșorat cu 0,37 nmol/ml (6%), în lotul 3 - cu 0,43 nmol/ml (5,7%), în lotul 4 - cu 0,32 nmol/ml, ce constituie 4,8%, în lotul 1 - cu 0,29 nmol/ml (4,4%) (tab.3). Determinarea dialdehidei malonice în ser a demonstrat o diminuare direct proporțională cu micșorarea acestei enzime în mucoasa duodenală.

Tabelul 3

Conținutul DAM în ser

Nr.	DAM în ser, nmol/ml	Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3	Lotul 4
1.	Până la tratament	6,79±0,44	6,60±0,13	7,03±0,24	6,62±0,48
2.	După tratament	6,50±0,38* P ₁ < 0,01	6,23±0,11* P ₁ < 0,05	6,58±0,19* P ₁ < 0,01	6,30±0,48 P ₁ < 0,1
3.	Până la tratament cu aminofilină	6,70±0,13	6,38±0,12	6,94±0,09	6,30±0,03
4.	După tratament cu aminofilină	6,26±0,03 P ₂ < 0,2	6,18±0,04 P ₂ < 0,2	6,50±0,06** P ₂ < 0,01	6,48±0,03** P ₂ < 0,001

*Diferențele indicilor până și după tratament (P₁).

**Diferențele indicilor până și după tratament cu stimulare cu aminofilin (P₂).

Tratamentul atât clasic, cât și cu suplimentarea regesanului a determinat diminuarea conținutului de DAM în ser până și după stimulare cu aminofilină. În baza rezultatelor obținute putem menționa că farmacoterapia utilizată contribuie la diminuarea stresului oxidativ la pacienții cu ulcer duodenal și acesta nu depinde de secreția gastrică.

Datele studiului inițial al conținutului de superoxid-dismutază în eritrocite la bolnavii cu ulcer duodenal sunt prezentate în tabelul 4. După curele de tratament, nivelul SOD în eritrocite s-a micșorat la pacienții din toate loturile, dar mai mult în lotul 2, care a diminuat cu 7,3 ME/mg Hb, ce constituie 14,7%, în lotul 3 cu 7,5 ME/mg Hb (14,5%), în lotul 1 cu 5,9 ME/mg Hb (10,7%), în lotul 4 s-a micșorat doar cu 4,1 ME/mg Hb, ce alcătuiește 8% (tab.4). Diminuarea conținutului SOD în eritrocite la fel a fost mai intensă în loturile 2 și 3. Studiul inițial al conținutului de superoxid-dismutază în eritrocite la bolnavii cu ulcer duodenal după stimularea cu aminofilină nu prezenta devieri semnificative. După tratament, parametrul în cauză se micșora față de cel până la tratament, dar nu se deosebește semnificativ de cel al pacienților tratați până la stimulare.

Tabelul 4

Conținutul SOD în eritrocite (ME/mg Hb)

Nr.	SOD în eritrocite, ME/mg Hb	Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3	Lotul 4
1.	Până la tratament	54,9 ± 3,6	49,5 ± 6,9	51,5 ± 3,5	51,2 ± 3,95
2.	După tratament	49,0 ± 3,7* P ₁ < 0,02	42,2 ± 6,4* P ₁ < 0,001	44,0 ± 4,8* P ₁ < 0,01	47,1 ± 4,52* P ₁ < 0,05
3.	Până la tratamentul cu aminofilină	52,8 ± 1,9	41,9 ± 1,7	48,3 ± 1,2	47,1 ± 1,5
4.	După tratamentul cu aminofilină	46,4 ± 2,0** P ₂ < 0,05	36,0 ± 1,6 P ₂ < 0,2	41,5 ± 1,5** P ₂ < 0,001	41,8 ± 1,37** P ₂ < 0,001

*Diferențele indicilor până și după tratament (P₁).

**Diferențele indicilor până și după tratamentul cu stimulare cu aminofilin (P₂).

Aceste modificări au avut loc paralel cu majorarea invers proporțională a nivelului superoxid-dismutazei în mucoasa duodenală, ce demonstrează activarea sistemului antioxidant local (tab.5). SOD s-a majorat mai semnificativ la pacienții care au administrat suplimentar la tratamentul tradițional ulei din semințe de struguri. La pacienții din lotul 1 a crescut cu 0,2 U.C/mg (9%), la pacienții din

lotul 2 cu 0,55 U.C/mg (19,6 %), la pacienții din lotul 3 cu 0,5 U.C/mg (21,7 %), din lotul 4 cu 0,64 U.C/mg (17,3 %). Datele obținute au demonstrat o creștere a nivelului superoxidismutazei mai mare în loturile 2 și 3, care au administrat schemele clasice de tratament în asociere cu regesan. Utilizarea la pacienți numai a famodidinei și a regesanului a demonstrat o influență asupra inducției de SOD mai intensă, decât la bolnavii din lotul 1, care au administrat antisecretor și două antibacteriene, dar fără implimentarea regesanului.

Tabelul 5

Modificarea conținutului de SOD în mucoasa duodenală

SOD, U.C./mg	Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3	Lotul 4
Până la tratament	2,2±0,1	2,8±0,9	2,3 ±0,3	3,69±0,59
După tratament	2,4 ± 0,1 p<0,001	3,35±0,8 p<0,01	2,8±0,3 p<0,001	4,33±0,51 p<0,05

Astfel, leziunile ulceroase și procesul inflamator survin în urma epuizării mecanismelor de protecție, îndreptate spre neutralizarea factorilor agresivi, printre care un rol major îl ocupă speciile reactive ale oxigenului (SRO). Ultimele în prezența procesului inflamator pot fi generate de neutrofilele activate, care produc inițial anionul superoxid, peroxidul de hidrogen și acidul hipocloros. Aceste procese, probabil, sunt precedate de unele mecanisme indirecte de generare a SRO prin lipoperoxidarea membranelor celulelor epitelului mucoasei sub influența radicalilor liberi ce se formează continuu.

După două săptămâni de tratament, în toate loturile s-a determinat o dinamică pozitivă a indicilor cercetați. La pacienții din loturile 2-4 suplimentarea uleiului din semințe de struguri a amplificat efectul pozitiv al combinației respective.

S-a constatat că diminuarea nivelului de DAM în ser și mucoasă și majorarea nivelului de SOD în mucoasă sunt influențate de uleiul din semințe de struguri, în special când se asociază cu schemele clasice de tratament. Studiul a mai demonstrat că datele dinamicii stresului oxidativ nu mult se deosebesc la pacienții din loturile 1 și 4, ambele care au administrat famotidină și regesan, însă primul lot a mai asociat și preparate antimicrobiene.

Putem menționa că farmacoterapia utilizată contribuie la diminuarea stresului oxidativ la bolnavii cu ulcer duodenal. Pornind de la faptul că la pacienții cu ulcer duodenal în ser se constată o majorare a conținutului de DAM (D. Dejica, 2001), rezultatele obținute confirmă efectul benefic al tratamentului antiulceros complex cu antisecretorii, antimicrobiene și gastroprotectoare. Proprietăți regeneratoare și gastroprotectoare posedă regesanul datorită conținutului mărit de tocoferoli, acizi grași nesaturați și proantocianidine -compuși cu acțiune antioxidantă marcată.

Catalaza (CAT) descompune H_2O_2 , acționând fie catalazic ori peroxidazic. Cantitatea mare de CAT din hematii confirmă implicarea ei în procesele de producere crescută de H_2O_2 . Însă pentru descompunerea acestuia sunt necesare mai multe enzime, printre care și catalaza. În condițiile stresului oxidativ în ulcerul duodenal datorită secreției de către *Helicobacter pylori* a cantităților majore de H_2O_2 se dezvoltă, probabil, un deficit de catalază, ceea ce s-a observat în studiul efectuat, deoarece după cura de tratament s-a constatat o diminuare a nivelului CAT în eritrocite la toate loturile de pacienți (tab.6).

Tabelul 6

Conținutul CAT în eritrocite (ME/mg Hb)

Nr.	CAT în eritrocite, ME/mg Hb	Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3	Lotul 4
1.	Până la tratament	406,0±24,1	424,0±39,0	438,0±32,0	438,0±34,0
2.	După tratament	388,0±36,5* P ₁ < 0,02	399,0±29,2* P ₁ < 0,001	411,0±32,0* P ₁ < 0,001	408,3±29,4* P ₁ < 0,05
3.	Până la tratamentul cu stimulare	392,3±9,92	415,0±8,04	434,2±9,59	415,5±25,5
4.	După tratamentul cu stimulare	375,4±9,76 P ₂ < 0,5	394,3±6,17** P ₂ < 0,05	406,8±9,43 P ₂ < 0,1	401,3±22,5 P ₂ < 0,2

*Diferențele indicilor până și după tratament (P₁).

**Diferențele indicilor până și după tratamentul cu stimulare cu aminoflină (P₂).

Studiul inițial al conținutului de catalază în eritrocite la bolnavii cu ulcer duodenal după tratament cu stimularea gastrică cu metilxantine demonstrează că el se micșora comparativ cu cel de până la tratament, dar nu se deosebea semnificativ de cel al pacienților tratați până la stimulare, căci după stimularea cu aminofilină nu prezenta devieri semnificative.

Tabelul 7

Modificarea conținutului de CAT în mucoasa duodenală

CAT, mmol/g	Lotul 1	Lotul 2	Lotul 3	Lotul 4
Până la tratament	23,1±3,8	17,0±3,0	20,0 ±5,9	20,4±5,1
După tratament	19,8 ± 2,9 p<0,001	13,3±5,9 p<0,01	16,0±5,2 p<0,001	18,4±4,4 p<0,5

Datele obținute în studiu confirmă că diminuarea nivelului de DAM în ser este cauzată de componenții uleiului din semințe de struguri, și anume la stimularea secreției gastrice cu aminofilină nu influențează procesele POL nici până, nici după tratament.

Așadar, rezultatele investigațiilor efectuate permit să concluzionăm:

1. Diminuarea nivelului DAM în ser și mucoasă mai intens s-a manifestat la pacienții care au administrat tratament asociat cu regesan.
2. S-a determinat creșterea nivelului de SOD în mucoasă la pacienții care au utilizat uleiul din semințe de struguri.
3. Uleiul din semințe de struguri contribuie la accelerarea epitelizării ulcerelor duodenale, manifestând, în același timp, efect antioxidant datorită conținutului bogat de antioxidanți naturali.
4. Includerea uleiului din semințe de struguri în tratamentul complex al ulcerului duodenal va contribui la înlăturarea încă a unui factor de agresie în patogeneza ulcerului – stresul oxidativ.

Bibliografie selectivă

1. Babiuc C., Dumbrava V.-T., *Medicina internă*, vol II, Chișinău, 2007, p.87-112.
2. Bodrug N., *Ulcer duodenal*, Chișinău, Bussines-Elite, 1999.
3. Dejica D., *Stresul oxidativ în bolile interne*, Cluj-Napoca, 2001, p.341-352.
4. Davies GR, Simmonds NI etc., *Mucosal reactive oxygen metabolite production in duodenal ulcer disease*, in *Gut*, 1992, 33, p.1467-1472.
5. Drake I.M. Mapstone N.P. ș.a., *Reactive oxygen species activity and lipid peroxidation in Helicobacter pylori associated gastritis: Relation to gastric mucosal ascorbic acid concentration and effect of H. Pylori eradication*, in *Gut* 1998, 42, p.768-771.
6. Li W.G., Zhang X.Y., *Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seed* // *Acta Pharmacology. Sin.*, 2001.
7. Владимиров Ю.А., *Свободные радикалы и антиоксиданты*, Вестник Медицинской Академии, №7, 1998, с. 43-51.
8. Pascu O., *Esențialul în gastroenterologie și hepatologie*, Editura Națională București, 2003, p.83-105.
9. Peltic A., Dumbrava V.-T., *Infecția cu Helicobacter pylori*, „Causa mundi”, 2005, p.73-80.
10. Țîbîrnă I., Butorov V., *Peroxidarea lipidică în patogenia ulcerului duodenal H. pylori pozitiv* // *Romanian Journal of Gastroenterology*, 2005, 14; 64.
11. *Биоантиоксиданты и свободнорадикальная патология* /Ред. Воскресенский О.Н., Полтава, №4, 1987, с. 27-28.

Rezumat

Pacienții cu ulcer duodenal, care au suplimentat schemele clasice de tratament cu regesan (uleiul din semințe de struguri), au demonstrat o diminuare mai rapidă a dialdehidei malonice (DAM) în ser și mucoasă și o intensificare a activității sistemului antioxidant, manifestat prin creșterea superoxidismutazei în eritrocite și mucoasă.

Summary

The patients with peptic ulcer, that have received the classic scheme of treatment association the grapes seed oil (regesan), demonstrated more accelerate decreasing of malonic dialdehyde in serum and mucosa, the acceleration of the antioxidative effect manifested through increasing of superoxidismutase in erythrocytes and mucosa.

TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ASOCIATĂ DIABETULUI ZAHARAT TIP 2 CU PREPARATUL LISINOPRIL – LOPRIL (BOSNALIJEK)

Luminița Suveica¹, dr. în biologie, **Ghenadie Curocichin**², dr. în medicină, conf. univ., **Nicolae Ciobanu**³, dr. în medicină., Departamentul Sănătății mun. Chișinău¹, USMF „Nicolae Testemițanu”², IMSP Institutul de Cardiologie³

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă un factor de risc major pentru evenimentele cardiovasculare. În studiile epidemiologice a fost demonstrat că la pacienții diabetici majorarea glucozei sangvine sau elevarea hemoglobinei glicate (HbA_{1c}) corelează cu sporirea riscului cardiovascular [1]. Diabetul zaharat rămâne în continuare o problemă medico-socială majoră din cauza prevalenței mari, tendinței spre majorare a numărului de pacienți afectați, evoluției cronice a maladiei și a ratei înalte de invalidizare a pacienților. La momentul actual în lume sunt înregistrați circa 150 mln. de indivizi cu diabet zaharat. Conform prognozei OMS, în 2025 numărul lor se va dubla, ajungând la 300 mln. Pacienții cu diabetul zaharat de tipul 2 vor constitui 80 – 90% din structura generală de afectați prin diabet zaharat [2].

Hipertensiunea arterială (HTA) și diabetul zaharat reprezintă două patologii strâns legate între ele, care afectează în mod sinergic aceleași organe-țintă: ochii, cordul, rinichii și vasele cerebrale. La pacienții cu DZ, incidența HTA este net mai crescută decât la pacienții fără diabet, atingând un multiplu de 3. Conform datelor OMS, hipertensiunea arterială se depistează la 40-50% din pacienții cu DZ diagnosticat primar. În studiul UKPDS, controlul riguros al tensiunii arteriale a dus la reducerea cu 24 (56%) a tuturor evenimentelor cardiovasculare și microvasculare [3]. Asocierea HTA cu DZ tip 2 și nefropatie atinge o proporție de 71% la pacienții fără albuminurie și 90 % la cei cu microalbuminurie. Totodată, HTA este întâlnită mai frecvent în DZ tip 2 cu obezitate decât în obezitate fără DZ [4]. Datele trialurilor clinice la pacienții cu DZ au evidențiat o creștere continuă a riscului cardiovascular, paralel cu sporirea valorilor TA peste 140/90 mmHg, iar beneficii clinice semnificative s-au obținut prin reducerea valorilor tensionale sub 130/80 mmHg. Studiile efectuate la persoanele diabetice au demonstrat accelerarea progresiei retinopatiei și nefropatiei în situații când TA diastolică depășește 70 mmHg [5]. La pacienții cu infarct miocardic suportat prevalența diabetului zaharat constituie 10%, iar la cei cu insuficiență cardiacă – 20-35% [6]. În cazul patologiei cardiovasculare instalate, prezența diabetului zaharat tip 2 sporește riscul de mortalitate din cauze cardiovasculare [7].

Scopul primar al tratamentului pacienților hipertensivi este reducerea maximă a riscului cardiovascular global. Acest tratament presupune corecția factorilor de risc modificabili, cum ar fi tabagismul, hipercolesterolemia sau diabetul, managementul corect al condițiilor clinice asociate, precum și tratamentul hipertensiunii arteriale propriu-zise [8]. Studiile efectelor terapiei antihipertensive asupra funcției renale la pacienții diabetici au evidențiat reducerea incidenței și a progresiei nefropatiei diabetice paralel cu scăderea valorilor tensiunii arteriale [9,10,11,12]. S-a demonstrat că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sunt eficienți în reducerea albuminuriei și în prevenirea evoluției insuficienței renale cronice spre stadiul terminal, independent de efectul antihipertensiv [13]. La ora actuală există date privind reducerea morbidității și a mortalității cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat tip 2 tratați cu IECA, β-blocante, blocați ai canalelor de calciu (BCC) și tiazide, efectele clinice imediate ale preparatelor din grupele numite fiind diferite [14].

Scopul studiului. Evaluarea efectelor preparatului Lisinopril (Lopril) asupra valorilor tensionale, controlului glicemic, funcției renale, microalbuminuriei și hipertrofiei ventriculului stâng la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat tip 2. Evaluarea dinamicii tensiunii arteriale, nivelului glicemiei, funcției renale și hipertrofiei ventriculului stâng la administrarea preparatului Lopril în doza de 10 mg/zi pacienților hipertensivi cu diabet zaharat tip 2, aflați la terapie obișnuită antihiperglicemică.

Materiale și metode. Studiu randomizat, placebo controlat, dublu orb. Studiul a fost efectuat pe un lot de 40 de pacienți hipertensivi cu diabet zaharat tip 2 insulinoindependent (20 de femei și 20 de bărbați).

Criteriile de includere în studiu. În studiu au fost incluși pacienții hipertensivi cu gradele I și II de hipertensiune arterială (ESH) [15] și diabet zaharat de tipul 2, insulino-independent asociat. Pentru participarea la studiu pacienții au fost informați și și-au dat acordul.

Criteriile de excludere din studiu. Din studiu au fost excluși pacienții cu diabet zaharat tip 1 insulino-independent, diabet zaharat tip 2 insulino-necesar, diabet zaharat decompensat, infarct miocardic suportat în decursul ultimului an, hipertensiune arterială rezistentă la tripla terapie (IECA+BCC+diuretic sau β -blocant). Refuzul pacientului de a participa la studiu la fel a fost considerat drept criteriu de excludere.

Pacienții au fost randomizați în două grupuri a câte 20 de pacienți în fiecare grup. Caracteristica clinică a lotului de studiu și a celui martor după randomizare este prezentată în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Caracteristica grupelor de pacienți studiate

<i>Caracteristica</i>	<i>Lotul de studiu (n = 20) (Lopril, 10 mg/zi)</i>	<i>Lotul martor (n = 20) (Placebo)</i>
Vârsta (ani)	62,45 ± 8,15	63,65 ± 10,21
Bărbați	10	10
Femei	10	10
TAs*	155,50 ± 16,05 mm Hg	163,25 ± 18,52 mm Hg
TAd**	91,00 ± 6,19 mm Hg	93,75 ± 8,09 mm Hg
Glucosa sangvină	8,92 ± 1,68 mmol/l	9,10 ± 1,69 mmol/l
Creatinina serică	76,12 ± 6,57 mkmol/l	77,24 ± 8,00 mkmol/l
Microalbuminuria	74,49 ± 43,58 mg/l	77,3 ± 74,57 mg/l

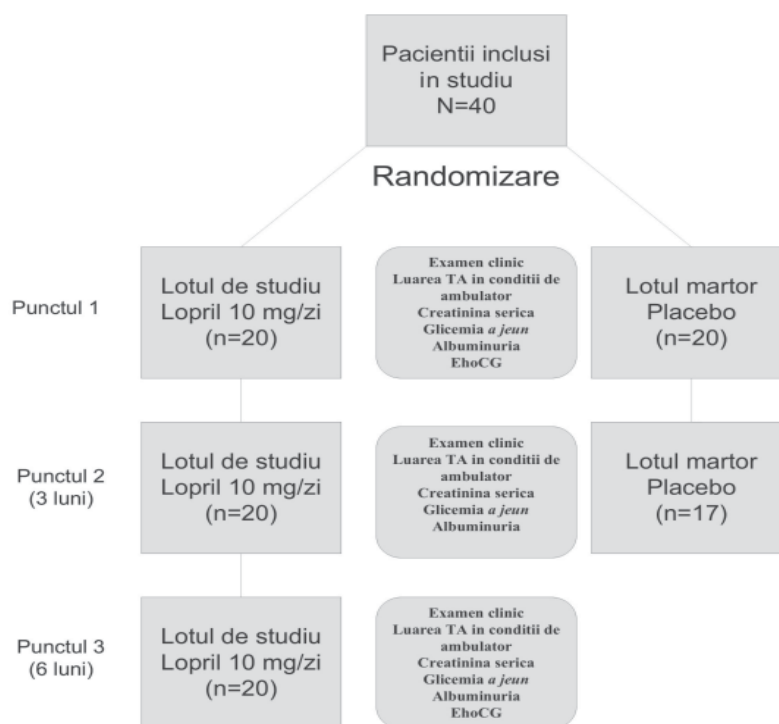
*TAs – tensiunea arterială sistolică.

**TAd – tensiunea arterială diastolică.

Vârsta medie a pacienților din lotul de studiu a constituit 62,45±8,15 ani, iar în lotul martor – 63,65 ± 10,21 ani. Valorile tensionale medii la începutul studiului au alcătuit: TAs 155,50 ± 16,05 mm Hg în lotul de studiu și 163,25 ± 18,52 mm Hg în lotul martor; TAd 91,00 ± 6,19 mm Hg în lotul de studiu și 93,75 ± 8,09 mm Hg în lotul martor. Valorile glicemiei determinate 3 zile consecutiv *a jeun* au constituit 8,92 ± 1,68 mmol/l în lotul de studiu și 9,10 ± 1,69 mmol/l în lotul martor. Valorile creatininei serice în lotul de studiu și în lotul martor au fost 76,12 ± 6,57 mkmol/l și, respectiv, 77,24 ± 8,00 mkmol/l. Parametrii microalbuminuriei evaluate la începutul studiului au alcătuit în lotul de studiu și în cel martor, respectiv, 74,49 ± 43,58 mg/l și 77,3 ± 74,57 mg/l. Din tabel reiese că loturile de studiu și martor nu aveau diferențe semnificative în parametrii clinici la inițierea studiului.

Luarea tensiunii arteriale s-a efectuat în condiții de ambulator (media a 2 – 3 măsurări, în condiții standard); determinarea creatininei serice și a glicemiei *a jeun* a fost efectuată în laboratorul biochimic acreditat, iar microalbuminuria s-a apreciat prin metoda ELISA, aparatul „Stat Fax” (Laboratorul biochimic al secției de hemodializă și transplant renal al SCR). Rezultatele au fost verificate în laboratorul centralizat de referință al Institutului Farmacologic din Bergamo, Italia. Examinarea EcoCG s-a înfăptuit cu aparatul Siemens Sonline Versa Plus (secția Diagnostic funcțional a Institutului de Cardiologie din R.M.).

Pacienții din primul lot au primit preparatul Lopril (10 mg/zi), iar bolnavilor din cel de-al doilea lot li s-a administrat placebo, obținut de la producătorul Vermodje, Republica Moldova. Înainte de inițierea tratamentului toți pacienții (n = 40) au fost examinați cu aplicarea metodelor menționate (punctul 1). Punctul 2 de evaluare a parametrilor de interes (cu excepția ECO-CG) s-a realizat la un interval de 3 luni de la inițierea studiului. Punctul 3 de examinare s-a efectuat în grupul de studiu (n = 20) la un interval de 6 luni de la inițierea tratamentului cu Lopril în dozele indicate. Design-ul studiului este prezentat în *schema 1*.



Schema 1. Designul studiului

Rezultate. Valorile tensionale sistolice (TAs) la pacienții după 3 luni de administrare a preparatului s-au redus de la $155,50 \pm 16,05$ mm Hg (P1) până la $130,50 \pm 10,99$ mm Hg (P2), în medie cu 25,00 mm Hg (95%; CI 19,02 și 30,98). La pacienții lotului placebo aceste valori, practic, nu s-au modificat și au constituit $163,25 \pm 18,52$ mm Hg (P1) și, respectiv, $159,41 \pm 21,23$ mm Hg (P2), în medie 2,65 mm Hg (95%; CI – 8,11 și 13,41). Dinamica valorilor tensionale sistolice este prezentată în *figura 1*. Gradul de diminuare a TAs a fost mai pronunțat după 6 luni de administrare a preparatului $127,22 \pm 7,52$ mm Hg (P3). Reducerea medie – 28,33 mm Hg (95%; CI 21,67 și 34,99).

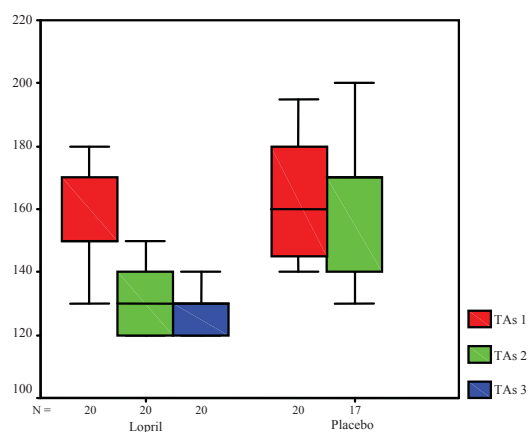


Figura 1. Dinamica valorilor tensionale sistolice în grupele pacienților cărora li s-a administrat Lopril (10 mg/zi) și placebo

Valorile tensionale diastolice (TAd) la 3 luni de administrare a preparatului s-au redus de la $91,00 \pm 6,19$ mm Hg (P1) până la $84,25 \pm 4,94$ mm Hg (P2), în medie cu 6,75 mm Hg (95%; CI 3,69 și 9,81). La pacienții lotului placebo aceste valori, practic, nu s-au modificat și au constituit $93,75 \pm 8,09$ mm Hg (P1) și, respectiv, $93,53 \pm 8,43$ mm Hg (P2), modificarea în medie alcătuind 0,29 mm Hg (95%; CI 3,82 și 4,41) (*fig. 2*). Gradul de diminuare a TAd a fost mai pronunțat după 6 luni de administrare a preparatului, constituind $82,22 \pm 4,29$ mm Hg (P3), diminuarea alcătuind în medie 8,89 mm Hg (95%; CI 5,22 și 12,56).

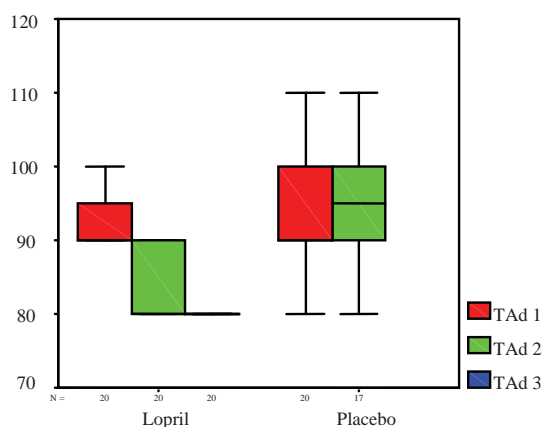


Figura 2. Dinamica valorilor tensionale diastolice în grupele pacienților cărora li s-a administrat Lopril (10 mg/zi) și placebo

Valorile creatininei serice după 3 luni de administrare a preparatului s-au redus de la $76,12 \pm 6,57$ mkmol/l (P1) până la $74,04 \pm 6,59$ mkmol/l (P2), în medie cu $0,91$ mkmol/l. Efectul invers s-a constatat în lotul pacienților cărora li s-a administrat placebo $77,24 \pm 8,00$ mkmol/l (P1) și $81,89 \pm 9,69$ mkmol/l. La 6 luni de administrare a preparatului a fost înregistrată reducerea mai evidentă a concentrației creatininei serice (P3) $72,53 \pm 5,86$ mkmol/l, în medie cu $3,33$ mkmol/l (95%; CI 1,99 și 4,68). Dinamica concentrației creatininei serice este prezentată în figura 3.

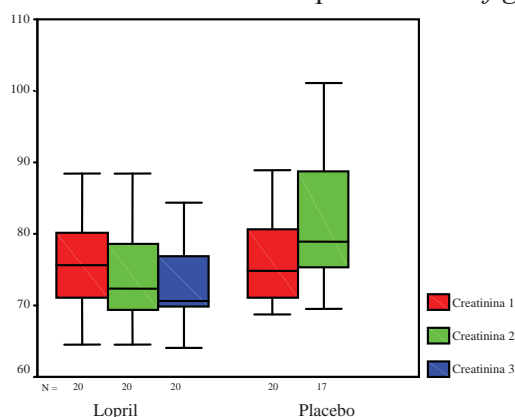


Figura 3. Dinamica concentrației creatininei serice la administrarea preparatului

Lopril (10 mg/zi) și placebo.

Gradul de microalbuminurie în grupul pacienților care au primit Lopril 10 mg/zi s-a diminuat de la $74,49 \pm 43,58$ mg/l (P1) până la $17,95 \pm 15,00$ mg/l (P3), diferența medie constituind $72,09$ mg/l (95%; CI 41,30 și 102,90) (fig. 4).

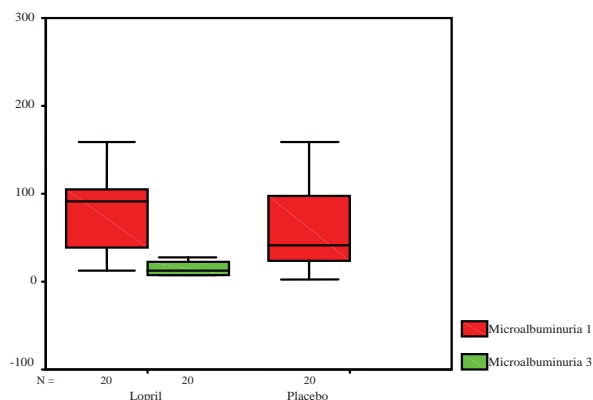


Figura 4. Dinamica microalbuminuriei la administrarea preparatului Lopril (10 mg/zi) și placebo

Evaluarea semnelor ecografice de hipertrofie ventriculară stângă a relevat următoarele schimbări. După 6 luni de administrare a preparatului Lopril în doza de 10 mg/zi grosimea septului interventricular (SIV) s-a redus de la $12,4 \pm 1,05$ mm (P1) până la $11,72 \pm 0,83$ mm (P3), în medie cu 0,72 mm (95%; CI 0,49 și 0,95) (fig. 5), iar grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS) s-a micșorat de la $12,4 \pm 1,05$ mm (P1) până la $11,72 \pm 0,83$ mm (P3), la fel în medie cu 0,72 mm (95%; CI 0,49 și 0,95) (fig. 6).

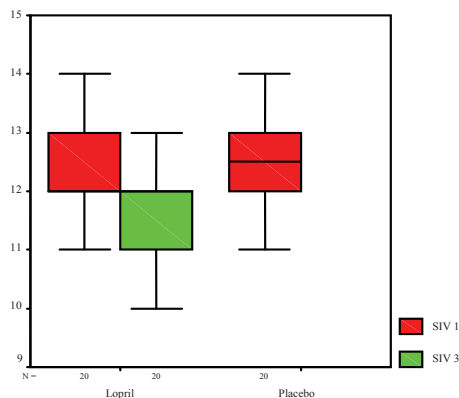


Figura 5. Dinamica grosimii septului interventricular la administrarea preparatului Lopril (10 mg/zi)

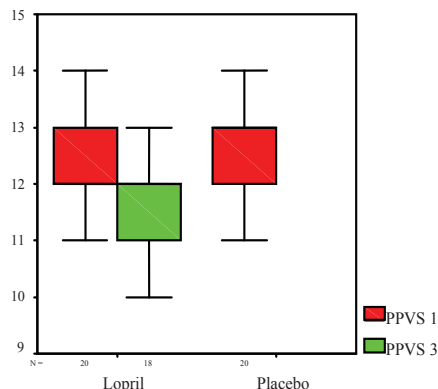


Figura 6. Dinamica grosimii peretelui posterior al ventriculului stâng la administrarea preparatului Lopril (10 mg/zi).

Concentrația glucozei sangvine la administrarea preparatului s-a micșorat puțin, de la $8,92 \pm 1,68$ mmol/l (P1) până la $8,33 \pm 1,51$ mmol/l (P2), iar în grupul placebo valorile glicemiei în P1 și P2 au constituit $9,10 \pm 1,69$ mmol/l și, respectiv, $8,99 \pm 1,39$ mmol/l. De remarcat faptul că concentrația glucozei sangvine în grupul pacienților cărora li s-a administrat Lopril (10 mg/zi) pe parcursul a 6 luni s-a redus semnificativ și a alcătuit $7,96 \pm 1,26$ mmol/l, în medie cu 1,06 mmol/l (95%; CI 0,44 și 1,67).

Discuții. Scopul principal al tratamentului pacienților cu HTA asociată cu DZ este diminuarea acțiunii factorilor de risc existenți și a gradului de afectare a organelor-țintă. Rezultatele obținute în studiul nostru demonstrează că administrarea preparatului Lopril în doza zilnică de 10 mg/zi timp de 6 luni reduce valorile tensionale sistolice și diastolice, gradul de hipertrofie ventriculară stângă, gradul de microalbuminurie, ultima fiind considerată drept factor independent de risc în HTA și DZ. J. Redon et al. au demonstrat că factorii principali care contribuie la apariția microalbuminuriei la pacienții cu HTA esențială netratați anterior sunt valorile inițiale ale microalbuminuriei și gradul de majorare a valorilor tensionale sistolice, precum și al glicemiei [16].

Mecanismele renoprotective ale blocadei sistemului RAAS în nefropatia diabetică includ scăderea presiunii de filtrare prin relaxarea arteriolelor glomerulare aferente, precum și diminuarea acțiunii factorului chemoattractant monocitar de tipul 1 și, prin urmare, preven progresarea fibrozei tubulointerstițiale renale [17]. Lista studiilor asupra efectelor IECA la pacienții hipertensivi cu DZ efectuate în ultimii 10 ani este prezentată în *tab. 2*. Studiul CALM II a demonstrat lipsa diferenței semnificative dintre efectele antihipertensive obținute la administrarea Lisinoprilului în doza de 40 mg/zi și Lisinoprilului în doza de 20 mg/zi în combinație cu Candesartanul în doza de 16 mg/zi [18], însă alte studii demonstrează că la pacienții cu nefropatie diabetică blocada dublă a sistemului RAAS prin aplicarea combinată a IECA și a blocanților receptorilor angiotensinei (BRA) produce un efect renoprotectiv mai semnificativ decât monoterapia cu IECA în doze maxime, independent de schimbările valorilor tensionale [19]. În studiul dublu orb cu grupe paralele, M. Krimholtz et al. au demonstrat că diminuarea gradului de albuminurie și a valorilor tensionale la pacienții hipertensivi cu DZ asociat tratați cu doze maxime de Lisinopril este similară, indiferent de preparatul adăugat suplimentar la tratament, Amlodipina (10 mg/zi) sau Candesartanul (16 mg/zi) [20].

Este cunoscut faptul că o parte considerabilă din pacienții cardiovasculari au rezistența sporită la insulină și sunt predispuși la diabetul zaharat de tipul II. Metaanaliza trialurilor randomizate controlate efectuată de A. Scheen a demonstrat că blocada sistemului RAAS previne apariția diabetului zaharat la pacienții cu HTA sau cu insuficiență circulatorie congestivă și poate contribui la ameliora-

rea toleranței alterate la carbohidrați [21]. Mecanismul acestui efect trebuie explorat. În studiul nostru a fost obținută reducerea modestă a nivelului glicemiei la administrarea Loprilului în doza zilnică de 10 mg, mai evidentă la 6 luni de administrare. Rezultatul obținut poate fi explicat atât prin efectul blocadei sistemului RAAS de către preparat, cât și prin faptul că administrarea preparatului a avut drept consecință majorarea frecvenței vizitelor la medicul de familie, care a produs efectul de „disciplinare” a pacienților în privința respectării măsurilor nemedicamentoase și a celor medicamentoase de autocontrol al diabetului.

Tabelul 2

**Studiile care au evaluat efectele tratamentului cu IECA
la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat**

<i>Studiul</i>	<i>Populația cu DZ (%)</i>	<i>Comparație</i>	<i>Durata (ani)</i>	<i>Efectele asupra TA</i>	<i>Rezultate principale</i>
UKPDS, 1998 (80)	1 148 (100)	Valoarea-țintă TA= 144/82 vs 154/87 mmHg Captopril vs. Atenolol	9	Reducere similară a TA cu ambele medicamente	Tratamentul cu Captopril nu a fost superior celui cu Atenolol la grupul cu valoarea-țintă a TA de 144/82 mmHg, reducerea riscului pentru evenimente legate direct de DZ cu 24%, pentru deces cu 32% și pentru IMA cu 21%
ABCD, 1998 (32)	470 (100)	Enalapril vs Nisoldipină	5	Reducere similară a TA cu ambele medicamente	Incidența IMA: 25 de cazuri în grupul tratat cu Nisoldipină vs 5 cazuri în cel tratat cu Enalapril
FACET, 1998 (75)	380 (100)	Fosinopril vs Amlodipină	3	TAS semnificativ mai crescută pentru Fosinopril	Tratamentul cu Fosinopril a avut beneficii superioare, a produs reducerea riscului de evenimente cardiovasculare majore cu 51%
CAPP, 1999 (41)	572 (5,2)	Captopril vs betablocant sau diuretic	6	TA inițială mai mare la grupul tratat cu Captopril, reducere similară a TA	Tratamentul cu Captopril a avut beneficii superioare la diabetici, a produs reducerea riscului pentru IMA cu 65% și pentru evenimente cardiovasculare cu 33%
HOPE, 2000 (84)	3578 (38,5)	Ramipril vs placebo	4,5	La grupul tratat cu Ramipril TA a fost mai mică cu 2,4 mmHg vs grupul placebo	Tratamentul cu Ramipril a avut beneficii superioare, a produs reducerea riscului pentru evenimente cardiovasculare majore cu 25%, pentru IMA cu 22%, pentru accident cerebrovascular cu 33%, pentru nefropatie clinic manifestă cu 24%, a mortalității totale cu 16%
ALLHAT, 2002 (3)	12.063 (36)	Clortalidonă vs Lisinopril vs Amlodipină	4,9	TAs semnificativ mai crescută la grupurile tratate cu Amlodipină și Lisinopril	Reducere similară a riscului pentru IMA nefatal, a deceselor de cauză coronariană și a mortalității totale. Incidența insuficienței cardiace congestive mai crescută la grupurile tratate cu Lisinopril și Amlodipină. Risc crescut, cu semnificație marginală, pentru evenimente cardiovasculare pentru Lisinopril vs diuretic

Concluzii

Administrarea preparatului Lopril în doza de 10 mg/zi duce la micșorarea valorilor tensionale sistolice și diastolice, are efect pozitiv asupra funcției renale, ce se manifestă prin tendința de micșorare a concentrației creatininei serice și prin reducere marcată a microalbuminuriei la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tipul 2 asociat. Aplicarea preparatului Lopril (10 mg/zi) timp de 6 luni în tratamentul pacienților hipertensivi cu DZ tip 2 reduce gradul de hipertrofie ventriculară stângă.

Bibliografie selectivă

1. Stratton I.M., Adler A.I., Nell H.A. et al., *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study* // *BMJ* 2000; 321: 405-12.
2. Аметов А.С., *Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали* // *Проблемы эндокринологии*, 2002, Е.48, N3: стр. 31-37.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38* // *BMJ* 1998; 317: 703 – 713.
4. Hypertension in Diabetes Study (HDS). I. *Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications* // *J Hypertens* 1993; 11: 309-317.
5. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients* // *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
6. Pedersen O. D., Bagger H., Keller N., Marchant B., Køber L., Torp-Pedersen C., *Efficacy of Dofetilide in the Treatment of Atrial Fibrillation-Flutter in Patients With Reduced Left Ventricular Function. Danish Investigation of Arrhythmia and Mortality On Dofetilide (DIAMOND) studies* // *Circulation*. 2001; 104: 292.
7. Bartnic M., Malmberg K., Ryden L., *Managing heart disease. Diabetes and the heart: compromised myocardial function – a common challenge* // *European Heart Journal Supplements*, 2003 (5), B33-B41.
8. Zanchetti A., Hansson L., Menard J. et al., *Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study for the HOT Study Group* // *J Hypertens*, 2001; 19: 819-825.
9. Arauz-Pacheco C., Parrott M.A., Raskin P., *The treatment of hypertension in adult patient with diabetes* // *Diabetes Care*, 2002; 25: 134-147.
10. Barnett A.H., *Adopting more aggressive strategies for the management of renal disease in type 2 diabetes* // *Pract Diab Int*, 2003; 20: 186-190.
11. Kalantarnia K.M., Siragy H.M., *The choice of antihypertensive drugs in patients with diabetes: Angiotensin II and Beyond* // *Curr Diab Rep*, 2002; 2: 423-430.
12. Kirpichnikov D.R., Sowers J.R., *Role of ACE inhibitors in treating hypertensive diabetic patients* // *Curr Diab Rep*, 2002; 2: 251-257.
13. Toto R.D., *Appropriate drug therapy for improving outcomes in diabetic nephropathy* // *Curr Diab Rep*, 2002; 2: 545-552.
14. American Diabetes Association, *Standards of medical care for patients with diabetes* // *Diabetes Care*, 2002; 25 (Suppl 1): S33-S49.
15. *European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension* // *J Hypertension*, 2003; 21: 1011-1053.
16. Redon J., Rovira E., Miralles A., Julve R., Pascual J. M., *Factors Related to the Occurrence of Microalbuminuria During Antihypertensive Treatment in Essential Hypertension* // *Hypertension*, 2002; 39: 794-798.
17. Amann B., Tinzmann R., Angelkort B., *ACE Inhibitors Improve Diabetic Nephropathy Through Suppression of Renal MCP-1* // *Diabetes Care*, 2003; 26: 2421-2425.
18. Andersen N. H., Poulsen P. L., Knudsen S. T., Poulsen S. H., Eiskjær H., Hansen K. W., Helleberg K., Mogensen C. E., *Long-Term Dual Blockade With Candesartan and Lisinopril in Hypertensive Patients With Diabetes. The CALM II study* // *Diabetes Care*, 2005; 28: 273-277.
19. Rossing K., Jacobsen P., Pietraszek L., Parving H.-H., *Renoprotective Effects of Adding Angiotensin II Receptor Blocker to Maximal Recommended Doses of ACE Inhibitor in Diabetic Nephropathy. A randomized double-blind crossover trial* // *Diabetes Care*, 2003; 26: 2268-2274.
20. Krimholtz M. J., Karalliedde J., Thomas S., Bilous R., Viberti G., *Targeting Albumin Excretion Rate in the Treatment of the Hypertensive Diabetic Patient with Renal Disease* // *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: S42–S47.
21. Scheen A. J., *Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part I. A meta-analysis of randomised clinical trials* // *Diabetes Metab*, 2004; 30, 487-496.

Rezumat

Tratamentul pacienților hipertensivi în asociere cu diabetul zaharat prezintă o problemă complexă de prevenire a deteriorării funcției multiplelor organe-țintă. În studiul randomizat dublu orb placebo controlat (n =40) cu durată de 6 luni au fost studiate efectele preparatului Lisinopril (Lopril, Bosnalijek) în doză zilnică

de 10 mg asupra tensiunii arteriale, funcției renale, microalbuminuriei și hipertrofiei ventriculare stângi la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2. La pacienții din lotul de studiu (n=20) în comparație cu cei din lotul placebo (n=20) s-a constatat reducerea valorilor tensionale sistolice, diastolice, concentrației creatininei serice, microalbuminuriei, gradului de hipertrofie a ventriculului stâng: a septului interventricular și a peretelui posterior al ventriculului stâng. Datele obținute permit a trage concluzia că tratamentul cu Lisinopril (10 mg/zi) al pacienților hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 pe lângă efectul antihipertensiv reduce manifestările afectării funcției renale și diminuează gradul de hipertrofie ventriculară stângă.

Summary

Treatment of hypertensive patients in association with diabetes is a complex problem in pursuing prevention of deterioration of multiple target organs function. In 6 months long randomized double blind placebo-controlled study (n=40) effects of Lisinopril (Lopril, Bosnalijek) in a daily dose of 10 mg on blood pressure, renal function, microalbuminuria, and left ventricular hypertrophy were evaluated in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. In patients of the study group (n=20) compared to placebo (n=20) decrease in systolic, diastolic blood pressure values, serum creatinine concentrations, microalbuminuria, and degree of left ventricular hypertrophy: interventricular septum and left ventricular posterior wall were observed. Obtained data permit making the conclusion that treatment with Lisinopril (10 mg/day) reduces manifestations of renal function injury and decreases left ventricular hypertrophy along with antihypertensive effect in hypertensive patients with type 2 diabetes.

MALFORMAȚIA LUXANTĂ A ȘOLDULUI LA COPIL

Petru Moroz, dr.h. în medicină, prof. univ., **Argentina Sandrosean**, dr. în medicină, conf. univ., **Iurie Sandrosean**, dr. în medicină, USMF „Nicolae Testemițanu”

Malformația luxantă a șoldului este o afecțiune care cuprinde un spectru larg de anomalii - de la simpla instabilitate cu laxitate capsulo-ligamentară până la deplasarea capului femural în afara cavității cotiloide insuficient dezvoltate. Termenul de displazie presupune o dezvoltare anormală, ducând la defecte ale capsulei, extremității proximale a femurului și cotilului. Acest termen scoate în evidență natura dinamică a alterării componentelor osteocartilaginoase în creștere și răspunsul lor la acțiunea forțelor biomecanice anormale. Odată cu restabilirea relațiilor articulare normale între capul femural și cotil modificările anatomice sunt reversibile în timp prin creștere.

Malformația luxantă survine la un copil normal din celelalte puncte de vedere, pentru prima dată acest termen fiind introdus de Lance. Denumirea cea mai larg folosită în prezent este de „displazie de șold”, introdusă în 1989 de Klisic. Displazia înseamnă anomalia de dezvoltare și cuprinde un spectru larg al problemelor șoldului. Ea include displazia de cotil (anteversiune exagerată și oblicitate crescută a plafonului cotiloidian) și displazia femurală proximală (antetorsiune exagerată, valgus al colului și hipotrofie a capului cartilagos).

Displazia de dezvoltare a șoldului are o frecvență de 2%-5% cu tendință spre creștere. Patologia dată este absentă sau cazuistică în unele țări din Africa, Asia, America de Sud, fiind foarte frecvent întâlnită în Europa: Franța, Italia, Germania etc.

Conform datelor lui D. Antonescu și coaut., în România gradul III al displaziei de dezvoltare a șoldului constituie 3% în cadrul patologiei date.

Cercetările noastre au permis aprecierea luxației de șold în peste 16% de displazii ale șoldului. Sexul feminin este afectat cu preponderență, șoldul stâng fiind mai des interesat decât cel drept. Atunci când localizarea este bilaterală, șoldul stâng prezintă leziunile cele mai avansate. Afecțiunea este mai frecventă la primul nou-născut și la copiii născuți în prezentație pelvină.

În literatura de specialitate patologia se apreciază în felul următor:

- Gradul I – displazie ușoară, șold subluxabil, preluxație.
- Gradul II – displazie moderată, șold luxabil, sublaxație.
- Gradul III – displazie exagerată, șold luxat, luxație.

Materiale și metode. Tratamentului conservator au fost supuși peste 1500 de copii. Pe parcursul a peste 40 ani am efectuat tratamentul chirurgical la 418 copii cu vârsta cuprinsă între 11 luni și 14 ani. Luxații congenitale au fost apreciate la 287 de copii, subluxații la 107, preluxații la 24 de copii. Patologia unilaterală a fost constatată la 62%, iar cea unilaterală la 38%.

Schema studiului a inclus: examinarea clinică, examenul radiologic, cercetări biochimice, investigații imunologice și imunogenetice.

Rezultate și discuții. Pentru patologia congenitală a articulației șoldului la copil sunt descrise multe semne clinice, cu ajutorul cărora se poate aprecia prezența displaziei de șold. Factorii de risc: factori genetici, anomalie uterină, prezentație pelviană, malformații asociate ș.a. Diagnosticul displaziei de șold necesită apreciere în maternitate. Nou-născutul trebuie să fie examinat de obstetrician, neonatolog, ortoped, chirurg și neurolog.

Unul dintre cele mai simple și elementare semne de apreciere este asimetria pliurilor pe partea medială a coapsei (semnul Bade) - pliurile adductorilor, inghinală și suprapatelară. La copiii sănătoși aceste pliuri sunt simetrice, la unul și același nivel, de lungime și adâncime egale. Semnul de limitare a abducției în articulația șoldului (semnul Ioachimstahl) în majoritatea cazurilor poate fi unicul semn pozitiv în displazia de șold. Rotația externă a membrului inferior (semnul Lance) este un indice îndeosebi semnificativ la patologie unilaterală, care deseori atrage atenția părinților. Semnul cardinal în aprecierea luxației șoldului este semnul de pocnitură, de reducere și luxație (semnul Putti – Ortolani – Marx-Von Rosen – Gerdy – Hilgenreiner). Testul Tomas obiectivează dispariția contracturii fiziologice în flexie a șoldului și genunchiului în caz de șold luxat. Semnul Ombredanne (este numit și semnul Betman, Galeazzi) vizualizează scurtimea de femur după nivelul genunchilor din poziția de flexie a șoldurilor și genunchilor. Testul Barlow este un test de provocare a luxației, se efectuează împingerea cu degetele a femurului proximal spre lateral, totodată, apăsând cu palma pe genunchi pentru a împinge capul femural spre posterior. În acest moment se produce clicul de ieșire a capului femural din cotil. Testul Palmen este, la fel, un test de provocare a luxației. Se efectuează mișcare de rotație internă concomitent cu împingerea spre posterior, coapsa fiind în adducție. Semnul Gourdon – rotația internă a coapsei este mai amplă comparativ cu norma. Semnul Nove-Josserand, Ettore – adducție exagerată. Semnul Savariaud – scurtime exagerată a membrului pelvin luxat la trecerea din poziția orizontală în cea șezândă. Semnul Ciaklin – proeminența zonei trohanterului se determină prin traversarea ambelor palme pe părțile laterale ale corpului spre distal până la regiunea medie a coapsei. Semnul Lange – absența capului femural în triunghiul Scarp. Multe semne clinice sunt evidente la copii la debutul mersului, dar diagnosticul clinic este necesar în primele zile după naștere.

Cercetările imagistice efectuate: ultrasonografia și radiografia șoldului. Simptomatologie radiologică. Majoritatea autorilor recomandă de efectuat radiografia șoldului la vârsta de 3-4 luni, indiferent de calitatea tratamentului funcțional și de prezentarea semnelor clinice. Radiografic sunt apreciate: triada Putti, cadranele Ombredanne, schema Hilgenreiner, unghiul acetabular (care nu trebuie în normă să depășească 20°). În articulația displastică de șold la copii, după debutul mersului, sunt apreciate: arcul Shenton, unghiul Wiberg, unghiul cefalo-cervico-diafizar, antetorsia, anteversia.

Au fost efectuate determinări a 20 de indici biochimici la 59 de pacienți. În practica clinică determinarea fosfatazei alcaline totale - FAT în serul sanguin este un indice al formării osului cel mai frecvent folosit. La pacienții noștri a fost determinată FAT și derivatele - fosfataza alcalină termolabilă de natură osoasă FATL și fosfataza acidă tartratrezistentă de natură osoasă - FATR. Toți trei indici au depășit norma de 2 ori. În 75 % de cazuri probele biochimice la copiii cu malformația luxantă a șoldului depășesc de 2-3 ori norma.

Investigațiile imunologice au fost efectuate la 12 pacienți. Statutul imun al pacienților se caracterizează prin schimbări importante atât celulare, cât și umorale, care se apreciază prin insuficiență T-celulară cu dereglarea bilanțului subpopulației imunoregulatorii după tipul de imunosupresie, hiperimunoglobulinemie a clasei A, prin micșorarea reactivității nespecifice.

Investigațiile imunogenetice ale sistemului HLA au fost efectuate la 14 pacienți. Scopul cercetării legăturilor asociative dintre antigenii sistemului HLA și predispunerea la patologie constă în determinarea grupei și a factorilor de risc de bază ai mediului înconjurător pentru organizarea măsurilor de diagnostic timpuriu și profilaxie a unui spectru larg de maladii. De subliniat faptul că legături

asociative pronunțat și mediu exprimate se determină rar. Majoritatea corelațiilor asociative sunt slab exprimate. Cu toate acestea anume ele se determină, practic, la toate procesele patologice. Așadar, asociațiile pronunțat și moderat exprimate pot fi folosite pentru prognosticul unui număr mic de maladii, iar asociațiile slab exprimate sunt efective pentru determinarea gradului de risc al apariției tuturor maladiilor posibile la fiecare individ. La pacienții examinați se stabilește o predispunere la afectare de sistem a țesutului conjunctiv și afecțiuni renale.

Principiile de tratament

Tratamentul profilactic este necesar fiecărui nou-născut și constă în înfășutul pe larg, în poziție de abducție a membrelor inferioare și în gimnastica medicală cu mișcări de abducție și rotații la șold. Tratamentul ortopedic la copiii cu malformația luxantă a șoldului, cu vârsta cuprinsă între 0-6 luni, este conservator, funcțional, ambulator. Acest tratament include aplicarea aparatelor de abducție (perna Freik, hamul Pavlik, atela Von Rosen, Vilenski, Volkov, Shneiderov etc., atela de abducție de lemn). După vârsta de 6 luni, în caz de diagnostic tardiv, tratamentul conservator se inițiază în staționar prin tracție cutanată după Somerville pe o durată de 10-18 zile. La copii nu se recomandă reducerea forțată a luxației, în lipsa tracției cutanate preventive. După tracțiunea lentă, urmează reducerea luxației și menținerea în atele funcționale sau aparat gipsat pe o durată de 4-6 săptămâni, urmată de tratamentul funcțional cu metoda Gojițkaia și Lange. Ultima este cea mai efectivă pentru a menține adecvat centrarea capului femurului în cotilă. Cu cât diagnosticul este mai precoce și tratamentul este instituit mai devreme, cu atât perioada tratamentului va fi mai scurtă.

Ramsey afirmă că:

1. Dacă diagnosticul este stabilit până la vârsta de o lună, perioada medie de tratament va fi de 3-4 luni.
2. Dacă diagnosticul va fi stabilit între 1-3 luni de viață, perioada medie de tratament va fi de 7 luni.
3. Dacă diagnosticul va fi stabilit între 3-6 luni de viață, perioada medie a tratamentului va fi de 9-10 luni.

Tratamentul chirurgical este dificil, fiind indicat în caz de malformație luxantă de șold netratată, luxație teratogenă, artrogripoză, de tratament conservator insuficient și neefectiv, de dereglări biomecanice ale șoldului. Corecția chirurgicală se recomandă la copii după vârsta de 1 an.

Tehnica chirurgicală include incizia după Movșovici, secțiunea mușchului tensor fascia lata, dezinsertia mușchilor fesieri de la trohanterul mare, capsulotomia longitudinală până la zona centrală supraacetabulară și dezvoltarea subperiostală a acestei zone. Revizia articulației, înlăturarea țesuturilor conjunctive din cotil se efectuează după osteotomia subtrohanteraină transversală. Aprecierea corectă a anatomiei patologice a articulației permite a determina corect ansamblul necesar de reconstrucție a cotilului și porțiunii proximale a femurului. Plastia supraacetabulară este efectuată prin metoda Pemberton sau Dega, înlocuind defectul care se formează cu ajutorul alogrefonului cortical cuneiform, conservat. Capsuloplastia este modificată în așa fel, ca părțile superioară anterioară și posterioară să fie izolate de cea inferioară, aceasta din urmă trebuie rezectată pentru a fi eliberat cotilul. Corecția unghiului col-diafiză și a antetorsiei (după necesitate – scurtare de femur) se face în locul osteotomiei subtrohanteriene, apreciind axa coapsei, poziția capului femurului și poziția cotilului. Fixarea fragmentelor osteotomiate ale femurului o efectuăm centromedular cu tijă metalică scurtă și broșe încrucișate. După o imobilizare de 4-6 săptămâni, urmează perioada de reabilitare.

Rezultatele la distanță au fost apreciate după metoda Volkov și coaut. și în patologie unilaterală, determinate grupele: a doua – 61 de cazuri, a treia – 98, a patra – 15. În patologia bilaterală repartizarea rezultatelor la distanță a fost următoarea: grupa a doua: – 119 cazuri, grupa a treia – 46, a patra – 17, a cincea – 1. În patologia bilaterală la copii există diverse aprecieri ale rezultatelor cu puncte pozitive pe o parte și satisfăcător sau insuficient pe partea opusă.

Experiența acumulată pe o perioadă îndelungată în tratamentul chirurgical al malformației luxante a șoldului permite să constatăm că pentru obținerea rezultatelor bune este necesar ca intervenția să fie efectuată până la vârsta de 3 ani, cu folosirea unei tehnici chirurgicale perfecte și a metodei anatomofiziologice pentru restabilirea biomecanicii articulației. Se impune respectarea strictă a regimului de recuperare pe toată perioada de creștere a copilului.

Copiii cu malformația luxantă a șoldului necesită tratament de recuperare complex staționar, ambulator, sanatorial, cu intervale de 3-4 luni pe toată perioada de creștere, cu excluderea efortului fizic static. Copiii necesită control riguros pe toată perioada de creștere, când sunt posibile diverse devieri anatomo - biomecanice în articulația de șold, ce necesită corecții suplimentare în scop curativ și profilactic.

Concluzii

1. Diagnosticul de malformație luxantă a șoldului este necesar de apreciat la nou-născuți sau cel târziu la vârsta de 3 luni, iar tratamentul conservator trebuie început imediat după aprecierea diagnosticului.

2. Examinările clinice vor fi asociate de examinări imagistice de la vârsta de 6 săptămâni prin ultrasonografie, iar începând cu vârsta de 3 luni prin radiografia simplă.

3. Tratamentul conservator este efectuat în funcție de vârsta copilului și de gradul displaziei, iar calitatea și finisarea lui sunt apreciate numai după restituiră indicilor radiologici.

4. De efectuat tratamentul de recuperare pe tot parcursul perioadei de creștere și evidența permanentă la specialist.

5. Tratamentul chirurgical este dificil, are indicații concrete, poate fi efectuat numai în condiții de clinică specializată la nivel înalt, la copiii cu vârsta peste 1 an pentru restabilirea biomecanicii șoldului cu protejarea suprafețelor cartilajinoase.

6. Rezultatele depind de calitatea tratamentului, respectarea regimului ortopedic, efectuarea calitativă a tratamentului complex de recuperare pe parcursul creșterii copilului.

Bibliografie selectivă

1. Cristea S., Antonescu D., Popescu M., Lupu M., *Tratamentul displaziei de șold la copilul de 0-1 an // Mater.Congres.9 de Ortopedie și Traumatologie.*, Craiova., 2001, p.19-21.

2. Goția D., *Ortopedie neo-natală // Simposion.*, Iași, 1996, 256 p.

3. Jones G., Schoenecker P., Dias L., *Developmental hip dysplasia potentiated by inappropriate use of the Pavlik harness // J.Pediatric Orthopaedics.*, V.12, 1992, p.722-725.

4. Langenskiold A., Hon F., Paavilainen T., *The Effect of Prereduction traction on the results of closed reduction of developmental dislocation of the hip// J.Pediatric Orthopaedics.*, v.20., nr.4, 2000, p.471-474.

5. Morrissy R., Weinstein S., *Developmental hip displazia and dislocation // J.Pediatric Orthopaedics.* Ed.5, 2000, p.905-906.

Rezumat

Malformația luxantă a șoldului este una dintre cele mai frecvente patologii ortopedice la copil. Diagnosticul clinic, apreciat după naștere, este confirmat prin cercetări imagistice. Tratamentul conservator și funcțional este unicul la nou-născuți și sugari. Corecția chirurgicală la copiii după vârsta de 1 an permite restituiră corelațiilor biomecanice ale șoldului. Rezultatele tratamentului depind, în mare măsură, de respectarea strictă a regimului ortopedic, de calitatea tratamentului complex de recuperare pe parcursul creșterii copilului.

Summary

The developmental hip displasya is the most frequent orthopedic disorder in children. The clinic diagnosis established after birth is proved by imagistic exam. The functional conservative treatment is the only option by newborns and suckling babies. At the age 1 year and older the surgical treatment allows the restitution of biomechanical correlations of the hip. The treatment results are depending of the strictly respecting of the orthopedic regime, of the quality of the entire rehabilitation therapeutically complex during the growth of the child.

DIAGNOSTICUL IMAGISTIC COMPLEX AL CANCERULUI DE COL UTERIN

Viorica Varodi¹, doctorandă, Natalia Rotaru², dr.h. în medicină, prof.univ., UMF „Iuliu Hașigănu”, Cluj-Napoca, România¹, USMF „Nicolae Testemițanu”²

În prezent cancerul colului uterin este a doua cauză de cancer feminin în lume. În țările dezvoltate se constată o stabilizare a incidenței cancerului de col uterin și chiar o scădere la femeile în vârstă, în schimb se înregistrează o creștere a acestei incidențe la femeile tinere. Este cunoscut faptul că la persoanele tinere are loc o evoluție mai fulminantă și mai gravă a acestei maladii, de aceea o depistare cât mai precoce și o stadializare corectă ne poate priva de multiple complicații și salva multe vieți omenești.

Evoluția cancerului de col uterin în țara noastră în ultimele decenii are tendințe nefavorabile, în particular afectarea preponderentă a femeilor tinere, în contextul în care România deține cea mai mare incidență și mortalitate prin cancer de col uterin din Europa.

Incidența și mortalitatea continuu ascendente ale cancerului de col uterin în România, inclusiv județul Cluj, care înregistrează valori mai mari comparativ cu media pe țară, cu afectarea preponderentă a femeilor tinere, de vârstă activă, la care riscul de apariție a bolii a crescut în ultimii 20 de ani, justifică pe deplin direcționarea eforturilor către diagnosticul imagistic precoce.

Scopul studiului. Stabilirea prin intermediul metodelor imagisticii medicale a diagnosticului și a gradului de avansare locală a cancerului de col uterin în determinarea tacticii de tratament.

Materiale și metode. Pentru realizarea scopului și a obiectivelor cercetării am examinat și selectat riguros 61 de paciente cu cancer de col uterin, care au fost examinate în perioada 2006-2008.

În calitate de material de studiu a servit un lot de 126 de paciente, inclusiv 61 de paciente cu cancer de col uterin, 45 cu cancer endometrial, 20 de paciente la care patologia colului cervical nu s-a depistat. Pacientele cuprinse în studiu au fost diagnosticate pe baza examenului clinic, confirmarea histologică a malignității tumorii fiind obligatorie pentru fiecare caz în parte.

În acest studiu au fost evaluate criteriile imagistice pentru tumorile limitate la pelvis și pentru invazia parametrală; în alcătuirea algoritmului de diagnostic în funcție de sensibilitatea, specificitatea și eficacitatea metodelor imagistice de diagnostic.

Criterii de includere în studiu:

Pacientele au fost incluse în studiu după următoarele criterii:

- Carcinom epidermoid de col uterin confirmat histologic.
- Vârsta pacientelor cuprinsă între 20 și 50 de ani.
- Să nu fie tratate anterior pentru cancer de col uterin prin chirurgie, iradiere sau chimioterapie.
- Să nu prezinte alte tumori maligne în antecedente sau cancere sincrone.

Pacientele cu cancer de col uterin au fost repartizate conform stadiului TNM în modul următor:

Pacientele examinate au fost în stadiile clinice I - III, înaintea instruirii tratamentului radio-chirurgical și chimioterapic. Toate pacientele au fost supuse testului Papanicolaou, unui examen colposcopic cu prelevarea biopsiei țintite pentru examene histopatologice. La pacientele cu citologie suspectă sau cu imagini neliniștitoare pe exocol au fost efectuate biopsia endocervicală și conizația.

Conform clasificării TNM, lotul de studiu a fost repartizat în modul următor:

- *Pacientele cu cancer de col cervical:* T1AN0M0 – 5 paciente, T1BN0M0 – 9 paciente, T2AN0M0 – 7 paciente, T2AN1M0 – 7 paciente, T2BN0M0 – 9 paciente, T2BN1M0 – 6 paciente, T3AN0M0 – 12 paciente, T3BN0M0 – 6 paciente;

- *Pacientele cu cancer endometrial:* T1AN0M0 – 5 paciente, T1BN0M0 – 9 paciente, T2AN0M0 – 7 paciente, T2AN1M0 – 7 paciente, T2BN0M0 – 9 paciente, T2BN1M0 – 8 paciente.

După gradul de malignitate:

- *Pacientele cu cancer de col cervical*: gradul I – 16 paciente, gradul II – 28 de paciente, gradul III – 17 paciente;
- *Pacientele cu cancer endometrial*: gradul I – 20 de paciente, gradul II – 18 paciente, gradul III – 7 paciente.

Volumul tumoral - minim 1 cm - maxim 10 cm - mediana 4 cm.

Mediana vârstei pacientelor cu cancer de col cervical a constituit 34,5 ani; cea a pacientelor cu cancer endometrial – 42,6 ani.

Gradul de extensie al cancerului de col uterin a fost stabilit prin evaluarea celor patru factori esențiali de pronostic: volumul tumoral, stadiul evolutiv, caracterul invaziv și extensia parametrială.

Caracterul invaziv, extensia parametrială și ganglionară sunt elementele fundamentale ale gradului de extindere, care în studiul nostru au fost determinate prin intermediul metodelor imagistice, în special prin CT și IRM.

Aprecierea gradului de extindere a tumorii primitive a fost efectuată prin examinarea clinico-imagistică complexă, și anume:

I – examenul clinic, radiografia toracelui, ecografia abdominală, intravaginală și intrarectală, urografia intravenoasă la 21 de paciente cu cancer de col uterin și 11 paciente cu cancer endometrial.

II – examenul clinic, radiografia toracelui, ecografia abdominală, CT, IRM la 34 de paciente cu cancer de col uterin și 34 de paciente cu cancer endometrial.

Extensia neoplazică ganglionară a fost efectuată la toate pacientele cu cancer de col uterin și endometrial prin intermediul ecografiei transabdominale (100 de paciente: 55 cu cancer de col uterin și 45 cu cancer endometrial). Bilanțul ganglionar prin CT și IRM a fost determinat la 68 de paciente (câte 34 de paciente la fiecare localizare).

Tehnica de examinare CT nu a fost diferită de cea folosită pentru alte structuri pelviene: contrast oral 1 litru fracționat, începând cu 1 oră anterior scanării; contrast rectal; tampon îmbibat în substanța de contrast intravaginal; contrast i/v 100 ml în bolus; scanare de la apendicele xifoid la creasta iliacă, cu felii de 10 mm și increment de 15 mm, iar de la creasta iliacă la perineu cu felii de 10 mm cu increment de 10 mm.

Tehnica de examinare IRM: SE ponderat T2, SANS FAT-SAT, înaltă rezoluție, matricea > 400, cu felii de 4-5 mm.:

- Incidența sagitală prin axul bazinului. Limitele câmpului de scanare- L4-simfiza pubiană. Planul muscular de la peretele abdominal, marginea posterioară – sacrum, bifurcația iliacă externă/hipogastrică lateral.

- Incidența coronală prin axul bazinului. Limitele câmpului de scanare: 1 cm de anus – pediculul renal, marginea anterioară – sacrum. Bifurcația iliacă comună în față, crestele iliace lateral.

- Incidența axială prin axul bazinului. Limitele câmpului de scanare: simfiza pubiană posterior, promontoriu superior, planul muscular al peretelui abdominal anterior, marginile laterale apendicele xifoid.

Secvențele Fast Turbo Spin Eco pentru studiul ganglionar:

- De la promontoriul venei renale stângi.

În caz de invizibilitate a tumorii în T2 ponderat.

- Secvențe complementare în ecogradient cu injectare dinamică a substanței de contrast: Matricea > 256, 6 secvențe fiecare 30 de sec. cu injectare între prima și a doua secvențe în plan perpendicular la axul colului uterin.

Pentru studiul endometriului/miometrului:

- Secvențe în ecogradient cu injectarea dinamică a substanței de contrast. Matricea > 256, 6 secvențe fiecare 30 de sec. cu injectare între prima și a doua secvențe în plan perpendicular pe interfața miometru-endometru.

- Secvențe de saturare de grăsime 3D cu injectarea dinamică a substanței de contrast. Matricea > 256, 6 secvențe fiecare 60 de sec. cu injectare între prima și a doua secvențe în plan perpendicular pe interfața miometru-endometru.

În studiul efectuat se pot distinge trei direcții metodologice: statistică, determinarea performan-

ței tehnice a metodelor de diagnostic imagistic, conduită de diagnostic și cea terapeutică. Autenticitatea diferenței valorii studiate a fost determinată prin aprecierea criteriului parametric din programul statistic Student.

Interpretarea valorilor metodelor de diagnostic imagistic și a examenului clinic a fost evaluată în corelare cu datele examenului histologic, apelând la prelucrarea statistică Student și utilizând noțiunile de sensibilitate, specificitate, valoarea predictiv pozitivă (*VPP*), valoarea predictiv negativă (*VPN*).

<i>Sensibilitatea</i>	=	pacientele suspectate cu tumoare / pacientele cu tumoare histologic confirmată.
<i>Specificitatea</i>	=	pacientele suspectate fără tumoare / pacientele fără tumoare, histologic confirmată.
<i>VPP</i>	=	pacientele cu tumoare histologic confirmată / pacientele suspectate cu tumoare.
<i>VPN</i>	=	pacientele fără tumoare, histologic confirmat / pacientele suspectate fără tumoare.

Am considerat rezultatele fals negative în cazul în care am obținut o imagine normală, dar histologic s-a adeverit o tumoare, iar rezultatele fals pozitive le-am considerat în cazul în care am suspectat tumoare, dar histologic s-a confirmat rezultatul negativ (absența tumorii).

Rezultate. Diagnosticul cancerului invaziv în stadiul IA a fost stabilit prin examenul histologic. Anamneza și examenul clinic obiectiv a fost pozitiv în $20\% \pm 0,9$ ($p < 0,05$) de cazuri. Pacientele relatează sângerări de contact sau leucoree sanguilentă. Examenul cu valve a identificat o zonă de eroziune de dimensiuni mici sângerândă, zone iod negative cu contur net.

În stadiul IB la examenul cu valvele s-a constata o exofitție în 4(9) cazuri, ulceratii de dimensiuni variabile cu zone necrotice în 5(9) cazuri. La tactul vaginal tumora a fost dură în $77,8\% \pm 0,35$ cazuri, colul fiind neregulat în $66,7\% \pm 0,8$ de cazuri.

În stadiul IIA fundurile de sac vaginale erau retractate, vizualizându-se la examenul cu valvele leziuni erozive. Zona invadată a vaginului a fost cartonată în $71,4\% \pm 0,44$ cazuri; neregulată în $85,7\% \pm 0,9$ de cazuri. Parametrele au fost suple în $57,1\% \pm 0,32$ de cazuri, uterul fiind mobil la tactul vaginal în $85,7\% \pm 0,23$ de cazuri.

În stadiul IIB, invazia juxtauterină a parametrelor a fost stabilită prin tactul vaginal. Parametrele în toate cazurile a fost dureroase la palpare. În stadiul IIIA afectarea neoplazică s-a prezentat prin exofitții dure în 33,3% cazuri, prin papilomatoze în 25% cazuri, prin ulceratii în 25% cazuri și prin infiltrări nodulare în 11,7% cazuri. La tactul vaginal, vaginul a fost îngust, neregulat, cartonat, cu suplețe pierdută în 83,3% cazuri.

În stadiul IIIB la palpare bimanuală prin tract vaginal în 33,3% cazuri infiltrarea parametrului a fost unilaterală până la un perete lateral osos, infiltrarea parametrului bilaterală a fost în 66,7% cazuri, tumoarea fiind extinsă în evantai spre peretele micului bazin în direcția ligamentelor cardinale și uterosacrale, uterul a fost fixat.

Gradul și tipul histologic, stadiul evolutiv, extensia ganglionară și afectarea neoplazică endometrială sunt factori de pronostic esențiali în cancerul endometrial.

Mai mult de 80% de cancere endometriale sunt depistate în stadiile clinice precoce. Ca și în cancerul de col uterin, evaluarea clinică, ce include datele histeroscopiei și curetajului, este indispensabilă.

Examenul citohistologic endometrial a fost efectuat la toate pacientele cu suspiciune la cancer endometrial, prin biopsia fracționată de endocervix și endometriu.

Hemorgia intermitentă era prezentă la 53,3% cazuri. Leucoreea seromucopurulentă a fost constatată la 40% de paciente. Durerea a fost prezentă la 93,3% paciente.

La examenul cu valvele colul indemn era prezent la $66,7\% \pm 2,9$ cazuri.

În concluzie, diagnosticul clinic stadial în cancerul endometrial are o sensibilitate de 58,9% , specificitatea fiind de 20%.

Aprecierea extinderii tumorii primitive de col uterin și endometriale prin intermediul metodelor imagistice standard, prevăzute de clasificarea FIGO, a inclus examinarea, ecografică, inspecția radiologică a cutiei toracice, efectuare urografiei intravenoase.

S-au examinat 21 de paciente cu cancer de col și 11 paciente cu cancer endometrial. La pacien-tele incluse în studiu metastaze la distanță nu s-au depistat. Sistemul urinar nu a fost afectat.

Ecografia suprapubiană a fost utilizată pentru studiul parametrilor. Sensibilitatea metodei a constituit 63,6%, specificitatea fiind de 40%.

La ecografia transabdominală și a bazinului mic la 10 (16,4%) s-au depistat afectarea metastati-că a ganglionilor limfatici locoregionali. La 4(40%) cazuri s-a constatat o apreciere FP (fals pozitivă), la 3(30%) - FN (fals negativă). Sensibilitatea metodei ecografice în aprecierea afectării ganglionare în cancerul de col uterin a constituit 66,7%, specificitatea 50%. Valoarea predictivă pozitivă (VPP) a constituit 60%, iar cea negativă (VPN) – 75,1%.

Tabelul 1

Rezultate comparative ale bilanțului complet în corelație cu bilanțul incomplet la pacientele cu cancer de col uterin la examinarea clinico-imagistică standard

<i>Bilanțul incomplet</i>	<i>Bilanțul complet</i>			
<i>Stadiul</i>	<i>Nr. de cazuri</i>	<i>Subestimat</i>	<i>Supraestimat</i>	<i>Concordant</i>
IB	3	2	0	1
IIA	5	6	3	0
IIB	4	2	2	1
IIIA	5	1	2	0
IIIB	4	0	1	0
Total	21	11 (52,4 %)	8 (38,1%)	2 (9,5%)

Notă: examinarea clinico-imagistică standard a inclus examinarea clinică, ecografia transabdominală și bazinului mic, urografia intravenoasă, radiografia de ansamblu a cutiei toracice.

Din tabelul 1 reiese că în 52,4% cazuri a fost subestimată stadializarea cancerului de col uterin prin examenul clinico-imagistic standard, supraestimată în 38,1% cazuri și concordantă în 9,5% cazuri.

Depistarea precoce a invadării în profunzime a peretelui cervical în caz de cancer de col uterin este un factor pronostic esențial. Caracterul invaziv, extensia parametrală și ganglionară sunt factorii fundamentali în stabilirea stadială a cancerului de col uterin. Examenul clinic și imagistic standard nu apreciază cu exactitate răspândirea locoregională și la distanță a avansării procesului neoplazic.

Vizualizarea tumorii în stadiul I a fost posibilă la 4(80%) paciente. La 1(20%) pacientă s-a depistat forma exofită endocervicală.

Tabelul 2

Caracteristica leziunilor tumorale cervicale depistate prin IRM

<i>Caracteristica leziunii tumorale</i>	<i>Carcinom (n=34)</i>
Morfologică:	
<i>Forma:</i>	
regulată	2
iregulată	32
<i>Contururile:</i>	
estompate	31
nete	3
<i>Captarea substanței de contrast:</i>	
omogenă	5
eterogenă	29
Dinamică:	
<i>Captarea inițială (%):</i>	
< 50	7
50-100	18
> 100	9

Studiul, realizat de noi, ne-a permis elaborarea semnelor discriminante ale tumorilor maligne ale cancerului de col uterin, utilizând atât criteriile IRM morfologice, cât și cele dinamice (tab. 2).

Tabelul 3

Corelația examenului imagistic prin RM și datele histologice postoperatorii

<i>Stadiul</i>	<i>IRM examinate</i>	<i>Rezultate</i>	
		<i>FN</i>	<i>FP</i>
T1A	5	1	0
T1B	7	2	1
T2B	8	1	0
T3A	7	0	1
T3B	6	1	1

Măsurarea intensității semnalului am efectuat-o cu ajutorul zonelor de interes (ROI). Pentru obținerea parametrică a punții de intensitate maximă a semnalului am generat informația pe cupele native și pe cele precece postcontrast, obținând, astfel, vizualizarea zonelor de interes.

În cazurile suspecte suplimentar am utilizat generarea imaginii parametrice în hipersemnal, adică în FSE T2 dinamic.

Evaluarea captărilor de contrast focale a fost efectuată utilizând secvențele de rezoluție spațială suficientă.

Examinarea în plan sagital în ecospin rapid T2 a permis evidențierea raportului tumorii cu colul uterin, corpul și vaginul. Aplicarea planului axial în aceeași secvență a permis vizualizarea atât a ganglionilor limfatici, cât și aprecierea extensiei în parametru și necroza tumorală, extensia prin continuitate. Afectarea fornixului cel mai bine a fost vizualizată în examinarea în plan coronal.

În stadiul IB IRM a permis evaluarea dimensiunilor tumorii și determinarea prezenței invaziei stromale fundamentale. Secvențele dinamice postcontrastare tardive au exclus supraestimarea stadială în 83,3% cazuri.

Invazia parametrală s-a caracterizat la examinarea prin IRM printr-o interfață iregulară între tumoare și parametru, protruzia în col, invadarea structurilor vasculare. În stadiul IIB planul grăsos periureteral a depășit 4 mm în 7(87,5%) cazuri.

Sensibilitatea IRM în stadiul IIB a constituit 89%, specificitatea – 93%, eficacitatea - 93%. Valoarea predictiv pozitivă în stadiul respectiv fost de 43%, pe când cea negativă a constituit 99%.

Extensia vaginală limitată a fost prezentă în 85,7% cazuri. Peretele vaginului la examinarea prin rezonanța magnetică era hipodens. S-a vizualizat o intrerupere localizată în 71,4% cazuri, cu un edem. Edemul pronunțat a fost cauza rezultatului fals negativ într-un caz.

Rezultatele FN au fost cauzate de dispariția completă a hiposemnalului stromei. Ceea ce se referă la o tumoare voluminoasă în stadiul IIIB din grupul nostru de studiu.

Contururile neclare în locurile de inserție a parametriului (62,5% cazuri) au fost cauzate de infiltrarea zonei respective, unghiul parametriului deplasându-se posterior în 2/3 cazuri.

Tabelul 4

Criteriile extensiei parametrale în cancerul de col uterin

<i>Histologic</i>	+	-	În total
<i>Criteriul</i>			
Masă tisulară parametrală	29	5	34
Diminuarea planului grăsos periureteral	21	13	34

Obstrucția ureterală în stadiul IIIB a fost prezentă în 66,7% cazuri, cauzată de invadarea parametrială cu extensie parietală. În 30% cazuri s-a constatat o invazie miometrală a cancerului de col uterin. Valoarea predictiv pozitivă a constituit 83%, valoarea predictiv negativă 100%.

Studiul dinamic prin IRM a constatat că în toate cazurile de tumori maligne captarea substanței de contrast a fost intensă și precece, atingând o intensitate maximă de 98,58 % ± 2,36.

Corelația dintre captarea substanței de contrast și tumoare

<i>Captare de contrast</i>	<i>Histologic</i>	+	-	<i>În total</i>
Omogenă		5	4	9
Eterogenă		21	4	25
În total		26	8	34

Captarea de contrast eterogenă a fost vizualizată de noi cu o prevalare de 80,8%, *VPP* fiind de 84%. Caracteristic unei tumori de col este o masă solidă cu un diametru de peste 3,5 cm, măbind cervixul, cu o arie centrală hipodensă, datorate necrozei sau ulcerăției hipodensă post-contrast față de stroma cervicală normală.

Am întâlnit greutăți la prezența implicării parametriale în diferențierea între leziunile IB și IIB. Procesele inflamatorii asociate au mimat invazia parametrială în 58 de cazuri. Aspectul CT al stadiului IIB s-a caracterizat prin prezența unei mase tisulare parametriale neregulate în 61% cazuri sau printr-o masă solidă confluentă în 39% cazuri, care încorporează obturatorul intern și piriformul, obliterând planurile lor adipoase.

În stadiile avansate au fost evidențiate stațiile ganglionare regionale, inclusiv ganglionii paraaortici. Implicarea ganglionilor limfatici locoregionali, demonstrată prin CT a adus o stadializare precoce, în 20,6% în stadiile incipiente și 85% în stadiile avansate.

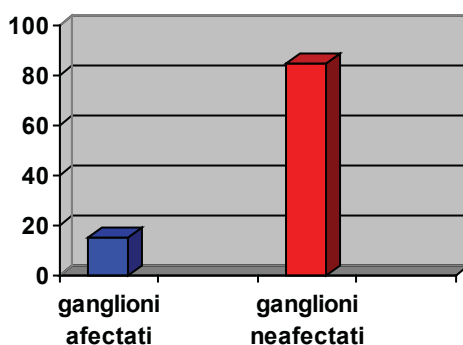


Fig.1. Statutul ganglionilor limfatici la pacientele cu parametriul neafectat

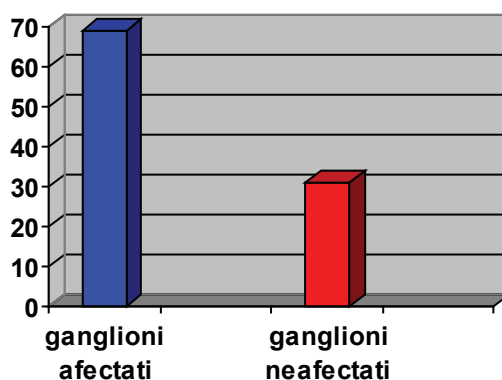


Fig.2. Statutul ganglionilor limfatici la pacientele cu parametriul afectat

Pronosticul cancerului colului uterin recurent este sumbru. Situsul recurenței este variabil ca localizare și extindere. În aceste situații reiese în mod pregnant valoarea diagnostică a examinării CT în recunoașterea precoce a recurenței și evaluarea obiectivă a tratamentului. Sensibilitatea metodei a constituit 82%, sensibilitatea fiind de 76% în depistarea afectării ganglionilor limfatici paraaortali. Dimensiunile leziunilor, evidențiate de noi la ecografie, variau între 5 și 10 cm, cu o mediană de 18 cm. Sensibilitatea metodei în favoarea malignității a constituit 53%, cu o specificitate de 21%, *VPP* și *VPN* fiind respectiv de 59-72%.

Datele statistice ale corelării dimensiunilor tumorii determinate clinic și imagistic

	Denumirea indicatorilor			
	Devierea medie*	DDL [†]	r [§]	p
Clinic/IRM	1.7	2.4	4.14	0.0004
Clinic/CT	0.25	2.1	0.42	0.68
Clinic/Ecografic	0.25	2.1	0.42	0.68
IRM/CT	-1.4	2.6	- 3.5	0.0017
IRM/Ecografic	-1.7	2.8	-3.8	0.001

Notă: *devierea teoretică =0, †diferența de diametru al leziunii, § coeficientul de corelare.

Urografia intravenoasă a avut o contribuție insubstanțială în bilanțul extinderii și a permis studiul stării aparatul renal. În același timp, a furnizat date despre prezența anomaliilor de dezvoltare și ptoză renale, care sunt contraindicații în utilizarea radioterapiei.

Am efectuat analiza comparativă a semnelor discriminante în favoarea malignității atât a metodelor imagistice de diagnostic al cancerului colului uterin, cât și în combinarea lor. Sensibilitatea ecografiei a constituit 53%, a CT – 82% a IRM – 94,6% (p<0,05). Specificitatea ecografiei a fost egală cu 21%, a CT – cu 76%, a IRM – cu 93,5% (p<0,05).

Rezultatele analizei posibilităților de diagnostic ale diverselor combinații de metode imagistice de diagnostic sunt redate în tabelul 7.

Tabelul 7

Variația de combinații ale metodelor imagistice de diagnostic al tumorilor mamare

Tipul investigațiilor	Denumirea indicatorilor				
	Sensibilitatea (%)	Specificitatea (%)	VPP (%)	VPN (%)	Eficacitatea(%)
Ecografia + cutia toracică + UIV	78,9	60,5	68,4	59,1	64,1
Ecografia + IRM	98,9	93,3	91,5	99,2	95,7
CT + Ecografia	94,6	92,1	89,7	95,9	93,2
CT + Ecografia + IRM	99,4*	95,3	93,9	99,6*	97,0*

Notă: p < 0,005; * - p < 0,0005

Din tabelul 7 reiese că cea mai optimală combinație de metode imagistice de diagnosticare a cancerului de col uterin este CT + Ecografia + IRM, având o eficacitate de 97%, urmată de Ecografia + IRM (eficacitatea - 95,7%).

Examinarea standard Ecografia + cutia toracică + UIV nu contribuie esențial la stadializarea corectă, având o eficacitate de 64,1% în evaluarea extinderii neoplazice. Cele mai puține erori au fost înregistrate la examinarea IRM, fiind urmată de CT și ecografie.

Discuții. Cancerul de col la femei este una dintre cele mai frecvente neoplazii ale tractului genital. Aprecierea corectă a stadiului în această maladie este crucială pentru determinarea prognosticului și modului de tratament.

În prezenta lucrare ne-am trasat obiectivele de a stabili cu o maximă certitudine ierarhia investigațiilor imagistice ale tumorilor organelor genitale feminine în complex cu examenul clinic.

Examenul clinic ca mijloc de bilanț preterapeutic în studiul nostru a constatat numeroase erori în stadializarea precoce și optimă.

Decizia terapeutică în cancerul de col uterin se bazează pe evaluarea stării parametriului și evidența extinderii neoplazice. Histerectomia este destinată pacientelor cu cancer de col uterin în stadiul clinic I, tratamentul radioterapeutic începând cu stadiul clinic II.

Conform lui P. Inocenti și coaut. [2], în 93% cazuri tabloul ecografic al neoplasmului cervical era similar cu tabloul ecografic al țesutului cervical normal și numai în 7% din cazuri a fost posibilă

vizualizarea tumorii. Rezultatele FN obținute de noi la examenul ultrasonografic au fost cauzate de limitele posibilității tehnice ale ecografiei și de imposibilitatea în tumorile masive de a determina infiltrarea neoplazică a parametriului. Rezultatele FP sonografic au fost explicate prin contururile iregulate ale formațiunii solide, care au împiedicat interpretarea corectă a invaziei parametricale. Afectarea canalului endocervical a fost tradusă prin linii hiperecogene alterate sau care întrerupeau integritatea conturului. Prezența unei arii hipocogene prin extindere în cervix a fost în favoarea progresării procesului neoplazic în parametriu. Deplasarea țesutului parenchimos de componentul vascular la examenul ecografic a fost caracteristică pentru o afectare cervicală primară și nu endometrială. Configurarea colului cervical ecografic traduce invazia parametrică a porțiunii distale. Ecografic leziunile focale au avut o ecogenitate diversă: hipo-, hiper- și mixtă.

Leziunile hiperecogenice au fost în favoarea necrozei.

Conform datelor obținute de L. Mollamahmutoglu și coaut. (2008), USG transvaginală în evaluarea infiltrării parametriului (lot de 120 de paciente) are o sensibilitate de 69%, o specificitate de 66%, VPP – 72%, VPN – 60% [1]. Subestimarea invaziei miometrale a fost constată în 14,2% cazuri, iar supraestimarea în 16,7% cazuri. Rezultate similare am obținut și noi în studiul efectuat.

Contururile neclare în locurile de inserție a parametriului vorbesc despre infiltrarea acestei zone, unghiul parametriului fiind deplasat posterior.

La deformarea spațiului vezico-uterin s-a observat rotația corpului uterin și deplasarea acestuia, parametriul fiind îngroșat, țesuturile moi ale pelvisului infiltrate.

Segmentul recto-sigmoidal al intestinului gros în cancer de col uterin avansat s-a vizualizat contopit cu opacitatea uterului, care a fost deplasat posterior.

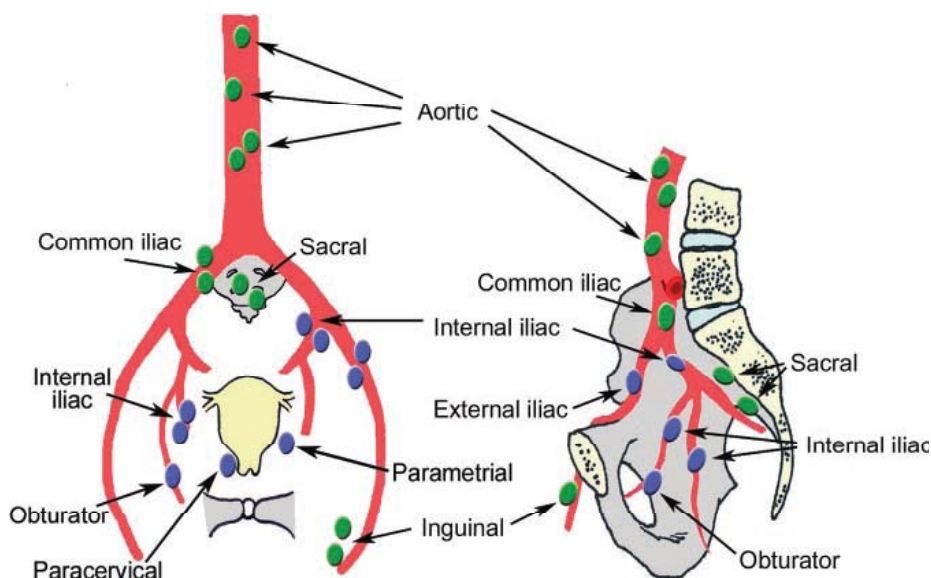


Fig. 3. Schema ganglionilor limfatici locoregionali a cancerului de col uterin [8]

Concluzii

Cancerul colului uterin prin frecvența sa înaltă constituie încă o problemă majoră în patologia oncologică a femeii, în ciuda îmbunătățirii ratei de detectare secundară studiilor citologice. Stadializarea corectă preterapeutică este esențială și posibilă astăzi datorită mijloacelor imagistice moderne de explorare.

Bibliografie selectivă

1. Mollamahmutoglu L. Kanat-Pektas M., *The evaluation of endometrial tumors by transvaginal and Doppler ultrasonography*. Archives of gynecology and obstetrics. Vol. 277, number 6, 495-499.
2. Bouhya S, Sefrioui F, Laghzaoui M., *Locally-advanced cervical cancer: pre-treatment assessment and treatment*. Cahiers du Medecin. 2001 Sep;4(44):20-21.
3. Morice Ph., Castaigne D., *Cancer du col utérin MASSON*, 2005
4. Mitchell D.G., Hriak H, Snyder B., *Early Invasive Cervical cancer : pretreatment determination of*

tumor size and uterine involvement by MRI and CT in the ACRIN-6651/GOG-183 intergroup study. RSNA 2005;SSA07-02:189.

5. Hricak H., Gatsonis C., Coakley F.V., *CT and MRI imaging in the preoperative evaluation of cervical cancer : ACRIN/GOG comparative study of diagnosis performance and reader variability*. RSNA 2005;SSA07-01:187.

6. Matsuki M., Kani H., Tanikake M., *Usefulness of diffusion-weighted MR imaging in the Diagnosis and Evaluation of Uterine Lesions*. RSNA 2005;LPR04-01: 653.

7. Pannu H.K., Corl F.M., Fishman E.K., *CT evaluation of cervical cancer: spectrum of disease*. Radiographics 2001; 21:1155–1168.

8. Jeong Y., Kang H., *Uterine Cervical Carcinoma after Therapy: CT and MR Imaging Findings*. Radiographics 2003; 23: 969-981.

Rezumat

În prezent cancerul colului uterin este a doua cauză de cancer feminin în lume. Prognosticul este în funcție de stadiul maladiei, dimensiunile și gradul histologic al tumorii primare. Stadializarea corectă preterapeutică este esențială și posibilă astăzi datorită mijloacelor imagistice moderne.

Summary

Invasive cervical cancer is the third most common gynecologic malignancy. The prognosis is based on the stage, size, and histologic grade of the primary tumor and the status of the lymph nodes. The official clinical staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics has led to errors of 65%- 90% in stage III disease; the result has been unofficial extended staging with cross-sectional imaging modalities such as MRI and CT.

EXAMENUL IMAGISTIC ÎN PATOLOGIA APARATULUI LACRIMAL

Elena Cepoida², dr. în medicină, **Eugen Bendelic¹**, dr. h. în medicină, prof. univ.,
Vladimir Boișteanu¹, dr. în medicină, conf. univ., **Dragoș Marusic¹**, student,
USMF „Nicolae Testemițanu”¹, IMSP Spitalul Clinic Republican²

Patologia glandei lacrimale, precum și a sistemului nazolacrimonal este frecvent subdiagnosticată, scăzând evident calitatea vieții și uneori solicitând un management complex și costisitor. Avansările recente în imagistica medicală indică necesitatea reactualizării abordării diagnostice a acestei probleme. Scopul studiului constă în stabilirea rolului diferitor metode imagistice în evaluarea secvențială a pacienților cu patologia aparatului lacrimonal.

Materiale și metode. Examinarea bazei de date PubMed cu ajutorul motorului de căutare Medline a fost efectuată cu următoarele limite ale cercetării: “human”, “title” și “abstract”. Formula căutării: (ultrasound OR ultrasonography OR echography OR “X ray” OR radiography OR contrast OR examination OR “computed tomography” OR “magnetic resonance”), AND (dacryocystitis OR “lacrimonal gland” OR “lacrimonal duct” OR lacrimonal). Rezultatele studiului, precum și consultarea literaturii de specialitate au servit drept bază pentru o sinteză a cunoștințelor privind impementarea diferitor metode imagistice.

Rezultate și discuții. Aparatul lacrimonal cuprinde glandele lacrimale și sistemul nazolacrimonal, care este format din punctele lacrimale, canalicule, ductul nazolacrimonal și din sacul lacrimonal. Acest sistem servește pentru secreție, acumularea și eliminarea lacrimelor din ochiul extern spre cavitatea nazală [6].

Radiografia simplă nu poate depista modificările aparatului lacrimonal, la care nu se asociază leziunile sistemului osos. Vizualizarea sistemului nazolacrimonal necesită o contrastare, substanța de contrast fiind administrată prin punctul lacrimonal canulat. Ca substanță de contrast sunt utilizate soluția de urografină de 76% sau alte soluții similare. Ele sunt introduse în punctele lacrimale prin intermediul unei seringi de 1-2 ml cu un ac obtuz. Administrarea substanței de contrast solicită o dilatare preventivă a punctelor lacrimale. Sunt contrastate căile lacrimale.

Pentru asigurarea disconfortului minimal al manoperilor efectuate se înfăptuiește anestezia locală – în sacul conjunctival de 3 ori se picură soluție de diacină 0,25% sau novocaină 2%. Aspectul normal radiografic arată canalele lacrimale, care sunt constituite din 2 porțiuni: orizontală și verticală, ce se unesc în canalul lacrimal comun, care se deschide în sacul lacrimal. În zona unirii canalele lacrimale pot avea o dilatare ampulară. Sacul lacrimal are o formă fusiformă cu polul superior rotunjit și cel inferior ascuțit. Ocluzia căilor lacrimale se manifestă prin oprirea substanței de contrast la nivelul respectiv. Sacul lacrimal, ca o variantă de normă, poate fi dilatat, de o formă neregulată, multicameral [14].

Studiul ultrasonografic al glandei lacrimale presupune analiza ei spațială (forma, dimensiunile, poziția anatomică), stabilirea densității, structurii, pattern-ului irigării sangvine. Se aplică ultrasonografia în modul 2D (bidimensional - B) sau 3D, asociată cu Doppler-color sau cartarea Doppler bilateral. Dimensiunile normale verticale și orizontale ale glandei lacrimale sunt corespunzător de 1-1,8 cm și 0,5-0,8 cm. Volumul normal al glandei lacrimale este de 0,66-1,00 cm³. Glanda lacrimală este relativ omogenă și normodensă [12].

Ecografia căilor lacrimale se utilizează pentru evaluarea lor structurală și funcțională [10]. Pentru examinarea căilor lacrimale se recomandă transductorii ultrasonografici cu frecvență înaltă: 20, 30 sau 50 MHz. Ultimul este util, în special, în examinarea segmentelor oculare anterioare, servind drept biomicroscop ultrasonografic [9]. Transductorii cu frecvența 20 MHz prezintă un compromis, practic, ideal între rezoluția imaginii achiziționate și profunzimea penetrării unde acustice în structurile biologice. Astfel de aparataj oferă o posibilitate de obținere a imaginii cu rezoluție de 0,1 mm și penetrare în țesuturile moi de 10 mm.

În timpul examenului ultrasonografic pacientul este culcat pe spate cu extensie cervicală și cu capul întors în partea opusă ochiului examinat. Pentru achiziționarea unor imagini bune este necesar de aplicat o cantitate suficientă de gel, după o anestezie locală anterioară. Soluțiile speciale idniferente, tip Healon (acid hialuronic), pot fi introduse în canalele lacrimale pentru ameliorarea calității imaginilor obținute. O picătură de metilceluloză în unghiul ocular medial poate, la fel, ameliora condițiile de achiziționare. Canaliculele lacrimale, marginea pleoapei, caruncul lacrimal și ligamentul palpebral anterior pot fi utilizate ca repere în vizualizarea căilor lacrimale [8]. Cu ajutorul ultrasonografiei pot fi depistate astfel de condiții patologice ca diverticulita, canaliculita, dilatarea sacului lacrimal, concremente mici în sistemul nazolacrimal. Sunt cu ușurință stabilite reducerea funcției mușchiului orbicular și/ sau a pompei sacului lacrimal. Poate fi evaluată, de asemenea, funcționalitatea dacriocistorinostomiei în stare postoperatorie. Ultrasonografia poate stabili modificările patologice, care nu se determină în examinarea radiologică de contrast a căilor lacrimale. Un alt beneficiu al metodei este evitarea expunerii la iradiere cu razele X. Însă sensibilitatea metodei cu transductorii standard de 10 MHz (rezoluție de 0,6 mm și profunzime de penetrare 50 mm) este joasă față de modificările în partea inferioară a sacului lacrimal, precum și la nivelul canaliculelor lacrimale, datorită superpoziției structurilor osoase adiacente [10].

Semnele canaliculitei cronice includ: dilatarea tip de ectazie a meatului lacrimal, dezvoltarea diverticulelor și/sau formarea concremenelor (umbre cu ecogenitate înaltă). Diametrul canalelor lacrimale la distanța de 5 mm de la punctul lacrimal variază între 1 și 1,5 mm. Concrementele sunt o consecință a infecțiilor repetate cu germeni anaerobi și reprezintă o acumulare a produselor lor metabolice. Este important a stabili ultrasonografic diagnosticul de canaliculită cronică, mai ales, la pacienții cu simptome subiective iritante, care nu sunt confirmate la examenul clinic obiectiv. Poate fi determinat, de asemenea, și un granulom piogenic paracanicular asimptomatic [8].

Ultrasonografia cu frecvență înaltă a sistemului nazolacrimal este superioară investigației lui endoscopice datorită lipsei de traumatizare (în cadrul manoperilor endoscopice canalul lacrimal trebuie să fie permanent spălat) și posibilității de vizualizare a structurilor adiacente [8,9,11].

În cadrul examenului prin CT pot fi determinate diferite cauze ale obstrucției căilor lacrimale: ocluzie internă a canaliculelor lacrimale, dacriostenoză, provocată de tumori extrinseci, etmoidită, mucocele sacului lacrimal, polipoză nazală masivă, sinuzită fungică, dacriolite [2]. Alte cauze ale ocluziei dobândite a sistemului nazolacrimal sunt: boala complexului osteomeatal, opacifierea celulelor agger nasi, concha bulosa și devierea septului nazal [5].

Pentru diagnosticarea tumorii glandei lacrimale este recomandată efectuarea CT spiralate sau HRCT, cu straturi de 1 mm, cu reconstrucția ulterioară tridimensională. În evaluarea dimensiunilor și a formei tumorilor CT se echivalează cu IRM, fiind inferioară ultimei vis-à-vis de diferențierea densității masei tumorale și acumulării contrastului administrat. CT mai clar ca IRM apreciază invazia tumorală în structurile osoase adiacente. Diferențierea tumorilor epiteliale de cele limfoide și pseudotumorile inflamatorii este uneori posibilă numai prin evaluarea histologică [7].

Tomografia computerizată necesită administrarea substanței de contrast în canaliculele lacrimale, iar în IRM este suficientă aplicarea topică a soluției saline. Investigația prin rezonanță magnetică nu este asociată cu iradierea cu razele X, de asemenea, poate fi utilizată pentru obținerea imaginilor bidimensionale și a reconstrucțiilor tridimensionale, însă cu o rezoluție mai mică în comparație cu tomografia computerizată. IRM este evident inferioară CT în evaluarea modificărilor osoase, fiind superioară față de prima în depistarea leziunilor patologice ale țesuturilor moi [1].

Examenul glandei lacrimale prin IRM în caz de depistare a unei formațiuni de volum apreciază dimensiunile, viscerotopia, scheletotopia, caracterul marginilor, angularea, densitatea protonică și structura glandulară în modul T_{1w} și T_{2w} , acumularea contrastului și modificările în structurile osoase adiacente. Circa 2/3 din pacienți suferă de diferite maladii inflamatorii ale aparatului lacrimal, în special, de dacrioadenită cronică. Mai rar se întâlnesc formațiunile tumorale, cu predilecție cele maligne. Se înregistrează atât tumori limfoide, cât și epiteliale (adenomul pleomorf, adenocarcinomul pleomorf, carcinomul adenoid cistic). Pentru dacrioadenită este caracteristică o afectare preponderentă a porțiunii orbitare a glandei lacrimale (2/3 cazuri), iregularitatea marginilor, angulări ascuțite (2/3 cazuri) ale formațiunii depistate, păstrarea integrității oaselor adiacente, structura izodensă în modalitatea T_{1w} și hipodensă în T_{2w} , amplificarea moderată a semnalului după administrarea agentului de contrastare [3]. Pentru tumorile limfoide sunt specifice o afectare a porțiunii orbitare a glandei lacrimale, angulările ascuțite, margini iregulate și lipsa modificărilor patologice din partea oaselor adiacente, structura izodensă atât în T_{2w} , cât și în T_{1w} , acumularea moderată de contrast administrat. Pentru tumorile epiteliale sunt caracteristice implicarea preponderentă a lobului orbital, forma ovoidă, angularea rotunjită. Adenomul pleomorf are margini regulate și poate demonstra expansiune în oasele adiacente. Carcinomul adenoid cistic și adenocarcinomul pleomorf au margini iregulare și produc distrucție osoasă. Tumorile epiteliale au un semnal izointens în T_{1w} și hiperintens în T_{2w} și se caracterizează prin acumulare sporită a agentului de contrastare cu fenomenul „wash out”. Astfel, examenul prin IRM ajută la diferențierea formațiunilor de volum al glandelor lacrimale, în special, fiind cuplată cu examinarea cu agenții de contrast [3].

Atât dacriocistografia, cât și dacriocistoscintigrafia sunt utilizate pentru evaluarea stenozelor în sistemul nazolacrimal. Totuși aceste metode oferă o informație limitată privind anatomia canaliculelor lacrimale, precum și a structurilor anatomice periductale. IRM este capabilă să asigure date clinice importante privind modificările patologice structurale și funcționale la diferite niveluri ale aparatului lacrimal. Rezultatele IRM pot fi ameliorate prin administrarea conjunctivală sau intravenoasă a Gd-DTPA [4]. Sistemul nazolacrimal este investigat prin IRM în proiecțiile frontală, axială și sagitală. Grosimea stratului trebuie să fie nu mai mare de 2-3 mm pentru achiziționarea datelor imagistice de o valoare clinică înaltă. Reconstrucția tridimensională ulterioară oferă o posibilitate de apreciere corectă a formei și a raporturilor anatomice ale sistemului nazolacrimal cu țesuturile înconjurătoare. IRM se recomandă pacienților cu modificări complexe ale căilor lacrimale, în special, după intervenții chirurgicale reconstructive, în malformații congenitale, leziuni posttraumatice, suspexie la tumorile sistemului lacrimal și ale țesuturilor moi adiacente. Rezoluția spațială poate fi crescută în caz de aplicare câmpurilor magnetice mai puternice și poate fi realizată prin aplicarea antenelor superficiale [13].

Concluzii

Pe parcursul ultimilor decenii în practica medicală a fost introdus un număr de tehnici imagistice, care semnificativ largesc posibilitățile diagnostice ale clinicianului. În același timp, fiecare metodă are proprietăți pozitive și negative, care trebuie folosite în cadrul elaborării unei programe individualizate de management al pacienților cu diferite patologii ale aparatului lacrimal. Implementarea

în practică a opțiunilor diagnotice moderne în acest domeniu trebuie să se efectueze conform unei reguli, confirmate de practica contemporană: începând cu cele simple, până la cele mai sofisticate, cu cele mai ieftine, apoi trecând la cele costisitoare, cu cele noninvasive, apoi ținând cont de cele invazive. Dacă aceste condiții se respectă, managementul pacientului poate fi realizat cu cheltuieli minime, obținându-se un beneficiu maxim.

Bibliografie selectivă

1. Caldemeyer K.S., Stockberger S.M. Jr, Broderick L.S., *Topical contrast-enhanced CT and MR dacryocystography: imaging the lacrimal drainage apparatus of healthy volunteers*. Am. J. Roentgenol., 1998 Dec;171(6):1501-4.
2. Francis I.C., Kappagoda M.B., *CT of the lacrimal drainage system: retrospective study of 107 cases of dacryostenosis*. Ophthalm. Plast. Rec. Surg., 1999; 15(3) :217-26.
3. Gündüz K., Shields C.L., Günalp I., Shields J.A., *MRI of unilateral lacrimal gland lesions*. Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 2003 Nov; 241 (11): 907-13.
4. Hoffmann K.T., Anders N., Hosten N. et al., *Hoche Resolution funktionelle magnetische Kernresonanz mit Gd-DTPA Tropfen zur Diagnose dem Tränenkanäl-che- und Tränensackkrankheiten*. Ophthalmologe, 1998 Aug;95(8):542-8.
5. Kallman J.E., Foster J.A., Wulc A.E. et al., *Computed tomography in lacrimal outflow obstruction*. Ophthalmology, 1997 Apr; 104(4): 676-82.
6. Kurihashi K., Imada M., *Anatomical analysis of the human lacrimal drainage pathway under an operating microscope*. Int. Ophthalmol., 1991 Nov; 15(6): 411-6.
7. Lemke A.J., Hosten N., et al., *Vergleich der Hoche Resolution CT und NMR zur Differenzierung dem Tränendrüsetumoren*. Ophthalmologe. 1996 Jun; 93(3):284-91.
8. Ostendorf M., Tost F., *Examen des canalicules lacrymaux par imagerie medicale avec la sonographie a 20 MHz : cas de diagnostic normal (Partie I)*. J. Fr. Ophtalmol., 2003; 26, 10, 1031-1034.
9. Roters S., Kriegelstein G.K., *Atlas der Ultraschallbiomikroskopie*. Springer, Berlin-Heidelberg, 2001, 27-31.
10. Stupp T., Pavlidis M. et al., *Presurgical and postsurgical ultrasound assessment of lacrimal drainage dysfunction*. Am. J. Ophthalmol., 2004 Nov;138(5):764-71.
11. Tost F., Bruder R., Ostendorf M., *Sonographie de haute fréquence appliquée aux affections des canalicules lacrymaux*. J Fr. Ophtalmol., 2003; 26, 10, 1035-1038
12. Аветисов С.Е., Харлап С.И., Маркосян А.Г. и др., *Ультрасонографический пространственный и клинический анализ глазничной части слёзной железы в норме*. Вестник Офтальмологии, 2006, Ноябрь-Дек.; 122 (6):14-6.
13. Белоглазов В.Г., Филимонов Г.П. и др., *ЯМР в диагностике патологии слёзных путей*. Вестник Офтальмологии, 2007, Январь-Фев.; 123 (1):17-22.
14. Панфилова Г., Титаренко З., Чепойда Е., *Рентгенодиагностика в офтальмологии. Атлас рентгенограмм*. Монография, Кишинёв, «Штиинца», 1991, с. 125.

Rezumat

Patologia glandei lacrimale, precum și a sistemului nazolacrimonal, este una frecvent subdiagnosticată în cadrul medicinei moderne. Majoritatea bolilor nu pun viața bolnavului în pericol, dar afectează evident calitatea vieții și uneori creează probleme în diagnostic și management. Pacienții cu patologia glandei lacrimale și a sistemului nazolacrimonal actualmente pot fi ușor evaluați cu ajutorul diferitor tehnici imagistice, care variază de la radiografia simplă sau dacriocistografie, investigațiile scintigrafice clasice și ultrasonografie până la tehnici sofisticate ca tomografia computerizată și investigația prin rezonanță magnetică. Avansările recente în tehnicile imagistice solicită o reactualizare a managementului la pacienții cu patologia aparatului lacrimal.

Summary

The lacrimal glands as well as nasolacrimal system pathology is one that is widely underdiagnosed in modern practice. The large majority of diseases will not endanger the patient's life, but will certainly decrease his/ her life quality and sometimes create serious diagnostic or management problems. In the same time the patients with lacrimal glands as well as with nasolacrimal system pathology can be easily evaluated with different imaging techniques varying from simple or contrast radiography, conventional isotopic contrasting and ultrasonography to sophisticated methods such as computed tomography or magnetic resonance imaging. Recent advances in imagistic techniques need an up-to-date approach to management of such patients.

APORTUL TOMOGRAFIEI COMPUTERIZATE LA EVALUAREA TRAUMATISMULUI ORBITAR, COMPLICAT CU CORPUL STRĂIN INTRAORBITAR

Elena Cepoida², dr. în medicină, **Vasile Bairac**¹, dr. h. în medicină, prof. univ., **Silviu Condrea**¹, dr. în medicină, **Marusic Dragoș**¹, student, USMF „Nicolae Testemițanu”¹, IMSP Spitalul Clinic Republican²

Incidența traumatismelor orbitare și, efectiv, a corpului străin orbital a diminuat în țările industrial dezvoltate datorită automatizării sferei agrare și industriale, precum și introducerii regulamentelor speciale de lucru, destinate reducerii traumatismului la locul de muncă, această problemă rămânând actuală pentru țările în curs de dezvoltare [6]. Managementul clinic al corpurilor străini intraorbitari este influențat de localizarea lor, prezența și caracterul afectării țesuturilor orbitari moi, precum și a pereților orbitari. Tomografia computerizată deseori este o metodă diagnostică decisivă atât pentru diagnosticul pozitiv, cât și pentru determinarea exactă a localizării corpului străin intraorbital [1].

Materiale și metode. CT a fost aplicată pentru diagnosticarea corpului străin intraorbital la 29 de pacienți, dintre care la 10 pacienți (70% bărbați și 30% femei) - tomografia computerizată spiralată și la 19 bolnavi (63,2% bărbați și 36,8% femei) – tomografia computerizată simplă. Vârsta medie a pacienților a fost de $34,5 \pm 6,7$ ani la bărbați și de $35,9 \pm 7,5$ ani la femei, grupele fiind statistic omogene după componența gender. Drept limită de indicație a tomografiei computerizate a fost accesibilitatea ei redusă, precum și necesitatea de colaborare cu pacientul în timpul investigației.

Rezultate. În studiul prezentat tomografia computerizată a avut o sensibilitate de 93,1% și o specificitate de 100% în depistarea corpului străin. Rezultatele fals negative au fost cauzate de dimensiunile mai mici de 0,3 mm. Dimensiunile corpului străin intraorbital au fost mai exact apreciate cu ajutorul tomografiei computerizate spiralate, pentru varianta clasică a fost caracteristică subaprecierea dimensiunilor aproximativ de 1,5-2 ori, iar a volumului – de 4-6 ori, ținând cont de grosimea secvenței tomografiate.

Corpul străin intraorbital solitar, 25 de cazuri, a fost localizat, conform datelor intraoperatorii: în corpul vitreos – 13 (52%) cazuri, în zona de tranziție – 5 (20%) cazuri, în cristalin sau în camera anterioară – 2 (8%) cazuri, intraorbital extraocular – 5 (20%) cazuri. Dificultățile în localizarea corpurilor străini intraorbitari se atribuiau corpurilor străini multipli (4 cazuri, în 2 - localizarea nu a fost corectă).

Eficiența tomografiei computerizate în evaluarea raporturilor anatomice a structurilor orbitare a fost înaltă: din 26 de cazuri de fracturi orbitare 25(96,2%) au fost confirmate prin tomografia computerizată.

Au fost depistate 2 (6,9%) cazuri de leziune a nervului optic și apreciate în ansamblu sechelele posttraumatice cerebrale. Un atou evident al tomografiei computerizate spiralate a fost reconstrucția tridimensională a orbitei traumatizate. Ambele cazuri de localizare inexactă a corpurilor străini intraorbitari au fost raportate în baza datelor tomografiei computerizate obișnuite. Alte 2 (6,9%) cazuri de corpi străini multipli au fost corect diagnosticate și localizate cu ajutorul tomografiei computerizate spiralate.

Tomografia computerizată a fost utilă în confirmarea a 2 (6,89%) cazuri de ruptură ocultă a globului ocular, determinând deformarea oculară. CT a fost eficientă în stabilirea unor astfel de complicații ale traumatismului orbital ca: dislocarea cristalinului – la 6 (20,7%) pacienți, încarcerarea corpului vitreos – la 5 (17,2%), rupturile retiniene – la 3 (10,3%), detașarea corioidei – la 2 (6,9%) pacienți. Tomografia computerizată, în majoritatea cazurilor, a fost incapabilă a determina prezența hemoragiei vitreene sau hifemei, necesitând suplimentarea sa cu un examen ultrasonografic.

Traumatismele, care au implicat afectarea nervului optic – 2 (6,9%) cazuri, au fost evidențiate indirect, prin deformarea canalului nervului optic, depistate cu ajutorul tomografiei computerizate clasice, efectuate în proiecția axială cu pasul 1,5 mm. Pasul mai mare între planurile scannerului, convențional aplicat în traumatismele craniocerebrale, de 3 mm, scăpau această complicație invalidizantă

din cauza detalizării insuficiente. Hemoragia subarahnoidală s-a depistat la 2(6,9%) pacienți și la un (3,4%) pacient - un hematom mic subdural în regiunea frontală.

Tomografia computerizată a fost valoroasă în diagnosticarea hemosinusitei și sinusitei asociate: etmoidale – 3 (10,3%) cazuri, frontale – 2 (6,9%) cazuri, în sinusul Highmore – 4 (13,8%) cazuri.

Aceste date au ajutat la aprecierea severității traumatismului suportat, precum și la instituirea unui management medical și chirurgical eficient și oportun. Menționăm că orientarea scannerului la examinarea orbitei diferă de cea cerebrală. Pentru realizarea informației convingătoare drept rezultat al tomografiei computerizate cerebrale este suficient de efectuat imagini cu pasul de 5 mm, ce este insuficient pentru aprecierea apexului piramidei orbitare. Sensibilitatea și specificitatea sporite, demonstrate în studiul efectuat de noi, au fost obținute numai prin examenul tomografic dublu: al creierului și cel orbital.

În astfel de situații se recomandă secțiunile cu pasul 1-2 mm, care este posibil de efectuat numai la CT helicoidal. Secțiunile mai fine oferă posibilitatea de reconstruire tridimensională a orbitei și elimină parțial artefactele, generate de dentura în proiecția coronală – fapt demonstrat la 3 (10,3%) pacienți. Cu toate că reconstrucțiile tridimensionale sunt foarte demonstrative, însă volumul de degradare a semnalului, care suferă în cadrul procesului de reconstruire, limitează aplicarea ei în practică, în special, în situațiile de urgență. Utilitatea clinică a reconstrucțiilor tridimensionale constă în aprecierea operațiilor reconstructive după traumatismele orbitare grave suportate.

Studiul efectuat a demonstrat că este uneori dificilă diferențierea între corpul străin izodens tomografic cu structurile osoase, situație clinică depistată la 5 (17,2%) pacienți. Este dificil de diferențiat țesutul adipos, hemoragia și procesul inflamator în conținutul orbital. Artefactele, secundare interferenței distructive cu fragmentele metalice – 3 (10,3%) cazuri, distorsionează imaginea tomografică, limitând, astfel, achiziționarea informației diagnostice de înaltă calitate. Schimbarea poziției proiecției de scanare, pentru evitarea fragmentelor metalice, duce la formarea imaginilor diagnostice atipice, care sunt greu de interpretat.

Discuții. Traumatismul orbital reprezintă o indicație imediată pentru un examen imagistic, indiferent de severitatea și caracterul patologiei suspectate: corpul străin intraorbital, plaga penetrantă, fracturile osoase. Armamentariumul imagistic variază de la metode convenționale, ca radiografia simplă, până la cele mai sofisticate, ca IRM și CT. Datele literaturii contemporane indică utilitatea CT în evaluarea traumatismului orbital. Această metodă asigură gradul superior de vizualizare a integrității structurilor osoase și detalizarea suficientă a țesuturilor moi, depistarea corpurilor străini intraorbitari. Corpuri străini intraorbitari din plante, sticlă, lemn, plastic, sunt relativ greu detectabili [1,8].

Tomografia computerizată, precum și IRM, reprezintă metodele imagistice moderne, mai costisitoare în comparație cu metodele convenționale și, astfel, au o aplicabilitate mai limitată, în special în țările cu un nivel redus de viață. În asemenea condiții este important a preciza situațiile în care CT și IRM sunt indispensabile [1,3].

Tomografia computerizată este utilă în cazul unui traumatism orbital, fiind eficientă în vizualizarea țesuturilor moi, structurilor osoase și a corpurilor străini intraorbitari. CT asociată cu administrarea substanței de contrast este indicată la pacienții cu suspectare la formarea unei fistule a sinusului cavernos. Tomografia computerizată este o metodă de elecție în diagnosticarea corpului străin intraorbital. Este solicitată utilizarea straturilor de 1-2 mm, ceea ce oferă o posibilitate de depistare a corpurilor străini cu dimensiuni peste 0,7 mm. Posibilitățile diagnostice sunt limitate în caz dacă corpul străin intraorbital este localizat în apropierea sclerei [1].

Primul pas în aprecierea severității leziunilor posttraumatice ale orbitei constă în determinarea prezenței fracturilor pereților orbitei (numărul și localizarea lor, direcția și distanța deplasării fragmentelor). O parte din fragmente osoase rămân în cavitatea orbitală sau intracranial, devinind, astfel, corpi străini intraorbitari. CT este foarte utilă în determinarea complicațiilor traumatismului orbital (hematom, emfizem orbital, blocare musculară prin schimbările raporturilor anatomice orbitare), care, în succesivitate, condiționează modificarea managementului pacienților.

Emfizemul orbital se dezvoltă în cazul fracturilor peretelui medial sau ale celui superior al orbitei. În fracturile peretelui inferior este caracteristică localizarea lor în partea posterioară, care este mai

subțire. Hemosinusita maxilară ipsilaterală (opacifierea sinusului), prolabarea țesutului adipos sau blocarea mușchiului rect inferior sunt semne indirecte ale fracturii planșeului orbital inferior [3].

Modificările acuității vizuale și schimbările patologice ale câmpurilor de vedere relatează despre lezarea nervului optic și/ sau a canalului lui. Corpul străin poate fi ușor depistat într-o efuziune sangvină, care are o densitate tomografică similară cu țesuturile moi și reprezintă o colecție omogenă. Tomografia computerizată poate diferenția plasamentul intra- sau extraocular al corpului străin intraorbital, precum și relațiile lui cu structurile anatomice adiacente. Pentru o localizare corectă este necesar examenul tomografic multiplanar, cel puțin cu utilizarea scanului axial și coronar [1, 5].

Tomografia computerizată poate determina atât corpii străini radioopaci, cât și radiotransparenți. Însă sensibilitatea este diferită: dacă cel mai mic corp metalic poate avea dimensiuni peste 0,5 mm, iar corpul străin din plastic sau din lemn detectabil cu ajutorul CT va fi cu dimensiuni peste 1,5 mm. Pentru stabilirea prezenței corpului străin intraorbital este recomandată „fereastra diagnostică”: WW cu valorile 500 HU și WL cu valorile 50 HU. Pentru determinarea corpilor străini radiotransparenți este necesară utilizarea tomografiei computerizate prin fereastra osoasă, fiindcă în regimul obișnuit asemenea corpi pot fi lipsiți de contrastare relativ suficientă, necesară pentru diferențierea lor de la țesuturile adiacente. Tomografia computerizată relevă corpul străin intraorbital din lemn ca o formațiune liniară, densă, înconjurată de țesuturile moi cu o densitate similară cu cea musculară [1, 9]. Ea relevă celulita și abcesul orbital, fiind, mai puțin sensibilă ca IRM [7]. Posibilitățile diagnosticului complicațiilor intraoculare sunt limitate [5], cu toate că uneori tomografia computerizată ajută la excluderea rezultatelor fals-pozitive ale ultrasonografiei oculare (diferențierea unei bule de aer de la un corp străin intraorbital restant după o intervenție chirurgicală oftalmologică).

Dezavantajele tomografiei computerizate sunt costul relativ înalt, mobilitatea redusă și necesitatea contactului cu pacientul. În țările industrial dezvoltate această metodă este de prima elecție în cazul suspectării corpului străin intraorbital datorită sensibilității înalte. Posibilitățile limitate în depistarea complicațiilor posttraumatice, ca detașarea retinei, solicită combinarea tomografiei computerizate cu alte metode, de asemenea, lipsa reconstrucției tridimensionale, care nu este totdeauna accesibilă, îngreunează aprecierea formei corpului străin. În cazul corpului străin localizat în corpul vitreos, posibilitățile diagnostice ale ecografiei oculare sunt foarte apropiate de tomografia computerizată, dezavantajul ultimei fiind și un cost relativ ridicat [1,8]. Tomografia computerizată spiralată este superioară tomografiei computerizate simple în diagnosticarea corpului străin metalic intraorbital datorită timpului redus de investigație (de 6 ori), dozei generale de iradiere diminuate (de 2 ori), oferă o posibilitate de localizare mai precisă a corpului străin intraorbital precum și un număr mai mic de artefacte asociate [4].

Concluzii

Efectuarea tomografiei computerizate multiplanare, mai ales a celei helicoidale, este o opțiune finală în procesul de diagnostic, cu excepția cazurilor de suspectare la un corp străin intraorbital nemetalic. Comparând CT simplu și helicoidal, este important de subliniat faptul că ultima este lipsită de anumite defecte tehnice, ce aparțin inerent primei: problemele legate cu „pasul de scară”, precum și un număr de artefacte, generate de mișcarea pacientului, inclusiv cele involuntare ale structurilor anatomice oculare.

Bibliografie selectivă

1. Flynn S.B., Cannon T.C., Schmucker T., Davis R., Westfall C., *Orbital Foreign Body*. Arch. Ophthalmol., 2004; 122: 296-297.
2. Gunenc U., Maden A., *MRI in comparision with computed tomography in patients with intraocular foreign bodies*. Doc. Ophthalmol., 1994; 90: 371-375.
3. Hess U., Harms J., Lanzl I., Wilhelm T., et al., *The radiological diagnosis of an intraorbital bullet projectile*. Radiologe, 2000, Apr; 40(4): 404-7.
4. Lakits A., Prokesch R. et al., *Helical and conventional CT in the imaging of metallic foreign bodies*. Acta Ophthalmol.Scand.,2000 Feb;78(1):79-83.
5. Neumann K., *The peculiarities of the orbital foreign bodies management*. Laryngorhinootologie, 2002 Jun; 48 (6): 279-85.

6. Olmos Zapata P., Guiote Torres A. et al., *Epidemiological aspects of traumas with intraocular foreign bodies*. Arch. Soc. Esp. Oftalmol., 2005 Jan; 80(1): 19-25.
7. Shi G., Zhang X, Li Q., *Comparison between MRI and CT in detection and localization of non-magnetic intraocular foreign bodies*. Zhonghua Yan Ke Za Zhi, 1997 Mar; 33(2): 100-2.
8. Weber A.L., *Imaging techniques and normal radiographic anatomy*. in: Albert DM, ed. Principles and Practice of Ophthalmology. vol 5. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company; 1994: 3505.
9. Zhu Y., Yang J., Yu Z., *The segmentation of eye socket*. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi, 2005, Oct; 22(5): 875-9.

Rezumat

În articol a fost analizată problema utilizării tomografiei computerizate la pacienții cu traumatism orbital, complicat cu corpul străin intraorbital. Studiul a fost efectuat pe un lot din 29 de persoane. El a demonstrat specificitatea (100 %) și sensibilitatea (93,1%) înalte a CT în depistarea corpului străin intraorbital. CT a fost, la fel, eficientă în determinarea și evaluarea unor astfel de complicații ca fracturile pereților orbitari, leziunile nervului optic, detașarea corioidei și retinei, precum și în determinarea afectării cerebrale asociate.

Summary

In this article we treat the problem of the CT use in patients with orbital trauma complicated by the intraorbital foreign body. The study was carried out on 29 patients. It showed high CT specificity (100 %) and sensibility (93,1%) in the roentgen positive foreign body diagnosis. CT was equally effective in determination and appreciation of such complications as orbital wall fractures, eye ball rupture, optic nerve lesions as well as associated cerebral lesions.

STRATEGIILE CONTEMPORANE DE PREVENIRE A BOLII CRONICE DE RINICHI

Adrian Tănase¹, dr. h. în medicină, prof.univ., **Petru Cepoida**², dr. în medicină,
USMF „Nicolae Testemițanu”¹, Centrul de Dializă și Transplant renal,
IMSP Spitalul Clinic Republican²

Problema BCR pe parcursul ultimilor decenii a devenit una globală în baza următoarelor trăsăturilor caracteristice: creșterea rapidă a incidenței insuficienței renale cronice (IRC) terminale, costul extrem de înalt al tratamentului aplicat, subaprecierea semnificativă a numărului de pacienți cu această maladie (datele studiilor epidemiologice recente), rolul BCR ca factor independent de risc în dezvoltarea bolilor cardiovasculare și elaborarea concomitentă a metodelor nefroprotectoare eficiente [3].

Scopul studiului. Evidențierea strategiilor contemporane de depistare, monitorizare și prevenire a BCR și elaborarea unui program național de combatere a maladii.

Material și metode. Materialul a fost selectat cu suportul bazei de date PubMed conform formulei: (chronic kidney disease) AND (strategies OR strategy) din titlul lucrării. Au fost depistate 28 de articole în 12 reviste din literatura de specialitate. S-au utilizat și alte surse de informație, în care este tratată problema elaborării unei politici naționale de prevenire și tratament al BCR.

Rezultate și discuții. IRC reprezintă o problemă atât medicală, cât și socioeconomică de o importanță majoră [3]. În anul 2006 în lume au fost înregistrați circa 2 mln. de pacienți care au beneficiat de terapie de substituție (hemodializă, dializă peritoneală, transplant renal) în legătură cu IRC terminală [6]. Necesitatea reconștientizării managementului acestei maladii se datorează sporirii anuale cu 10-20% a numărului de pacienți cu IRC terminală, care necesită un tratament foarte costisitor de suplinire a funcției renale [4,5].

Caracterul complex al BCR în calitate de problemă primordială a nefrologiei moderne o plasează pe un loc important în planificarea activităților sistemului de sănătate publică, în special în țările în curs de dezvoltare [3], inclusiv Republica Moldova. Datele clinice, epidemiologice și socioeconomice demonstrează că riscul dezvoltării BCR este maximal în straturile sociale cu venituri modeste

[5]. Conform datelor US Renal Disease registry, confirmate de alte studii epidemiologice naționale similare, fiecărui pacient cu IRC terminală (BCR st. V), care necesită un transplant renal sau tratament prin suplینirea funcției renale, îi corespunde 200 de pacienți cu IRC (BCR st. III și IV) și 5000 de persoane cu patologii renale cronice (BCR st. I și II) [3,8]. În medie, persoanele cu diferite stadii ale BCR constituie 5-10% din populația țărilor industrial dezvoltate. Pe plan global, în momentul de față sunt apreciate circa de 400-500 mln. de persoane cu BCR [2,3].

Prima încercare de elaborare a unui complex de măsuri profilactice și de tratament al BCR, precum și a unei clasificări bazate pe dovezi științifice, a fost întreprinsă în 1999 de National Kidney Foundation (NKF), care, în baza Registrului Național de Insuficiență Renală Cronică, a elaborat un ghid, cunoscut sub denumirea K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). Acest ghid a asigurat o abordare generalizată a problemelor întregului spectru de maladii renale cronice. În baza lui au fost elaborate ghiduri naționale în Franța și Marea Britanie (2004), precum și primul ghid internațional privind boala cronică de rinichi (BCR), adoptat de International Society of Nephrology (ISN) în 2005 [5,8].

Ghidurile sus-menționate introduc o terminologie standardizată pentru evaluarea și clasificarea BCR, stabilesc un set de măsuri pentru monitorizarea funcției renale pe parcursul procesului patologic, selectează pacienții renali în funcție de factorii de risc existenți și patologiiile asociate, ceea ce creează o bază științifică solidă pentru fundamentarea unor intervenții terapeutice și profilactice eficiente [1].

Insuficiența renală cronică (IRC) definește complexul de manifestări clinice și biologice survenite ca urmare a distrugerii progresive și ireversibile a nefronilor, consecința finală a tuturor afecțiunilor renale cronice difuze. IRC este diagnosticată la pacienții cu filtrație glomerulară sub 60 ml/min / 1,73 m² suprafața corporală [8].

Boala cronică de rinichi (BCR) este definită ca o leziune renală, care durează mai mult de 3 luni și se prezintă prin schimbările patologice renale structurale sau funcționale, asociate sau nu cu diminuarea filtrației glomerulare și manifestate prin simptome clinice relevante sau schimbări patologice în urină, sânge sau rezultate patologice ale investigațiilor imagistice. Alt criteriu independent al BCR este diminuarea susținută a filtrației glomerulare sub 60 ml/min / 1,73 m², timp de mai > de 3 luni, indiferent de prezența patologiei renale. Filtrația glomerulară rămâne unicul criteriu de gradare a BCR (*tab. 1*) [4,5,8].

Tabelul 1

Clasificarea bolii cronice de rinichi (K/DOQI, 2002; ISN, 2005)

<i>Stadiul</i>	<i>Descrierea</i>	<i>Filtrația glomerulară, mL/min/1.73 m²</i>	<i>Managementul</i>
	Riscul sporit	≥ 90 (BCR asociată cu factorii de risc)	Screening; Atenuarea factorilor de risc al BCR
1	Leziunea renală cu FG normală sau sporită	≥ 90	Diagnosticul și tratamentul maladiilor asociate, încetinirea progresiei BCR, reducerea riscului
2	Leziunea renală cu FG ușor scăzută	60-89	Monitorizarea progresiei BCR
3	Leziunea renală cu FG moderat scăzută	30-59	Evaluarea și tratamentul complicațiilor
4	Leziunea renală cu FG semnificativ scăzută	15-29	Pregătirea pentru un transplant renal
5	Insuficiența renală	< 15 (sau la dializă)	Terapia de suplınire a funcției renale (la prezența uremiei)

În ghidurile contemporane au fost pentru prima dată introduși **factorii de risc** ai BCR. Studiile epidemiologice au demonstrat că aceștia contribuie independent la dezvoltarea și progresia BCR, agravând, astfel, evoluția ei (*tab. 2*) [4,5,8].

Factorii de risc în BCR

<i>Factorii de risc renali</i>	<i>Factorii de risc cardiaci</i>	<i>Factorii de risc generali</i>
Diabetul zaharat	Obezitatea	Vârsta
Hipertensiunea Arterială	Hiperlipidemia	Rasa (persoane de culoare)
Administrarea cronică a AINS	Tabagismul	Dietă cu conținut sporit de proteine

Printre factorii de risc identificați după o prelucrare statistică aprofundată a US Renal Data registry sunt *diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și dislipidemiile*, aceștia fiind cei mai importanți [3]. În funcție de caracterul și severitatea afectării renale, prezența maladiilor de bază, precum și de complicațiile lor, ghidurile internaționale propun un set de măsuri cu eficiență demonstrată, care pot fi sintetizați prin abordare stadială a pacienților cu BCR (fig. 1).

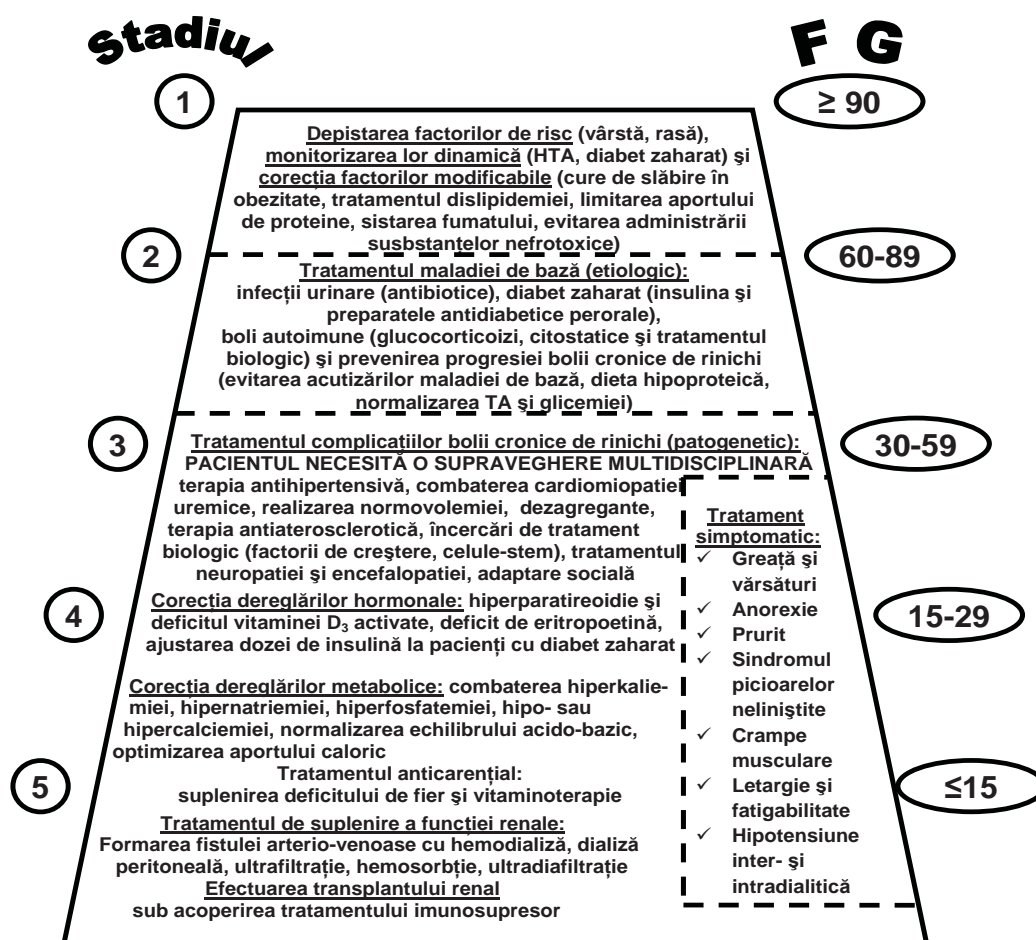


Figura 1. Managementul bolii cronice de rinichi în funcție de stadiul conform clasificării K/DOQI(2002) – ISN (2005)

Notă: 1) Terapia aplicată la etapa precedentă este continuată după necesitate la etapa următoare; 2) Tratamentul patogenetic se aplică în funcție de complicația depistată, accentuarea lui începând cu BCR stadiile III-IV este legată cu creșterea semnificativă a numărului de pacienți cu complicațiile BCR în aceste stadii.

Analizând materialul prezentat, putem conchide că la moment este creat un cadru științific solid pentru abordarea sistemică a BCR, ce include stratificarea pacienților, evidențierea factorilor de risc și identificarea măsurilor preventive și de tratament cu eficacitate clinică dovedită [3]. În același timp, trebuie de menționat faptul că ghidurile existente tratează căile posibile de prevenire și tratament al BCR fără formularea unui program coerent de management pe plan național [1,2]. Astfel, activitatea reală în domeniul prevenirii bolii cronice de rinichi se desfășoară bazându-se pe raționalmentul

general și pe experiența în creștere. Cu toate că la moment nu există nici un studiu care evaluează eficiența comparativă a implementării politicilor naționale de sănătate la capitolul bolii cronice de rinichi – toate programele au fost lansate relativ recent și sunt în curs de perfecționare continuă –, pot fi enumerate anumite trăsături considerate de noi caracteristice abordării optime față de această problemă. De asemenea, pot fi identificați pașii principali, care au fost întreprinși în SUA, în țările europene și ale Americii Latine pentru a clarifica situația epidemiologică pentru BCR și pentru a elabora un program eficient de management [1,3,4,5,8].

Prima etapă reprezintă crearea unei grup de lucru, care va avea scopul de a formula și de a aprecia implementarea politicii naționale în domeniul vizat [3]. În baza raportului preventiv este exercitat un studiu epidemiologic transversal prospectiv într-o regiune caracteristică țării, ce oferă posibilitatea de a aprecia articularitățile epidemiologice ale BCR în statul concret [7]. Însă generalizarea acestui studiu la nivel național este un lucru extrem de costisitor și laborios. Astfel, au fost propuse diferite strategii de eficientizare ale screeningului [5,7,8]. De exemplu, o cercetare, efectuată în Norvegia, a demonstrat că aplicarea criteriilor de intrare în studiu ca vârstă peste 55 de ani și/sau hipertensiune arterială, și/sau diabet zaharat are o sensibilitate de 95% și necesită investigarea numai a 6-8 persoane adulte pentru depistarea unui caz nou de BCR în comparație cu 20-25 de persoane adulte în caz de un studiu transversal fără nici o limită [7]. Sensibilitatea poate fi mărită până la 98-99% în caz de includere în lotul de cercetare a pacienților cu patologii ereditare și boli autoimune [5,7].

Astfel, screening-ul primar la moment considerat optimal pentru BCR trebuie să includă măsurarea TA și aprecierea glicemiei la etapa inițială. Apoi pacienții hiperglicemici și/ sau hipertensivi împreună cu cei cu vârstă peste 55 de ani (patologie ereditară, boli autoimune) se îndreaptă la testarea creatinemiei, măsurarea masei ponderale și a înălțimii persoanelor examinate cu calcularea ulterioară a filtrației glomerulare după formule cunoscute [7]. În baza rezultatelor obținute persoanele investigate se divizează conform clasificării ISN (2005) și se introduc în Registrul Național. De subliniat faptul că încadrarea în studiu numai a pacienților cu HTA și DZ deja cunoscute scade sensibilitatea screeningului până la 60-65%, nesemnificativ micșorând, în același timp, numărul pacienților investigați pentru depistarea unui caz nou de BCR. Abordarea prezentată are un beneficiu suplimentar: sunt evidențiați pacienți noi cu HTA și DZ. Pacienții cu BCR st. I-II vor fi atenționați în privința factorilor existenți de risc.

Repartizarea persoanelor cu BCR conform clasificării ISN (2005) este benefică și din punctul de vedere al caracterului măsurilor preventive recomandate: pentru BCR st. III este importantă prevenirea bolilor cardiovasculare (riscul dezvoltării evenimentelor fatale cardiovasculare este de 10 ori mai mare în comparație cu populația generală), iar cei cu BCR st. IV suplimentar au riscul anual de 5-15% de a progresa spre IRC terminală [7]. Pacienții cu BCR st. V necesită tratament prin suplینirea funcției renale. Luând în considerare structura patologiilor, ce determină dezvoltarea bolii cronice de rinichi, se recomandă includerea în grupele de lucru a specialiștilor nefrologi, cardiologi și endocrinologi. Pacienții cu BCR st. III-V necesită investigații suplimentare în condiții de ambulator sau de staționar în scopul stabilirii patologiei de bază, precum și caracterului de afectare renală [3,4].

Pacienții cu BCR stabilită trebuie să fie supravegheați de specialiști, cu implementarea în practică a măsurilor preventive și de tratament corepunzător stadiului BCR (*fig. 1*). Pacienții cu BCR st. I și II trebuie să fie monitorizați de medicii de familie, iar cei cu st. III-V – obligator de nefrolog [1]. Eficiența companiei de prevenire și de încetinire a progresiei BCR este semnificativ afectată de complianța populației, care poate fi considerabil majorată prin intermediul unei companii de informare în masă.

Concluzii

Boala cronică de rinichi are o prevalență înaltă în societatea modernă și cauzează mari pierderi economice, deteriorând, în același timp, calitatea vieții persoanelor afectate. La etapa actuală a dezvoltării nefrologiei contemporane o strategie optimală de management al BCR la nivel național poate fi sintetizată în următoarele puncte: crearea unui grup de lucru național, care să dirijeze procesul de screening pentru BCR în rândul populației (grupele cu risc crescut), cu supravegherea lor ulterioară de medicul de familie (BCR st. I-II) sau de nefrolog (BCR st. III-V) în colaborare cu alți specialiști (cardiolog, endocrinolog).

Bibliografie selectivă

1. Abraham G., Moorthy A.V., Aggarwal V., *Chronic kidney disease: a silent epidemic in Indian subcontinent-strategies for management*. J. Indian. Med. Assoc., 2006 Dec;104(12):689-91.
2. Atkins R.C., *The changing patterns of chronic kidney disease: the need to develop strategies for prevention relevant to different regions and countries*. Kidney Int. Suppl., 2005 Sep;(98):S83-5.
3. Barsoum R., *Chronic Kidney Disease in the Developing World*. N. Engl. J. Med., 354;10; March 9, 2006; 997-1000.
4. Combe C., Rigothier C., Vendrely B., Chauveau P., Rigalleau V., Lasseur C., *Les stratégies pour retard de la progression de la maladie chronique du rein*. Presse Med. 2007 Dec;36 (12 Pt 2):1849-55.
5. Dirks J.H., Robinson S., Burdmann E. et al., *Prevention strategies for chronic kidney disease in Latin America: a strategy for the next decade – a report on the Villarica Conference*. Ren. Fail., 2006;28(8):611-5.
6. Gambaro G., D'Angelo A., Conte M., Bonfante L., De Biase V., Lupo A., *Silent chronic kidney disease epidemic seen from Europe: designing strategies for clinical management of the early stages*. J. Nephrol., 2005 Mar-Apr;18(2):123-35.
7. Hallan S., Dahl K., Oien C., Grootendorst D., Aasberg A., Holmen J., Dekker F., *Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey*. B.M.J., 2006;333;1047-1053.
8. Mezzano S., Aros C., *Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección*. Rev. Méd. Chile., 2005;133: 338-348.

Rezumat

Boala cronică de rinichi (BCR) recent a devenit una din problemele importante ale nefrologiei moderne. Managementul adecvat al acestei patologii nefrologice actualmente este fundamentat de ghidurile elaborate în cadrul K/DOQI (2002), adoptate în continuare de societățile naționale și internaționale de specialitate. În cadrul studiilor epidemiologice, confirmate ulterior de cercetările clinice, au fost identificate 3 strategii de prevenire a dezvoltării și progresiei BCR, ce corespund criteriilor medicinei bazate pe dovezi: identificarea precoce a maladii, modificarea factorilor de risc și administrarea medicamentelor nefroprotectoare. Însă la moment în literatura de specialitate nu există un consens în privința implementării în practică a acestor strategii în cadrul unei politici naționale coerente.

Summary

Chronic Kidney Disease has recently become one of the most important problems in modern nephrology. Adequate management of this group of nephrological pathologies is nowadays based on the guides, carried out by K/DOQI (2002) and later adopted by national and international societies. Epidemiological studies, confirmed by clinical investigations identified 3 strategies for prevention of chronic kidney disease development and progression, that comply with the evidence-based medicine criteria: timely identification of the affected persons, risk factors modification as well as nephroprotective drugs administration. Although, on the moment in special literature there is no consensus regarding the practical implementation of these strategies as a part of coherent national policy.

OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI HEPATITEI CRONICE VIRALE B

Elena Tofan¹, doctorand, **Maia Țîbîrneac²**, medic, **Svetlana Nichita¹**, medic,
Ivan Butorov¹, dr.h., prof. univ., **Doina Barba¹**, dr. în medicină, asist. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”¹, IMSP „Spitalul Clinic al MSRM”²

Maladiile cronice difuze ale ficatului continuă să ramână o problemă importantă medico-socială a ocrotirii sănătății din cauza răspândirii înalte, cu progresarea lor și dezvoltarea pe parcursul a 20-30 de ani a cirozei hepatice la 20-30 % din pacienți [1;2;3;4]. Actualmente, aproximativ un milion de locuitori de pe Glob anual se îmbolnăvesc de hepatite virale și indicii morbidității tind spre majorare. Crește în permanență numărul de pacienți cu leziuni cronice ale ficatului la vârsta tânără și la cea medie. Multitudinea factorilor etiologici, patogenia complicată și progresarea evoluției maladiilor difuze ale ficatului complică tratamentul lor.

În prezent dereglările proceselor de peroxidare a lipidilor (POL) sunt considerate o verigă im-

portantă în patogenia maladiilor ficatului. În serul sangvin al pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică se depistează majorarea considerabilă a proceselor POL [1;2;3]. Efectul hepatotoxic al produselor POL contribuie la dezvoltarea proceselor inflamator-necrotice cu sindromul de citoliză [4;6;7]. În același timp, scade activitatea fermenților sistemului antioxidant (SAO). Persistarea proceselor POL influențează pronosticul bolii. În arsenalul medicamentos contemporan sunt incluse preparatele hepatoprotectoare, eficacitatea cărora nu depășește 70-80 %, iar o parte din ele posedă efecte adverse și sunt costisitoare [5;8]. Tratatamentul etiotrop antiviral continuă să rămână destul de costisitor și puțin accesibil pentru majoritatea pacienților. Ținând cont de aceasta, rămân actuale cercetările în vederea descoperirii unor metode noi alternative eficiente și puțin costisitoare.

Scopul studiului. Evaluarea eficacității tratamentului complex, ce include produse entomologice biologice active la pacienții cu hepatită cronică virală B.

Materiale și metode. Au fost examinați 35 de pacienți cu hepatită cronică virală B, care a constituit lotul 1. Din ei : bărbați - 22 (62,8%) și femei - 13 (37,2%), în vârstă de la 20 până la 60 de ani, vârsta medie fiind de $45,0 \pm 2$ ani. Pacienții din lotul 1 au administrat produsul biologic activ entomologic Imupurin, câte 300 mg pe zi, peste 2 - 3 ore după cină. Lotul 2 a inclus 20 de pacienți cu hepatită cronică virală B, din ei: bărbați -13 (65%) și femei -7 (35%) în vârstă de la 20 până la 62 de ani, vârsta medie fiind $43,5 \pm 3$ ani. Pacienții din lotul 2 au administrat produsul biologic activ entomologic Imuheptin, câte 150 mg pe zi, peste 2 - 3 ore după cină. Lotul martor l-au constituit 12 pacienți: din ei bărbați - 6 (50%); femei - 6 (50%), vârsta medie fiind de $44,0 \pm 2,0$ ani, cu hepatită cronică virală B, la care s-a administrat tratamentul de bază. Loturile au fost comparabile conform sexului, vârstei, duratei maladiei și expresiei simptomelor clinice. Au fost examinate, de asemenea, 10 persoane sănătoase cu vârsta medie de $44,2 \pm 2,5$ ani.

Diagnosticul de hepatită cronică a fost stabilit în baza acuzelor, datelor anamnestice, rezultatelor examenului obiectiv și a investigațiilor biochimice, reflectând funcția de sinteză a ficatului, gradul proceselor citolitice, inflamația mezenchimală și colestaza. La fel, s-au determinat markerii serologici ai infecției virale, indicii imunologici, peroxidării lipidelor (POL) și sistemului antioxidant (SAO), ultrasonografia organelor interne, scintigrafia hepatică, la indicații - examenul radiologic al esofagului sau fibroezofagoscopia.

Rezultate și discuții. Pe parcursul studiului efectuat a fost stabilit că până la inițierea tratamentului la pacienții examinați, în comparație cu cei sănătoși, s-a depistat scăderea T-limfocitelor până la $54,2 \pm 0,5\%$, pe când la persoanele sănătoase acest indice a fost $66,5 \pm 0,54\%$, $p < 0,001$. Nivelul limfocitelor T-helperi/inductori și al T-limfocitelor citotoxice era micșorat de 1,5 ori comparativ cu persoanele sănătoase. Numărul B-limfocitelor a fost scăzut și constituia $12,1 \pm 0,3\%$, comparativ cu $20,4 \pm 0,4\%$ la persoanele sănătoase, $p < 0,001$. Totodată, s-a depistat majorarea moderată a imunoglobulinelor G și M până la corespunzător $16,8 \pm 0,21$ g/l și $2,19 \pm 0,15$ g/l, comparativ cu $12,3 \pm 0,24$ g/l și $1,40 \pm 0,06$ g/l la persoanele sănătoase, $p < 0,001$.

Studiul stresului oxidativ la pacienții cu hepatită cronică până la inițierea tratamentului mărturisește despre creșterea veridică a proceselor POL și scăderea activității catalazei și superoxid-dismutazei (SOD). Indicele cel mai sensibil care apreciază gradul de inflamație mezenchimală este ceruloplasmina, nivelul căreia a fost de 1,5 ori mai scăzut decât la persoanele sănătoase ($p < 0,05$). În hepatitele cronice virale cu activitate înaltă, până la începutul tratamentului s-a determinat majorarea veridică a produselor POL de 2,9 ori și diminuarea activității SOD de 1,3 ori. Până la inițierea tratamentului, la pacienții din lotul de bază s-au depistat tulburări considerabile în componența lipidelor sangvine. Astfel, nivelul trigliceridelor a fost majorat cu 23,5 %, β -lipoproteidelor - cu 27,4 %, conținutul total de lipide cu 31,4 %, lipoproteidele cu densitate joasă (LDL) au fost majorate cu 29,8 %, în timp ce lipoproteidele cu densitate înaltă (HDL) au fost scăzute cu 33,1%.

Pe fundalul tratamentului cu Imupurin durata curei de tratament a fost de 1,5 ori mai mică, decât în lotul martor. Analiza dinamicii simptomelor și sindroamelor clinice la pacienții din loturile de bază și martor pe parcursul tratamentului a demonstrat că dispariția sau diminuarea manifestărilor sindromului asteno-vegetativ (slăbiciune generală, scăderea capacității de muncă) în lotul de bază s-a determinat cu 8-9 zile mai devreme decât în lotul martor. În lotul pacienților care administrau Imupurin sindromul algic s-a micșorat către a 8-9 zi de tratament și a dispărut complet în 80% cazuri către a

9,0±0,5 zi de tratament, pe când în lotul martor a dispărut cu 2-3 zile mai târziu, către a 11,0±1,3 zile și numai la 50% din pacienți.

Asocierea Imupurinei la tratamentul de bază a contribuit la regresarea dereglărilor dispeptice la a 8-9 zi de tratament, durata medie de dispariție fiind 8,5±0,3 zile, iar în lotul martor – 11,0±0,5 zile, datele fiind statistic veridice. La 80,0% pacienți din lotul de bază în acest termen a dispărut slăbiciunea generală, s-au ameliorat dispoziția și capacitatea de muncă, iar în lotul martor numai la 50% din pacienți. Datele referitoare la eficacitatea clinică a tratamentului pacienților cu Imupurină, Imuhiptină și al pacienților din lotul martor sunt prezentate în *tabelul 1*.

Pe fundalul tratamentului cu Imuheptin durata curei a fost de 1,8 ori mai mică, decât în lotul martor, dispariția sau micșorarea manifestărilor sindromului asteno-vegetativ în lotul de bază s-a înregistrat cu 6-7 zile mai devreme decât în lotul martor. Administrarea Imupurinei pe fundalul tratamentului de bază a contribuit la regresarea dereglărilor dispeptice la a 8-10 zi de tratament, durata medie de dispariție a constituit 9,5±0,5 zile, iar în lotul martor 15,0±0,8 zile ($p < 0,001$), datele fiind statistic veridice. La 85,0 % din pacienții din lotul de bază în acest termen a dispărut slăbiciunea generală, s-au ameliorat dispoziția și capacitatea de muncă, iar în lotul martor aceste efecte s-au manifestat doar la 50 % din pacienți.

Tabelul 1

Eficacitatea clinică a tratamentului pacienților investigați

<i>Eficacitatea</i>	<i>Loturile de pacienți</i>		
	<i>lotul I (n=35)</i>	<i>lotul II (n=20)</i>	<i>lotul martor (n=12)</i>
Bună	5 (14,3%)	3 (15,0%)	1 (8,4%)
Satisfăcătoare	28 (80,0%)	15 (75,0%)	8 (66,6%)
Nesatisfăcătoare	2 (5,7%)	2 (10,0%)	3 (25%)

Datele prezentate în *tabelul 1* demonstrează că rezultatele satisfăcătoare și bune ale tratamentului efectuat sunt mai înalte la pacienții din loturile I și II și au constituit, respectiv, 94,3% și 90,0%, pe când la pacienți din lotul martor numai 75,0%.

Rezultatele modificărilor indicilor biochimici ai sângelui pe parcursul curei de tratament sunt prezentate în *tabelul 2*. Tratamentul efectuat pe parcursul a 4-5 săptămâni pacienților din lotul de bază s-a reflectat pozitiv asupra indicilor biochimici sangvini în comparație cu lotul martor.

Tabelul 2

Dinamica indicilor biochimici ale sângelui

<i>Indici</i>	<i>Lotul I(n=35)</i>		<i>Lotul II(n=20)</i>		<i>Lotul martor (n=12)</i>	
	<i>până la tratament</i>	<i>după tratament</i>	<i>până la tratament</i>	<i>după tratament</i>	<i>până la tratament</i>	<i>după tratament</i>
ALAT, mkmol/l	1,78±0,1	1,18±0,2*	1,63±0,1	1,02±0,2*	1,81±0,2	1,52±0,3
AsAT, mkmol/l	1,52±0,2	1,08±0,1*	1,58±0,2	1,01±0,1*	1,48±0,2	1,39±0,4
Bilirubina, mcmol/l	58,6±0,5	31,3±0,5*	56,2±0,5	27,3±0,4*	57,5±0,5	46,4±0,6
Proba cu timol, un	6,2±0,97	4,1±0,92*	6,4±0,97	4,0±0,95*	6,3±0,99	5,4±0,97
Histidaza, un	0,74±0,18	0,15±0,05*	0,75±0,16	0,16±0,08*	0,72±0,20	0,68±0,19
Colesterolul, mmol/l	4,16±0,54	3,45±0,32	4,86±0,85	4,68±0,6	4,10±0,51	3,18±0,42
Trigliceridele, mmol/l	1,61±0,32	1,69±0,29	1,78±0,37	1,73±0,32	1,62±0,3	1,58±0,3

Notă: * - $p < 0,05$ – diferența indicilor până și după tratament este statistic veridică.

Către finele curei de tratament s-a înregistrat scăderea autentică a ALT-ului și AST-ului la pacienți din loturile I și II, atingând nivelul normal în 77,1% și 75,0% din cazuri, iar în lotul martor normalizarea acestor indici a fost semnalată numai în 50 % din cazuri. La pacienții din loturile I și II bilirubina totală a scăzut de la 58,6±0,5 până la 31,3±0,5 mcmol/l (cu 46,5%, $p < 0,001$) și de la 56,2±0,5 până la 27,3±0,4 (cu 51,4%, $p < 0,001$) mcmol/l. În același timp, în lotul martor ameliorarea acestui indice a fost nesemnificativă (cu 19,3% $p < 0,5$). Normalizarea γ -glutamyltransferazei și a probei cu timol s-a manifestat la 19 (54,2%) pacienți din loturile I și la 11 (55,0%) din lotul II. În lotul martor acești indici persistau, însă cu o intensitate mai puțin exprimată. Astfel, nivelul γ -glutamyltransferazei

s-a normalizat în 3 (25,0%) cazuri, proba cu timol în 5 (41,6%) cazuri, la restul pacienților indicii erau majorați.

La pacienții, care au asociat la tratamentul de bază Imupurina, s-a diminuat de 1,7 ori hiperagmaglobulinemia, s-a majorat de 1,5 ori hipoalbuminemia, comparativ cu lotul martor, în care au fost doar semnalate schimbări pozitive, datele fiind statistic neautentice.

După tratamentul cu Imupurină, nivelul mediu al potasiului în ser, practic, nu s-a modificat, nivelul sodiului nu a suferit modificări semnificative, cu toate că s-a semnalat tendința spre scăderea concentrației lui în ser, diferența indicilor nu a fost statistic veridică ($p > 0,1$). Parametrii medii, ce caracterizează starea funcțională a rinichilor până și după cura de tratament, au fost următorii: concentrația creatininei inițial $93,5 \pm 2,1$ și final $85,3 \pm 2,4$ mmol/l ($p > 0,1$), viteza filtrației glomerulare corespunzător $74,9 \pm 5,2$ și $78,8 \pm 2,7$ ml/min ($p > 0,1$). Indicii reabsorbției H_2O canaliculare pe parcursul tratamentului nu s-au modificat semnificativ și au constituit corespunzător $96,0 \pm 0,09$ și $96,9 \pm 0,07$ % ($p > 0,1$).

După cura de tratament cu Imunoheptină, nivelul mediu al potasiului în ser, practic, nu s-a modificat, nivelul sodiului nu a suferit modificări semnificative, dar exista tendința spre o scădere a concentrației lui în ser, însă diferența indicilor nu a fost statistic veridică ($p > 0,1$). Indicii creatininei au alcătuit inițial $92,0 \pm 2,4$ și după tratament - $89,5 \pm 3,7$ mmol/l ($p > 0,1$), viteza filtrației glomerulare corespunzător $74,8 \pm 6,6$ și $79,3 \pm 2,8$ ml/min ($p > 0,1$). Indicii reabsorbției H_2O canaliculare nu s-au modificat semnificativ și au constituit până la tratament $95,8 \pm 0,07$, iar după tratament $96,1 \pm 0,08$ % ($p > 0,1$).

Tratamentul de cură cu Imupurină și Imuhtină a influențat benefic asupra indicilor spectrului lipidic și peroxidării lipidelor: a fost marcată scăderea autentică a dialdehidei maalonice și a conjugatilor dienici, pe când la pacienții care administrau tratamentul de bază nu s-a înregistrat schimbarea indicilor numiți. Dinamica indicilor POL și SAO la pacienții cu hepatită cronică până și după cura de tratament este prezentată în *tabelul 3*.

La sfârșitul curei de tratament cu Imupurină a diminuat nivelul dialdehidei maalonice de la $14,34 \pm 1,15$ mkmol/l până la $9,56 \pm 0,70$ mkmol/l, ceea ce a constituit 33,3%, $p < 0,05$, al conjugatilor dienici de la $1,46 \pm 0,07$ un/ml până la $1,09 \pm 0,09$ un/ml, ce reprezintă 25,3 %, $p < 0,05$, majorarea activității catalazei și a superoxidismutazei corespunzător cu 28,4 % ($p < 0,05$) și 49,8 % ($p < 0,05$).

În urma curei de tratament cu Imuheptină nivelul dialdehidei maalonice s-a micșorat de la $13,83 \pm 0,92$ până la $9,56 \pm 0,7$ mkmol/l (cu 30,8%, $p < 0,001$), al conjugatilor dienice de la $1,22 \pm 0,07$ până la $0,89 \pm 0,08$ un/ml (cu 20,0%, $p < 0,001$). Activitatea catalazei și superoxidismutazei a crescut corespunzător cu 29,1% și 47,6%.

Tabelul 3

Indicii peroxidării lipidice și sistemului antioxidant la pacienții cu hepatită cronică

<i>Indici</i>	<i>Lotul I(n=35)</i>		<i>Lotul II(n=20)</i>		<i>Lotul martor (n=12)</i>	
	<i>până la tratament</i>	<i>după tratament</i>	<i>până la tratament</i>	<i>după tratament</i>	<i>până la tratament</i>	<i>după tratament</i>
Dialdehida malonică, mkmol/l	14,34±1,15	9,56±0,70*	13,83±0,92	9,56±0,7*	15,72±1,12	12,85±1,14
Conjugați dienici, un/ml	1,46±0,07	1,09±0,09*	1,22±0,07	0,89±0,08*	1,31±0,07	1,25±0,09
Catalaza, km/ml/min	14,82±0,82	19,03±0,72*	14,11±1,02	18,22±0,81*	15,71±0,93	17,21±0,88
Glutationperoxidaza, mkmol/ml/min	1,93±0,18	3,82±0,31*	1,87±0,17	3,62±0,23*	1,97±0,23	2,41±0,25
Superoxidismutaza, UC/ml	2,55±0,19	3,82±0,38*	2,14±0,26	3,16±0,38*	2,57±0,21	2,99±0,34

Notă: * - $p < 0,05$ – diferența indicilor până și după tratament este statistic veridică.

A fost stabilit, de asemenea, că tratamentul asociat cu Imupurină contribuie la ameliorarea vădită a indicilor metabolismului lipidic. Astfel, conținutul general al lipidelor în ser s-a micșorat cu 28,1 %, al β -lipoproteidelor cu 24,8 %, trigliceridelor cu 29,7 %, iar în lotul martor corespunzător cu

2,1 %, 6,9 % și cu 11,1%. Nivelul LDL la pacienții din lotul de bază a diminuat cu 20% ($p < 0,001$), nivelul HDL s-a majorat cu 30 % ($p < 0,001$), la pacienții din lotul martor parametrii analizați, practic, nu s-au modificat. Studiul efectuat a demonstrat că includerea Imupurinei în tratamentul complex al hepatitelor cronice virale contribuie la ameliorarea considerabilă a spectrului lipidic.

Monitorizarea indicilor imunologici la pacienții examinați din lotul de bază a demonstrat ameliorarea verigei celulare a sistemului imun: nivelul T-limfocitelor a crescut de la $53,9 \pm 0,3\%$ până la $64,8 \pm 0,3\%$, $p < 0,001$; T-helperilor/inductori de la $27,0 \pm 0,2\%$ până la $39,9 \pm 0,3\%$, $p < 0,001$; T-limfocitele citotoxice s-au majorat de la $18,9 \pm 0,3\%$ până la $27,0 \pm 0,4\%$, $p < 0,001$; B-limfocitele s-au mărit de la $12,5 \pm 0,2\%$ până la $19,6 \pm 0,1\%$, $p < 0,001$. În urma tratamentului s-au înregistrat schimbări pozitive ale indicilor imunității humorale la pacienții, în tratamentul complex al cărora a fost inclusă Imupurina. Astfel, conținutul IgG în sânge s-a micșorat cu 41,1%, IgM cu 27,9 %, în lotul martor corespunzător cu 13,3% și 10,4 %.

Produsele entomologice biologice active au fost bine tolerate, reacții adverse și alergice nu au fost constatate.

Concluzii

1. Micșorarea nivelului POL și activarea fermenților SAO sub influența tratamentului complex, cu includerea Imupurinei sau a Imuheptinei, demonstrează efectul membranoprotector, ce asigură stoparea sindromului de citoliză și a inflamației mezenchimale.

2. Atât Imupurina, cât și Imuheptina au efect antioxidant, manifestat prin diminuarea veridică a POL și activarea unor fermenți ai SAO.

Drept rezultat al testării preparatului Imuheptin la pacienții cu hepatită cronică virală B, s-a constatat că remediul produselor entomologice biologice active posedă proprietăți imunomodulatorii.

Bibliografie selectivă

1. V.Pântea, V.Ghicavâi, M.Ciuhrii, *Tratamentul hepatitei cronice virale C cu Hepatito-Liz 1 și Hepatito-Liz 2*. Romanian Journal of Gastroenterology, septembrie 2004, p. 180.

2. Dumbrava Vlada-Tatiana, *Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național*, Chișinău, 2005.

3. Bini E., McGready J., *Prevalence of gallbladder disease among persons with hepatitis C virus infection in the United States* *Hepatology*. 2005 May;41(5):1029-36.

4. Yong Zhang, Dapeng Liu, Qingyong Ma, Chengxue Dang, Wei Wei, Wuke Chen, *Factors influencing the prevalence of gallstones in liver cirrhosis*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006,21(9), 1455-1458.

5. V.Pântea, V.Ghicavâi, M.Ciuhrii, *Tratamentul cu Imuheptin în hepatita cronică virală C*. *Romanian Journal of Hepatology*, octombrie. 2005, p. 85-86.

6. Istrati Valeriu, Vlada-Tatiana Dumbrava, Ludmila Condrățchi ș. a., *Unele aspecte clinico-biochimice ale tratamentului cu BioR în encefalopatia hepatică*. Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, octombrie 2005.

7. Волочкова Е.В., Кокорева Л.Н., *Болезни печени и желчевыводящих путей. Печеночная энцефалопатия: особенности клинического течения и патогенетической коррекции*. *Consilium – medicum*, volume 7 N6, 2005.

8. Надинская М.Ю., *Печеночная энцефалопатия: патогенетические подходы к лечению. Руководство для врачей*. Под редакцией В.Т. Ивашкина. М., 2002, 416 с.

Rezumat

Includerea în tratamentul de bază al pacienților cu hepatita cronică etiologie virală B a produselor entomologice biologice active duce la diminuarea mai rapidă sau chiar la dispariția sindroamelor asteno-vegetativ și dispeptic, fapt ce asigură stoparea sindromului de citoliză și a inflamației mezenchimale. Atât Imupurina, cât și Imuheptina au efect antioxidant, manifestat prin diminuare veridică a POL și activarea unor fermenți ai SAO.

Summary

Embodiment of the entomologic biological active products in the standard therapy of patients with chronic viral hepatitis B contributes to rapidly reduction or disappearance of asthenovegetative and dyspeptic syndrome and facilitates cytolysis syndrome and mesenchymal inflammation stoppage. Imupurin and Imuheptin possesses antioxidant effect which manifests by authentic reduction of lipid peroxidation and antioxidative system proteins activation.

DEPRESIA LA PERSOANELE ANXIOASE

Inga Deliv, dr. în medicină, cercet. științ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Depresia reprezintă o categorie nosologică importantă, datorită complexității simptomatologice și frecvenței impunătoare în structura morbidității generale și a celei psihiatrice. Proveniența depresiei constituie subiectul a numeroase cercetări, fie în domeniul biologiei, fie în câmpul social psihodinamic la nivelul structurilor psihorelaționale [1; 2; 3]. Conform datelor de statistică, cel puțin unul din cinci oameni pe parcursul vieții fac un episod depresiv, care necesită intervenția psihiatrului. Anual sunt diagnosticate primar aproximativ 1% de depresii, riscul îmbolnăvirii pe parcursul vieții alcătuind circa 20% [4; 5; 6]. În 70% cazuri depresiile recidivează, iar în cca 15% se finalizează cu suicid [4].

O altă problemă majoră ține de faptul că 35-50% dintre depresivi nu solicită asistență medicală. În 60-80% cazuri acești bolnavi nu ajung în vizorul psihiatrului, administrând tratament indicat de medicii generaliști [7; 8]. Depresia unipolară majoră ocupă astăzi unul din primele locuri printre cele mai frecvente cauze de dizabilitate, situându-se înaintea tuberculozei și a accidentelor rutiere. Actualmente costurile economice ale depresiei sunt similare ca magnitudine cu costurile asistenței cancerului, SIDA și bolilor coronariene. Multiplele studii consacrate tulburărilor de sănătate mintală [3; 5; 6] constată prezența depresiei în structura diferitor maladii psihice și somatice, influențând evoluția, pronosticul și strategiile terapeutice. În prezent, o atenție deosebită este acordată stărilor afective mixte - depresiv-anxioase. Potrivit datelor literaturii de specialitate, simptomatologia depresivă și cea anxioasă coexistă la 83-96% bolnavi [9]. Van Praag (1998) menționează fenomenul comorbidității drept una dintre cele mai dificile probleme în sensul evaluării și tratamentului depresiei. Unii autori relatează că în cca 45-65% cazuri tulburările de personalitate semnificativ complică pronosticul evolutiv și terapeutic al depresiei [10; 11; 12]. Depresia influențează considerabil atât calitatea vieții, cât și posibilitățile adaptative ale pacientului [2; 3; 5].

Actualmente, la nivel global, depresia este cea mai frecventă cauză a invalidității la adulți. Conform datelor OMS (2000), tulburările afective alcătuiesc aproximativ 40% din numărul total de tulburări psihice, situându-se ca frecvență pe locul patru, iar către anul 2020 se presupune că depresia se va deplasa pe locul doi în structura morbidității umane [4].

Ținând cont de incidența înaltă și de coexistența frecventă a anxietății și depresiei în structura psihopatologică actuală a tulburărilor afective, de creșterea continuă a numărului de bolnavi depresivi, studierea simptomelor depresive la persoanele anxioase se impune drept una dintre direcțiile prioritare de cercetare în psihiatria modernă.

Scopul studiului. Cercetarea particularităților clinico-evolutive ale depresiei nonpsihotice la persoanele anxioase și elaborarea strategiilor de tratament al acesteia.

Obiectivele lucrării:

1. Evidențierea factorilor care favorizează declanșarea depresiei la persoanele anxioase.
2. Identificarea structurii manifestărilor clinice ale depresiei nonpsihotice la persoanele cu nivel crescut de anxietate predominant trăsătură și/sau stare.
3. Elucidarea particularităților de evoluție a depresiei la persoanele anxioase.
4. Elaborarea strategiilor de tratament în funcție de structura psihopatologică și de evoluția sindromului depresiv la persoanele cu nivel crescut de anxietate.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 124 de bolnavi de sex feminin cu depresie nonpsihotică. Vârsta bolnavilor a fost cuprinsă între 18-46 de ani, vârsta medie constituind $31,16 \pm 0,74$ ani. Diagnosticul clinic a fost stabilit în baza criteriilor ICD-10. Toți pacienții din studiul prezent au urmat tratament antidepresiv asociat cu psihoterapie. În unele cazuri pacienții au beneficiat de antidepresive de ultimă generație (SSRI – inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină), în altele li s-au administrat antidepresive triciclice (ADT). Examenul clinic a inclus acuzele, anamnestical bolii și al vieții, datele obiective, iar pentru a putea studia factorii de risc în sensul declanșării/menținerii stării depresive la persoanele cu anxietate, în colaborare cu dr. hab., profesorul universitar M. Revenco, a fost elaborat un chestionar special, care includea 46 de itemi. În funcție de prezența și nivelul anxietății, confirmat cantitativ prin testul Ch. Spiellberger, pacienții au fost divizați în III grupe: grupa I – 31 de pacienți

depressive (25%) cu predominarea anxietății trăsătură, grupa II - 30 de bolnave (24,2%) cu predominarea anxietății stare și grupa III – 34 de bolnave (27,4%) cu nivel crescut de anxietate stare și trăsătură (> 30 de puncte). Lotul martor l-au constituit 29 de bolnave depressive (23,4%), la care nivelul anxietății nu depășea limita fiziologică (< 30 de puncte).

Au fost evaluați coeficienții de corelare (rxy) între frecvența factorului de risc și severitatea stării morbide, pentru a-i evidenția pe cei mai importanți în sensul declanșării/menținerii stărilor de depresie la persoanele cu anxietate. Calculând coeficienții de eficiență (re), a fost posibilă analiza comparativă a eficienței diferitor strategii terapeutice ale depresiei la persoanele anxioase.

Rezultate și discuții. În urma investigațiilor efectuate, ținând cont de coeficienții de corelare, se poate presupune că atunci când nivelul anxietății nu depășește limita fiziologică (lotul martor), mai frecvent se vor dezvolta stări depressive nonpsihotice de severitate ușoară sau medie. Categoria de risc în acest sens fiind: persoanele cu vârsta de până la 40 de ani, cu relații interpersonale perturbate, care locuiesc în mediul urban, nu sunt încadrate în familii (sunt celibatate sau divorțate), dețin diplome de studii superioare, dar nu au serviciu, situația socioeconomică a cărora este nefavorabilă.

Evaluând cum corelează factorii de risc studiați cu severitatea depresiei la persoanele cu nivel crescut de anxietate, predominant trăsătură (grupul I), în categoria de risc major au fost incluși subiecții solitari în vârstă de până la 30 de ani, studenți sau șomeri, cu istoric familial de depresie (rxy = +0,92) și statut socioeconomic defavorabil, care locuiesc în mediul rural. Este important să ținem cont de faptul că la asemenea persoane depresia se poate declanșa chiar și în cazul unor relații intrafamiliale și interpersonale favorabile.

La bolnavii cu nivel crescut de anxietate, predominant situativă (grupul II), cei mai importanți coeficienți de corelare pozitivă depresia s-au manifestat cu: vârsta (între 30-40 de ani), studiile medii de specialitate și superioare, nivelul înalt de responsabilitate, relațiile intrafamiliale lipsite de empatie, statutul socioeconomic defavorabil. Așadar, situațiile psihotraumatizante pot crește riscul de depresie, mai ales medie sau severă, la persoanele cu vârsta între 30-40 de ani, celibatate cu studii medii de specialitate sau superioare, încadrate în câmpul muncii (în special, cu funcții care presupun responsabilitate crescută), situația socioeconomică a cărora este nefavorabilă.

Depresiile pe fundal de anxietate trăsătură și stare (grupul III) corelau pozitiv cu majoritatea factorilor studiați, dar totuși corelările cele mai intense au fost cu: vârsta de până la 40 de ani, studii superioare, incapacitatea de a se adapta la stres, relațiile intrafamiliale reci, lipsite de empatie pe fundal de conflicte cotidiene, factorii individual-psihologici subiectivi, situația socioeconomică precară.

La persoanele din lotul martor, depresia debutează lent și evoluează „liniar” (simptomele clinice nu se modifică esențial nici pe parcursul aceluiași episod morbid, nici nictemeral), manifestându-se preponderent sub aspectul stărilor depressive de grad ușor. Tabloul clinic a fost exprimat predominant de simptome somatovegetative și de tulburări hipnice sub aspectul insomniei „tardive”. Pentru acești bolnavi au fost specifice stările de anorexie cu scădere ponderală. Depresiile, de regulă, au fost responsive la tratamentul farmacologic (antidepresiv), administrarea căruia a ameliorat considerabil starea afectivă generală, către săptămâna a 8-12 a terapiei instalându-se remisiuni complete.

La persoanele din grupul I, depresiile, mai frecvent, au fost severe ca intensitate, manifestând oscilații nictemerale (predomina agravarea matinală a simptomelor somatovegetative și a celor afective). La această categorie de pacienți s-a constatat: debutul depresiei la o vârstă comparativ tânără; cea mai înaltă frecvență a episoadelor morbide repetate. În tabloul clinic al depresiei au predominat simptomele afective, stările de bulimie nervoasă și agitație psihomotorie; insomnia „medie”. S-a constatat necesitatea administrării tratamentului complex (psihoterapeutic și antidepresiv) și de durată; rezistența simptomelor la terapie; creșterea mai dificilă a calității vieții, în special sub aspectul sănătății mintale; tendința la evoluție trenantă și cronicizare. Remisiunile la această categorie de bolnavi mai frecvent au fost incomplete și instabile.

La persoanele depressive din grupul II debutul stării morbide mai frecvent a fost brusc. Se constata dependența simptomelor și a indicilor clinico-psihologici de evoluția situației psihotraumatizante, ea fiind reflectată adeseori în tabloul clinic al maladiei. La acești bolnavi au dominat depresiile de intensitate moderată sau severă cu agravarea stării generale și afective în a doua jumătate a zilei. În tabloul clinic erau frecvente insomniile „precoce”, stările anorectice, agitația psihomotorie. Aceste

depresii au manifestat evoluție fluctuantă pe parcursul aceluiași episod, starea clinică modificându-se de la o zi la alta. Ameliorarea stării generale, inclusiv afective, corela direct cu soluționarea situației psihotraumatizante sau cu îndepărtarea în timp de momentul stresogen. Concomitent s-a constatat o responsivitate mai mare a pacienților la tratamentul psihoterapeutic sau cel complex (asocierea remediilor antidepressive cu psihoterapie). Remisiunile au fost mai frecvent complete, iar recăderile erau cauzate de situații psihotraumatizante.

La pacienții depresivi cu nivel crescut de anxietate trăsătură și situativă (grupul III), depresia a debutat acut, stările depresive au fost ca intensitate severe. Debutul episodului depresiv a fost cauzat de situații stresogene ne semnificative. Simptomele depresive s-au redus în timp mai lent, comparativ cu pacienții la care predomina anxietatea stare. La acești pacienți se constata agravarea stării generale și afective în a doua jumătate a zilei, predominau insomniile „precoce” sau/și „medii”, dificil se ameliorea calitatea vieții. Depresia a manifestat evoluție trenantă, tendințe de cronicizare. Frecvența episodelor depresive, tendințele de recurență au fost mai puțin semnificative, comparativ cu bolnavii la care predomina anxietatea trăsătură. Pentru toți pacienții incluși în studiu, inclusiv din lotul martor, au fost caracteristice tulburări vegetative, tip simpaticotonie.

Coeficienții eficacității tratamentului cu SSRI sunt net superiori celor constatați către finalul investigațiilor la bolnavii care administrau ADT. Se poate de evidențiat eficiența mai rapidă a ADT în cazul asocierii depresiei nonpsihotice cu nivel crescut de anxietate situativă și impactul negativ al anxietății, în special trăsătură asupra declanșării/menținerii depresiei. Un alt moment important în aspectul terapiei stărilor de depresie la persoanele cu nivel crescut de anxietate ține de necesitatea unui tratament complex (farmacologic și psihoterapeutic) și de durată.

Concluzii

1. Factorii de risc major în sensul declanșării/menținerii depresiei, depistați la persoanele cu nivel crescut de anxietate, au fost: vârsta între 30-40 de ani, studiile superioare sau medii de specialitate, solitudinea, deținerea posturilor cu nivel crescut de responsabilitate sau șomajul, incapacitatea de a se adapta la stres, istoricul familial de depresie, statutul socioeconomic nefavorabil, iar dintre factorii individual-psihologici subiectivi, pacienții cel mai frecvent au menționat senzația de neliniște internă.

2. Depresia la persoanele anxioase manifestă particularități clinice și de evoluție specifice în funcție de tipul și nivelul anxietății.

3. Calitatea vieții pacienților este semnificativ mai redusă și se ameliorează considerabil mai dificil, în special sub aspectul sănătății mintale, la persoanele depresive cu nivel crescut de anxietate, predominant trăsătură.

4. Simptomele somatovegetative sub aspectul simpaticotoniei și tulburările hipnice sunt fenomene caracteristice tuturor pacienților depresivi, manifestând particularități specifice, în funcție de tipul și intensitatea anxietății.

5. Tulburările depresive la persoanele anxioase necesită tratament complex (psihofarmacologic și psihoterapeutic) și de durată.

Bibliografie selectivă

1. Revenco M., Railean S., Coșciug I., *Conceptul clinic și aspectul terapeutic contemporan al depresiei*. Anale științifice consacrate zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”, 17-18 octombrie, 2001; 3: 324-328.

2. Gheorghe M. D., *Depresia - condiție psihiatrică mereu actuală*. Rev. de Medicină Militară, 1997, 2: 199-207.

3. Grecu Gh., Gabos Grecu I., Grecu Gabos Marieta, *Depresia*. Ed. „Ardealul”, Tg. Mureș, 2000, p.133-197.

4. *World Health Report*, 2001, WHO, Geneva, 2001, 178 p.

5. Ветроградова О. П., *Депрессия как общемедицинская проблема*/ Ж. медицина для всех, 1997, 2, 2-9.

6. Смулевич А. Б., *Депрессии при психических и соматических заболеваниях*, М., 2003; 430 с.

7. Okasha A., *Depression*. AMEA Regional Neuroscience Conference Cairo, 2001, p. 167-252.

8. Корнетов Н. А., *Депрессивные расстройства. Систематика, диагностика, семиотика, терапия*. Томск, Сибирский издательский дом, 2001, 254 с.

9. Van Praag H. M., *Depression, anxiety, aggression: attempts to unravel the Gordian knot*. Medicographia, vol. 20, no. 2, 1998, p. 107-114.
10. Akiskal H.S., *From Dysthymia to the Bipolar Spectrum: Bridging Practica and Research*. XII Congress of Psychiatry. Abstracts, vol. 1, 2, 2002, p. 73 – 81.
11. Rendon M. et al., *APA Annal. Meeting*, № 4, 1994, p. 21–31.
12. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., *Актуальные вопросы фармакотерапии депрессий*. Новые достижения в терапии психических заболеваний, М., 2002, 211–31.

Rezumat

Au fost investigate 124 de femei cu depresie nonpsihotică cu vârsta între 18-45 de ani. La 95 dintre pacienți (grup de studiu), depresia se asocia cu un nivel crescut de anxietate trăsătură sau/și stare. Lotul de control l-au constituit 29 de bolnavi la care nivelul de anxietate nu depășea limita fiziologică. Utilizând un chestionar elaborat special și calculând coeficienții de corelare, a fost studiat impactul diferitor factori de risc semnificativi în sensul declanșării depresiei la persoanele cu nivel crescut de anxietate.

Au fost evaluați coeficienții eficacității tratamentului cu antidepressive triciclice și inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină la această categorie de pacienți. Au fost evidențiate particularitățile clinico-evolutive ale depresiei în funcție de tipul anxietății: la pacienții cu nivel crescut de anxietate trăsătura depresia evolua lent, severitatea ei corela direct cu intensitatea anxietății, în tabloul clinic predominau simptomele afective fără fluctuații nictemerale evidente, manifestând tendințe de recurență și cronicizare. Depresia asociată cu anxietate situativă debuta acut, simptomele afective se interferau frecvent cu tulburări vegetative, în tabloul clinic erau prezente ideea autolitică și agitația psihomotorie. Evoluția depresiei corela direct cu evoluția situației stresogene; când depresia evolua pe fundal de anxietate, stare și trăsătură manifestate în egală măsură, debutul a fost brusc, cauzat adeseori de situații stresogene nesemnificative, tabloul clinic a fost polimorf, episoadele depressive fiind severe cu tendințe de recurență. Tulburările vegetative, mai frecvent sub aspect de simpaticotonie și disomniile, au fost simptome comune tuturor pacienților investigați.

Tratamentul depresiei la persoanele cu nivel crescut de anxietate trebuie să fie complex (psihoterapeutic și farmacoterapeutic) și de durată, cu utilizarea obligatorie a remediilor antidepressive cu efect anxiolitic.

Summary

There were investigated 124 of women from 18 to 45 years, suffering from a non-psychotic depression. For 95 patients (basic group), the depression has been accompanied with an increased level of the personal and/or reactive anxiety. 29 patients, with the anxiety level within the physiologically acceptable limits, formed a control group. By applying the specially elaborated questionnaire and by establishing the correlation coefficients, the factors contributing to the development of depression at the persons with an increased level of anxiety have been studied.

The coefficients of tricycles antidepressants and selective serotonin recapture inhibitors efficiency, for this category of patients, have been studied. The particularities of the depression clinics and course, depending on the type of anxiety, were established: for the persons with an increased level of the personal anxiety, the depression was developing gradually, its severity was correlating in a positive way with the anxiety level, in the clinical picture, the affective symptomatology without any wide daily oscillations was prevailing, having tendencies to a chronic course and incomplete remissions; the depression against the background of a reactive anxiety was characterizing with an acute beginning, in the clinical picture, somatic-vegetative and affective symptoms were observed, the suicidal thoughts, the psychomotor agitation was present; its evolution was depending on the stressogenic situation dynamics, while the personal and reactive anxiety was declaring itself to the same extent, the depressions were evolving acutely, even after non-considerable stresses, the clinic polymorphism, the grave depressive episodes with a tendency to the recidivism were prevailing. The vegetative dysfunctions, more often in the form of the sympathicotonia and sleep disturbance were present at the most examined patients.

The treatment of the depression, for anxious persons, must be complex (psychotherapeutic and pharmacologic) and long-term, and must include obligatory the antidepressants with an anti-anxiety effect.

MORFOMETRIA APARATULUI NERVOS DIN PLEXURILE COROIDE ALE VENTRICULELOR ENCEFALULUI

Alexei Darii, dr. în medicină, conf.univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Una din problemele fundamentale ale științelor medicale este cea a structurii, fiziologiei și patologiei circulației sangvine a creierului. În ultimul timp ea capătă o actualitate mai mare, dat fiind faptul că dereglările vasculare și hemodinamice cerebrale devin tot mai frecvente, mai grave și cu un grad înalt de letalitate, care, după datele OIS, se află pe locul trei după maladiile cardiovasculare și oncologice.

Sunt studiate detaliat fiziologia circuitului sangvin cerebral și starea aparatului nervos al vaselor sangvine la om și animale [6;7;8;4;2;5] ș. a. Însă o atenție mică este acordată studierii structurii, fiziologiei și inervației plexurilor coroide ale ventriculelor creierului uman, derivate ale pia mater, care, după aspectele anatomic, funcțional și topografic, reprezintă un sistem deosebit de organe, situat la limita a două medii din organism, cu un rol principal în producerea și menținerea constantă a calității și cantității licvorului.

Dereglarea structurii, funcției și inervației acestui sistem poate provoca diferite dereglări și maladii ale SNC, care în consecință influențează atât confortul neurologic și psihic al persoanei afectate, cât și nivelul ei de adaptare socială [10; 9; 1;3].

Toate aceste considerente au provocat interesul de a studia dezvoltarea, structura și inervația plexurilor coroide din ventriculele creierului uman la unele etape ale ontogenezei.

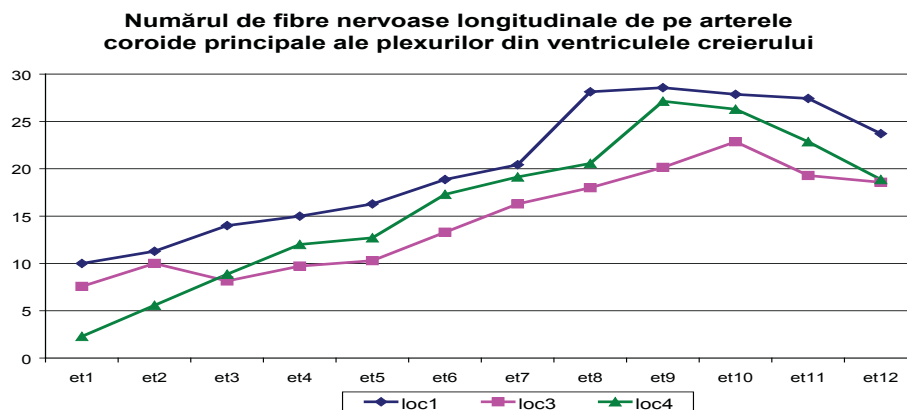
Material și metode. Materialul (plexurile coroide) a fost colectat de la embrioni și feți, copii și maturi în primele 12 ore după deces. S-au colectat preparate din toate grupele de vârstă până la 86 de ani și prelucrat prin metoda de impregnare cu săruri de argint, după E. Rasskazova și V. Kuprianov

Analizei au fost supuse datele morfometrice referitoare la numărul de fibre nervoase longitudinale și transversale de pe pereții arterelor coroide principale ale plexurilor coroide din ventriculele laterale (a. anterioară și posterioară), ventriculul trei (a. medie) și patru (a. posterioară), numărul fibrelor nervoase ale rețelei microcirculatorii și ale stratului tisular al plexurilor coroide din ventriculele creierului uman. Materialul colectat a fost repartizat în 12 perioade de vârstă a ontogenezei.

Metodele de evaluare statistică a rezultatelor explorative. Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză variațională, descriptivă și dispersională. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat criteriul Student. Pentru estimarea variației unei variabile (unui parametru numeric) sub influența unei variabile de grupare s-a folosit procedura de analiză dispersională – Anova. Ca criteriu de testare a veridicității deosebirii între medii s-a utilizat criteriul F. Eficacitatea modelului s-a stabilit prin coeficientul de determinare D. Cu cât acest coeficient este mai aproape de 1 cu atât modelul este mai adecvat.

Rezultate. Astfel, conform rezultatelor obținute (*diagrama 1*), valorile medii aritmetice ale fibrelor nervoase longitudinale prevalează la arterele plexurilor coroide laterale în toate perioadele de vârstă în raport cu numărul de fibre nervoase longitudinale ale arterelor principale ale plexurilor coroide din ventriculele trei și patru.

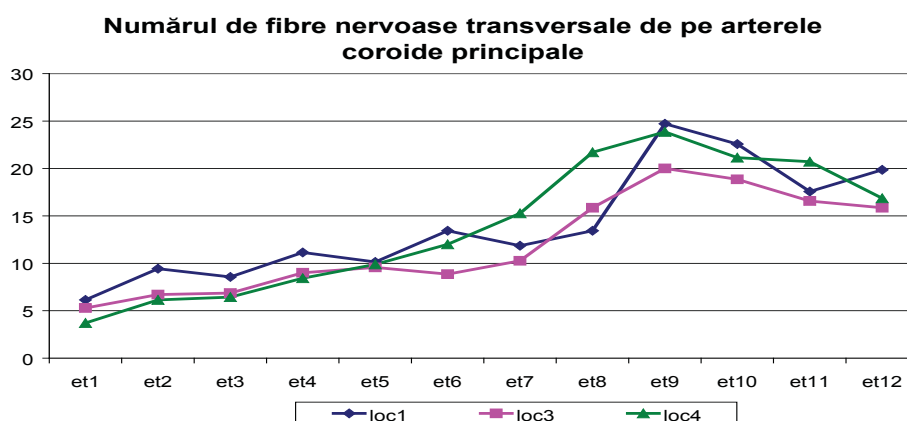
Fibrele nervoase longitudinale de pe pereții arterelor principale ale plexului coroid din ventriculul trei în primele perioade de vârstă prevalează asupra fibrelor nervoase longitudinale de pe arterele principale din ventriculul patru.



Loc 1 – plexul coroid din ventriculul lateral; loc 3 – plexul coroid din ventriculul trei;
loc 4 – plexul coroid în ventriculul patru

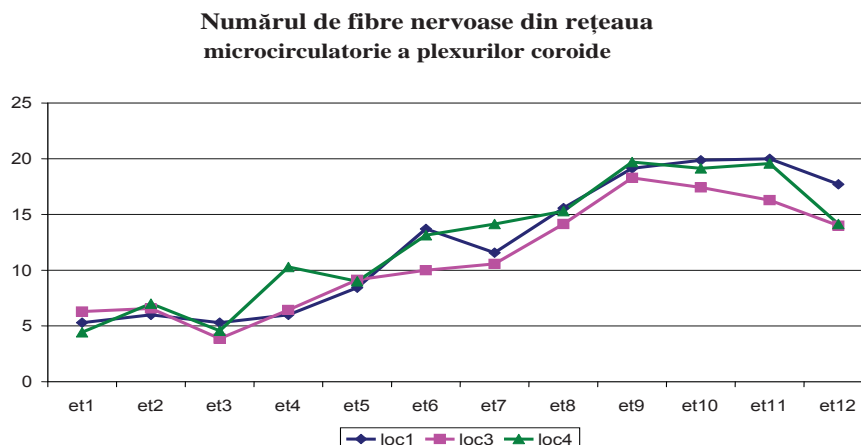
Valorile numerice medii ale fibrelor nervoase transversale ale arterelor coroide principale ale plexurilor coroide din ventriculele creierului uman sunt mai mici ca cele ale fibrelor nervoase longitudinale. În aspect ontogenetic, de asemenea, la diferite etape de vârstă prevalează unele sau altele valori ale arterelor principale coroide din plexurile creierului. Semnificativ este faptul că în perioada copilăriei aceste valori la un moment anumit devin egale, apoi cresc brusc cu diferite variații numerice și variante de prevalări (*diagrama 2*).

Diagrama 2



Un număr și mai mic de fibre nervoase prezintă rețeaua microcirculatorie a plexurilor coroide din ventriculele creierului. Aici se observă o creștere lentă a valorilor cantitative ale nervilor pe parcursul ontogenezei (*diagrama 3*).

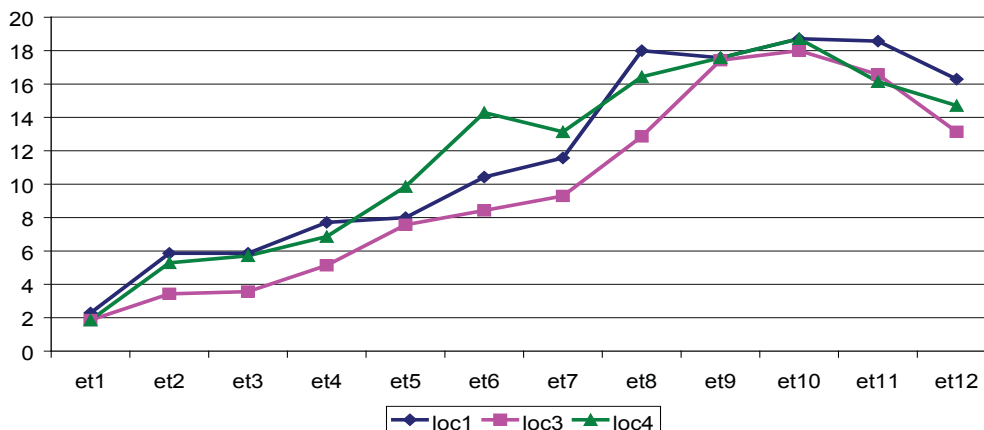
Diagrama 3



Cel mai mic număr de fibre nervoase îl conține stratul tisular al plexurilor coroide. Aici deviațiile numerice ale fibrelor nervoase la diferite perioade de vârstă sunt mai pronunțate ca în rețeaua microcirculatorie (*diagrama 4*).

Diagrama 4

Numărul de fibre nervoase în substratul tisular al plexurilor coroide



De menționat faptul că în procesul dezvoltării ontogenetice a omului sunt perioade de vârstă în care numărul fibrelor nervoase de pe pereții arterelor coroide, din rețeaua microcirculatorie și stratul tisular al plexurilor coroide din ventriculele creierului cresc cu diferențe valorice semnificative, iar în alte perioade diferența este neînsemnată.

Valoarea maximă numerică a fibrelor nervoase din plexurile coroide cerebrale se înregistrează la vârsta maturității și se menține, practic, la același nivel până la vârsta de 60 – 65 de ani, după care se atestă o micșorare importantă a acestor valori.

Concluzii

Rezultatele analizei valorilor morfometrice ale fibrelor nervoase din plexurile coroide ale ventriculelor creierului uman diferă pe parcursul dezvoltării ontogenetice de la o perioadă de vârstă la alta atât în unul și același plex coroid, cât și între plexurile coroide din diferite ventricule. Aceste variații sunt în concordanță directă cu dezvoltarea morfologică și funcțională a creierului, a vascularizației creierului și a plexurilor coroide, inclusiv ale rețelei microcirculatorii și stratului tisular al plexurilor coroide.

Bibliografie selectivă

1. Aso M., Kurachi M., Suzuki M. et al., *Asymmetry of the ventricle and age at the onset of schizophrenia*. European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience. 245, (3), 142-4, 1995.
2. Ando K., *Innervation of two peptidergic (substance P and calcitonin gene-related peptide) nerves in the cerebral arteries and choroid plexus of the Japanese Newt (Triturus pyrrhogaster)*. Vet Med Sci, 1997 Nov.59(11), 971-6.
3. Berrardi A., Haxby J., De Carli C. et al., *Face and word memory differences are related to pattern of right and left lateral ventricle size in healthy aging*. Journal of Gerontology. Series B. Psychological Sciences & Social Sciences, 52, (1), 1997. P54-61.
4. Edvinson L., Jansen J., Uddman R. et al., *Innervations of the human cerebral circulation*. Journal of The Autonomic Nervous System., 49. Suppl., 591-6, 1994, Sept.
5. Toda N., Ayajiki K., Okamura T., *Inhibition of nitrooxidergic nerve function by neurogenic acetylcholine in monkey cerebral arteries*. Journal of Physiology 498 (Pt2), 453-61, 1997, Jan.15.
6. Добровольский Г.Ф., *Изучение срединных структур мозга и системы ликворообразования в условиях патологии ЦНС*. Архив патологии 58(3): 30-3, 1996.
7. Куприянов В.В., Жица В.Т., *Нервный аппарат кровеносных сосудов головного мозга*. Кишинев, «Штиинца», 1975, 247с.

8. Мотавкин П.А., Ломакин А.В., Черток В.И., *Капилляры головного мозга*. ДВНЦ АН СССР, Владивосток, 1983, 140 с.

9. Науменко В.Г., Митяева Н.А., *Изменения в легких и сосудистых сплетениях головного мозга при хронической алкогольной интоксикации*. Суд.мед. экспертиза, № 4, т. 27, 1984, с. 33-36.

10. Польский В.И., Шарипов Ф.Х., *Морфологические изменения сосудистых сплетений мозга при гипертонической болезни и атеросклерозе*. Здоровоохр. Таджикистана, №1, 1975, с.10-15.

Rezumat

Valorile numerice ale fibrelor nervoase din plexurile coroide ale encefalului uman pe parcursul dezvoltării ontogenetice variază între ele la diferite etape de dezvoltare. Aceste variații sunt în concordanță directă cu dezvoltarea morfologică și funcțională a creierului, plexurilor coroide și a rețelei vasculare.

Summary

The digital values of the nervous fibres from the choroids plexes of the human brain vary between them at different stages during ontogenetic development. These variations are in direct concordance with morphological and functional development of the brain, choroids plexes and of vascular network.

INTEGRARE ÎN PROGRAMUL UNIUNII EUROPENE

ASPECTE DE DEZVOLTARE A SISTEMULUI DE SĂNĂTATE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Constantin Ețco¹ dr. h. în medicină, prof. univ., **Mihai Ciocanu**², dr. în medicină, conf. univ., **Mircea Buga**³, USMF Nicolae Testemițanu¹, Centrul Național de Management în Sănătate², Ministerul Sănătății al RM³

După obținerea independenței, în 1991, Republica Moldova a trecut printr-o perioadă de tranziție turbulentă, determinată de o criză economică și socială acută. Trecerea la relații economice libere, de piață a influențat negativ asupra dezvoltării Sistemului de Sănătate, reducându-se esențial numărul de instituții medicale, de paturi de spital, asigurarea cu cadre medicale, înrăutățindu-se indicatorii demografici, nivelul de sănătate a populației etc.

Dezvoltarea sistemului de sănătate este o parte componentă a politicii socioeconomice a statului, expuse în Programul de activitate a Guvernului pe anii 2005-2009 „Modernizarea țării – bunăstarea poporului”, în Strategia de Creștere Economică și Reducere a Sărăciei (SCERS), în Programul Național „Satul Moldovenesc”, în Planul de Acțiuni Republica Moldova – Uniunea Europeană, în Politica Națională de Sănătate și în Codul cu privire la știință și inovare al Republicii Moldova.

În anii ‘90 ai secolului trecut, Republica Moldova dispunea de una dintre cele mai puternice rețele de instituții medicale din regiune (*tab.1*). Numărul de spitale (inclusiv departamentale) era de $6,42 \pm 0,4$ la 100 mii locuitori, în comparație cu media din UE de $3,27 \pm 0,3$ și din Europa Centrală și de Est de $2,18 \pm 0,2$ ($P < 0.01$).

Tabelul 1

Numărul de spitale (la 100000 de locuitori) și numărul de paturi (la 10000) în Republica Moldova și în țările membre ale UE, aa. 1998-2006

Nr.	Indicatori	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
1.	Numărul de spitale subordonate Ministerului Sănătății al RM	245	90	65	65	65	65	65	65	65	65
2.	Numărul de spitale la 100000 de locuitori în RM, inclusiv spitale departamentale	6,42	3,50	3,09	2,59	2,60	3,07	3,27	3,23	3,10	3,2
3.	Numărul de paturi de spital	38169	25925	23487	22850	22194	21813	20752	20457	20265	20287
4.	Număr de paturi la 10000 locuitori în RM	104,6	71,1	64,6	63,0	61,3	60,5	57,6	57,0	56,6	56,8
5.	Numărul de spitale la 1000000 locuitori în țările UE	3,27	3,25	3,24	3,32	3,19	3,09	3,06	3,04	nd	nd
6.	Număr de paturi la 10000 locuitori în țările UE	65,9	64,3	63,2	62,2	61,3	59,7	58,7	58,5	nd	nd

Numărul de paturi de spital la 10 mii de locuitori era de 1,6 ori mai mare decât media din țările UE (respectiv 104,6 și 65,9 paturi la 10 mii locuitori). Fiecare teritoriu administrativ avea un spital raional, 2-5 spitale în localitățile rurale și mai multe instituții medicale de ambulator. Spitalele erau create conform unui model arhitectural fragmentat, multe servicii, de obicei, aflându-se, în diferite

clădiri. Aceasta a determinat sporirea considerabilă a cheltuielilor de întreținere a imobililor, mai ales pentru energia termică și electricitate. Totodată, numărul de instituții medicale de ambulator la 100 mii locuitori (inclusiv din asistența medicală primară) în Republica Moldova în comparație cu țările membre ale UE era mai mic (*tab.2*) și nu acoperea cu servicii medicale de bază întreaga populație. De menționat faptul că acest număr de instituții medicale de ambulator a fost obținut datorită implementării, începând cu anul 1983, a planului strategic de dezvoltare a rețelei de instituții de asistență medicală primară pentru localitățile rurale, elaborat de către remarcabilul savant și organizator, profesorul Nicolae Testemițanu, sub supravegherea căruia au fost construite circa 250 de instituții de tip nou.

Tabelul 2

Numărul de instituții medicale de ambulator în Republica Moldova și în țările membre ale UE la 100000 de locuitori, anii 1998-2006

<i>Nr.</i>	<i>Indicatori</i>	<i>1998</i>	<i>1999</i>	<i>2000</i>	<i>2001</i>	<i>2002</i>	<i>2003</i>	<i>2004</i>	<i>2005</i>	<i>2006</i>	<i>2007</i>
1.	Numarul de Centre ale Medicilor de familie	36	48	48	48	48	48	48	49	49	49
2.	Numărul de Centre de Sănătate	367	376	381	369	368	392	397	392	393	397
3.	Numărul de Oficii ale medicilor de familie	358	360	441	529	542	535	554	551	556	560
4.	Instituții medicale de ambulator în RM la 100000 de locuitori	14,5	14,2	13,4	12,8	13,3	16,0	17,7	18,2	18,6	19,0
5.	Instituții medicale de ambulator în țările membre ale UE la 100000 de locuitori	23,9	23,5	25,3	25,2	25,5	25,5	26,3	26,4	nd	nd

Guvernul a întreprins măsuri susținute în vederea optimizării infrastructurii și optimizării cheltuielilor în sistemul de sănătate. În baza Hotărârii Guvernului Republicii Moldova nr. 668 din 17.07.1997 „Cu privire la aprobarea concepției reformării sistemului asistenței medicale din Republica Moldova în condițiile economiei noi pentru anii 1997-2003” pe parcursul anilor 1988-1999 au fost reprofilete 195 de spitale rurale, care în trecut aveau o capacitate de 40-80 de paturi de spital și erau ineficiente din punct de vedere economic și medical. Numărul de spitale s-a micșorat de la 245 în anul 1998 până la 65 în anul 2000. Concomitent, s-a micșorat și numărul de paturi de spital, de la 38169 în anul 1998 până la 21813 în anul 2003. Începând cu anul 2000, indicele asigurării populației Republicii Moldova cu paturi de spital s-a egalat cu media din țările UE. Micșorarea numărului de paturi, alături de integrarea serviciilor medicale (spitalizări planificate cu examinări ale pacienților în condiții extraspitalicești), aplicarea la scară largă a tehnologiilor avansate de tratament (implementarea standardelor medico-economice de tratament) au condiționat o îmbunătățire semnificativă a indicatorilor de activitate în spitale (*tab. 3.*).

Tabelul 3

Utilizarea paturilor de spital (în %) și durata medie de spitalizare (zile) în spitalele din Republica Moldova și în țările membre ale UE, aa. 1998-2006

<i>Nr.</i>	<i>Indicatorul</i>	<i>1998</i>	<i>1999</i>	<i>2000</i>	<i>2001</i>	<i>2002</i>	<i>2003</i>	<i>2004</i>	<i>2005</i>	<i>2006</i>	<i>2007</i>
1.	Numărul de zile exploatare pe an	260	268	250	272	285	280	241	265	272	275
2.	Utilizarea patului în an, RM, în %	77.6	71,0	66,7	70.7	75.1	74.8	62,9	67,7	68,3	69,1

3.	Durata medie de spitalizare, RM, zile	17,6	16,1	13,4	12,4	11,4	10,6	9,2	9,8	9,8	9,9
4.	Utilizarea patului în an, țările membre UE, în %	82,6	77,6	76,7	76,7	76,7	76,7	76,2	79,7	nd	nd
5.	Durata medie de spitalizare, țările membre, UE, zile	10,2	9,9	9,8	9,6	9,5	9,4	9,3	9,2	nd	nd

Durata medie de spitalizare s-a micșorat de la 17,6 zile în 1998 până la 9,9 zile în 2007 (P 0.001). Utilizarea paturilor a crescut de la 260 de zile pe an în 2000 până la 275 de zile în 2007 și constituie 69,1%. Numărul de persoane spitalizate s-a majorat de la 502,5 mii în anul 2001 până la 609,8 mii în anul 2007 sau cu 21,4%.

În conformitate cu Hotărârea Colegiului Ministerului Sănătății din 2 martie 2006 „Cu privire la activitatea Ministerului Sănătății în anul 2005 și direcțiile strategice de dezvoltare pentru anul 2006”, continuă elaborarea Conceptului de optimizare și de modernizare a sectorului spitalicesc și de asistență medicală specializată, care va include o nouă clasificare a spitalelor, crearea Centrelor de excelență și eșalonarea asistenței medicale spitalicești. În corespundere cu recomandările Organizației Mondiale a Sănătății, Ministerului Sănătății al Republicii Moldova propune:

- elaborarea unei strategii de dezvoltare a serviciului spitalicesc, bazată pe lucrările și recomandările comunității internaționale și, în același timp, adaptată la necesitățile specifice ale țării;
- un model de organizare eficient, ținând cont de constrângerea economică, standardele internaționale, precum și de unele necesități de sănătate publică, așa ca asistența de reabilitare și medico-socială;
- o clasificare nouă bazată pe eșalonarea asistenței spitalicești: spitale raionale (comunitare), spitale teritoriale, Centre de performanță (la Bălți, Dubăsari, Chișinău, Cahul), spitale republicane monoprol, clinici universitare;
- implementarea noilor forme de asistență medicală spitalicească, inclusiv chirurgicală (staționar de zi și de o zi, servicii specializate de ambulator etc.).

În contextul celor expuse mai sus, la 3 iulie 2007, a fost semnat cu Banca Mondială acordul de implementare a Proiectului Servicii de Sănătate și Asistență Socială. În cadrul Proiectului vor fi finanțate (cu finanțarea paralelă din partea Băncii Consiliului Europei pentru Dezvoltare) fazele 1 și 2 de modernizare a Spitalului Clinic Republican. Proiectul va acorda asistență în evaluarea necesităților de capacitate a spitalelor pentru anii ce urmează și inițierea procesului de modernizare a rețelei spitalelor. Va fi elaborat Planul Național General al Spitalelor pentru ghidarea procesului de reorganizare și determinarea viitoarelor investiții în acest sector. Planul Național General al Spitalelor (PNGS) va stabili unde și ce servicii urmează a fi prestate populației și ce resurse, fizice și umane, vor fi necesare pentru funcționarea sistemului.

O parte însemnată a resurselor economisite din contul optimizării fondului de paturi de spital au fost redirecționate spre sectorul de asistență medicală primară. În conformitate cu Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 1134 din 09.12.1997 „Cu privire la dezvoltarea asistenței medicale primare” în perioada anilor 1998-2003 au fost fondate 49 de Centre ale Medicilor de Familie în municipii și centrele raionale, 397 Centre de Sănătate și 560 de Oficii ale Medicilor de Familie în localitățile rurale, care, la rândul lor, încorporează 329 de filiale ale Oficiilor Medicilor de Familie.

În perioada 2002-2007 a fost realizat un amplu program de reabilitare a instituțiilor medicale primare din localitățile rurale, care a prevăzut, pe de o parte, reparații capitale a 100 Centre de Sănătate, iar, pe de altă parte, dotarea cu echipamente și aparataj medical contemporan, au fost dotate de asemenea, cu seturi standard de aparataj medical performant toate Centrele Medicilor de Familie municipale și raionale. În anul 2007 a demarat programul guvernamental de asigurare a Centrelor de Sănătate rurale cu transport. În acest scop au fost procurate și repartizate 64 de automobile cu tracțiune dublă.

În vederea consolidării serviciului de Asistență Medicală Urgentă și în conformitate cu prevederile Hotărârii Guvernului Republicii Moldova „Cu privire la crearea Serviciului centralizat de Asistență Medicală Urgentă din Moldova” în anul 2003 au fost organizate Stațiile Zonale de Asistență Medicală Urgentă „Nord”, „Centru”, „Sud” și „UTA Găgăuzia” și 41 de substații raionale și municipale de Asistență Medicală Urgentă cu 85 de puncte de asistență medicală urgentă în localitățile rurale. În perioada 2001-2007, substațiile raionale și municipale de Asistență Medicală Urgentă au fost dotate cu 124 de ambulanțe de standard european și 89 de ambulanțe cu tracțiune dublă pentru punctele rurale și substațiile raionale.

Pe parcursul anilor 2003 - 2007 numărul solicitărilor la serviciul de urgență a crescut de la 606,1 mii până la 1005,6 mii sau de 1,7 ori, asigurând accesul universal al populației la asistența medicală urgentă la etapa prespitalicească.

Începând cu 1 ianuarie 2004, au fost implementate asigurările obligatorii de asistență medicală, care au făcut asistența medicală mai accesibilă sub aspect financiar și, ca rezultat, sistemul de sănătate a devenit mai receptiv la necesitățile populației. Circa de 2/3 din bugetul consolidat pentru sănătate reprezintă mijloacele fondurilor asigurărilor obligatorii (Fig. 1).

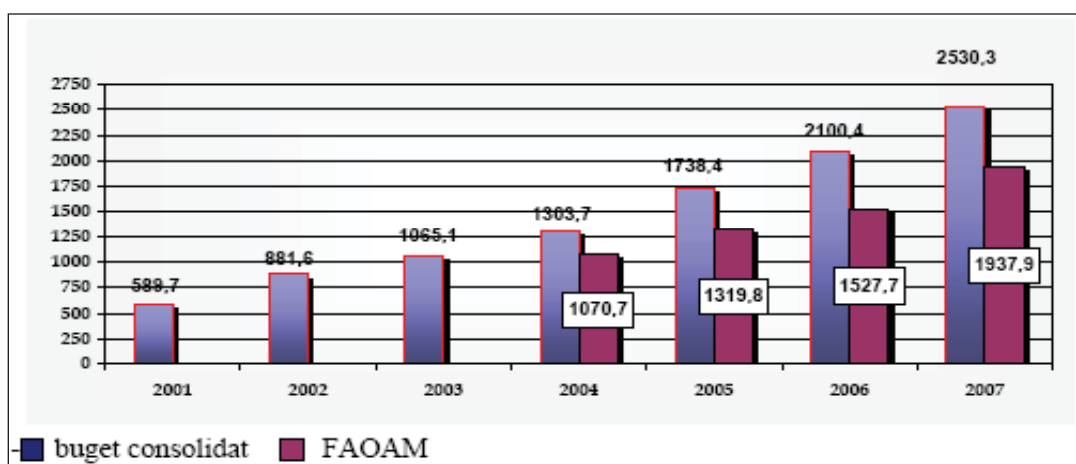


Fig. 1. Ponderea mijloacelor fondurilor AOAM în bugetul consolidat al ocrotirii sănătății, 2004-2007

Sporirea finanțării sectorului sănătății a permis instituțiilor medico-sanitare publice să activeze într-un mod sigur și să planifice mai real volumul serviciilor prestate populației. Față de anul 2003 veniturile și cheltuielile instituțiilor medicosanitare publice au crescut de cca 2,4 ori. Analiza prealabilă a activității economicofinanciare a instituțiilor medico-sanitare publice, încadrate în sistemul asigurărilor obligatorii de asistență medicală, demonstrează că veniturile parvenite din toate sursele pe parcursul anului 2007 au constituit 2052,6 mln. lei în comparație cu 847,4 mln. lei în anul 2003 (Fig. 2).

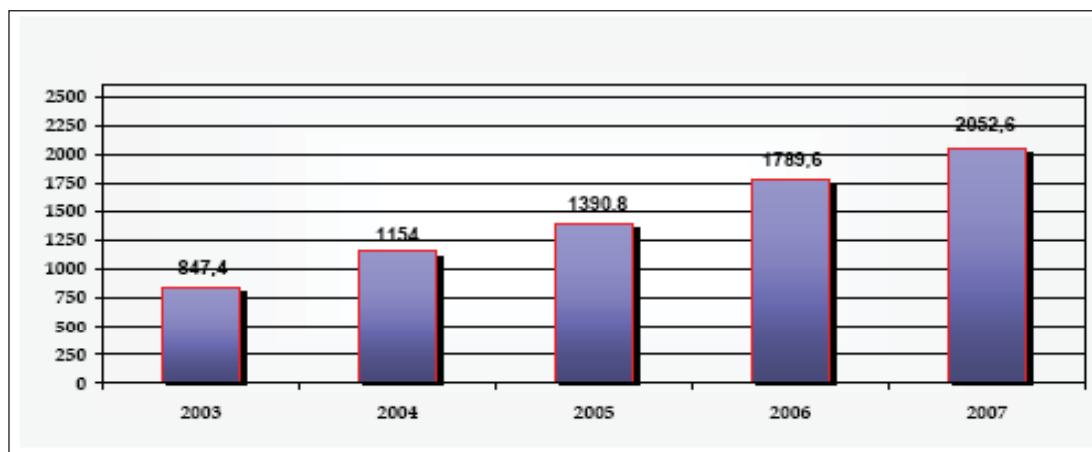


Fig. 2. Dinamica veniturilor și cheltuielilor în instituțiile medico-sanitare publice în perioada anilor 2003-2007

După implementarea asigurărilor obligatorii, a fost posibilă, de asemenea, sporirea substanțială a resurselor financiare alocate Programelor naționale de sănătate, inclusiv pentru dotarea instituțiilor medicale cu tehnologii moderne.

Analiza structurii veniturilor financiare în instituțiile medico-sanitare publice în anul 2007 demonstrează că fondurile asigurărilor obligatorii de asistență medicală (FAOAM) și alocațiile bugetare preconizate pentru medicamente achiziționate centralizat și tratamentul bolnavilor cu maladii social-condiționate constituie 82,8 %. (Fig. 3).

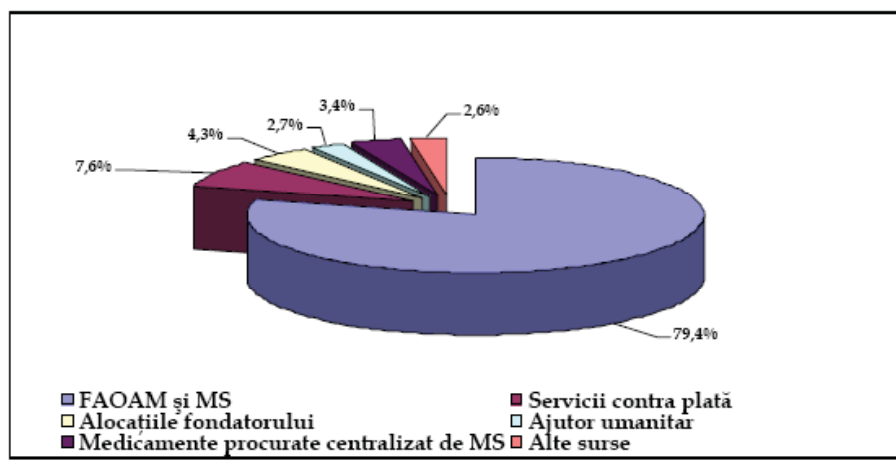


Fig. 3. Structura veniturilor instituțiilor medico-sanitare publice din Republica Moldova în anul 2007 (%)

Monitorizarea cheltuielilor demonstrează că sursele financiare au fost utilizate, în principal, pentru procurarea medicamentelor, produselor alimentare și pentru salarizare. Pe parcursul ultimilor 4 ani, cheltuielile la capitolul medicamente au crescut de 2,1 ori, iar la produsele alimentare de 1,6 ori. Realizarea indicatorilor de performanță, care reflectă, în primul rând, calitatea serviciilor medicale și un element destul de esențial - satisfacerea necesităților medicale ale populației asigurate – s-a aflat pe parcursul anilor 2004-2007 printre prioritățile de bază în activitatea instituțiilor medico-sanitare publice (Fig. 4).

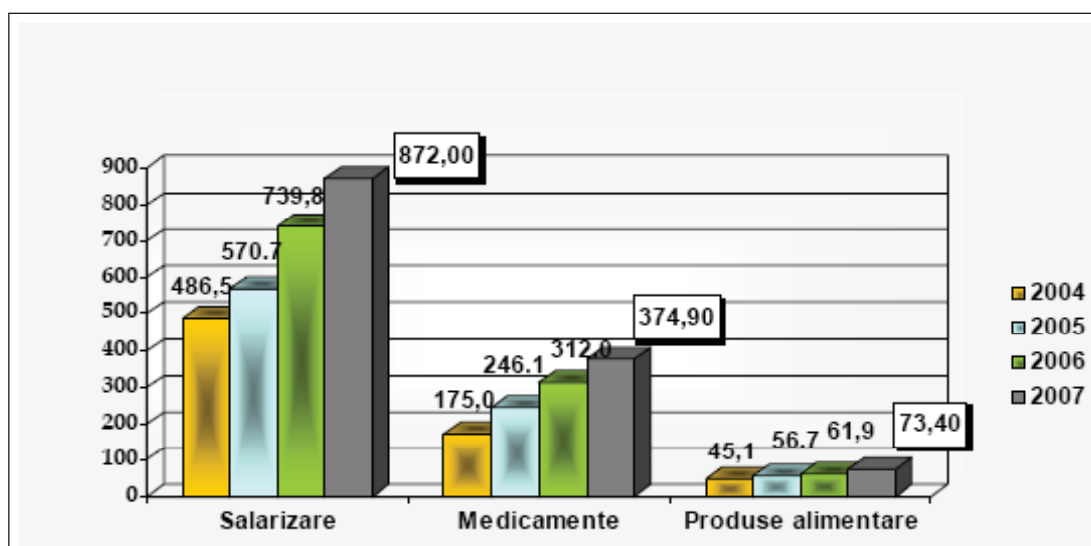


Fig. 4. Cheltuielile efective pentru salarizare, medicamente și alimentare în anii 2004-2006 și prognoza pentru 2007 (mln. lei)

În 2007 salariile medii ale medicilor din sistemul sănătății au constituit 2126 lei pe funcția ocupată și 2631 lei pe persoană. Deși dinamica majorării cheltuielilor pentru remunerarea muncii are tendințe pozitive și este mai evidentă decât în alte domenii ale economiei naționale, mărimea reală a

salariilor rămâne relativ mică, ceea ce descurajează personalul medical, care continuă să abandoneze locul de muncă. Pentru a-și spori veniturile, medicii sunt nevoiți să-și extindă timpul de lucru și ariile de activități, ceea ce afectează sănătatea lor și diminuează calitatea serviciilor medicale prestate.

În prezent, în sistemul de asigurare obligatorie de asistență medicală sunt cuprinse circa 77% din populație. Asigurările obligatorii de asistență medicală nu au reușit să includă printre contribuabili și populația de vârstă aptă de muncă autoangajată. Potrivit studiilor efectuate, aproape o jumătate din populația în vârstă de 25-44 de ani nu beneficiază de asigurări de sănătate. Deși în ultimii ani acumulările în bugetul consolidat pentru sănătate au sporit esențial, cheltuielile totale pentru sănătatea fiecărui locuitor sunt cu mult sub nivelul țărilor europene (aproximativ 60 de dolari SUA în Republica Moldova și 2230 dolari SUA în medie pe țările membre ale UE).

Sănătatea populației. Speranța medie de viață la naștere în Republica Moldova demonstrează tendințe similare evoluțiilor observate în statele vecine și în unele țări ale Europei de Est. Declinul indicatorului în cauză a fost stopat și în prezent constituie 68,4 ani, fiind totuși în continuare mult sub media de viață în statele Uniunii Europene. Republica Moldova a obținut succese considerabile în ceea ce privește indicatorii esențiali de sănătate, precum diminuarea ratei mortalității infantile și a mortalității materne. În perioada 2001-2007, rata mortalității infantile a scăzut cu 267% (de la 16,3 decese la 1000 de nou-născuți în 2001, la aproximativ 11,2 decese la 1000 de nou-născuți în 2006). Rata mortalității materne constituie în prezent 15,6 decese materne la 100000 de nou-născuți vii, în comparație cu 43,9 în anul 2001. Cu toate acestea, indicatorii respectivi sunt mai înalți decât media europeană. Mortalitatea populației apte de muncă este de 1,7 ori mai mare decât în țările Uniunii Europene. Cele mai importante cauze ale deceselor în Republica Moldova sunt bolile aparatului circulator, traumele și otrăvirile, tumorile maligne.

În ultimii ani Moldova a realizat progrese semnificative în reformarea sectorului sănătății. Prima etapă a reformelor a fost orientată spre stoparea declinului sistemului de sănătate, condiționat de criza financiară din ultimul deceniu al secolului trecut. A doua etapă a fost impulsivă, în mare măsură, de introducerea asigurărilor obligatorii de asistență medicală, care au sporit substanțial nivelul de finanțare a sectorului, cu ameliorarea protecției financiare a populației și sporirea accesului la serviciile medicale. Următoarea etapă a reformelor prevede mobilizarea tuturor resurselor spre remanieri structurale, care se vor solda cu sporirea eficienței și a calității sistemului de sănătate. Aceste remanieri sunt prevăzute în Strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr.1471 din 24 decembrie 2007. Strategia conține obiective specifice și direcții de acțiune care vor impulsiunea dezvoltarea sistemului:

În domeniul dirijării:

1. Îmbunătățirea capacității Ministerului Sănătății de elaborare și implementare a politicilor de sănătate și de planificare strategică.
2. Întărirea capacității de monitorizare și evaluare în sistemul de sănătate.
3. Perfecționarea mecanismelor de comunicare.
4. Creșterea implicării populației, societății civile și profesionale în luarea deciziilor politice de sănătate.
5. Alinierea legislației naționale în domeniul sănătății la standardele europene.

În domeniul finanțării Sistemului de Sănătate:

1. Îmbunătățirea finanțării sistemului de sănătate prin creșterea fondurilor asigurărilor obligatorii de asistență medicală.
2. Îmbunătățirea mecanismelor de plată și de contractare a prestatorilor de servicii.
3. Sporirea echității și transparenței în alocarea resurselor și a protecției financiare a cetățenilor.

În domeniul prestării serviciilor de sănătate:

1. Promovarea asistentei medicale integrate și asigurarea continuității serviciilor medicale pentru soluționarea problemelor de sănătate a populației.

2. Dezvoltarea unor domenii prioritare ale sistemului de sănătate cu impact asupra sănătății publice și de importanță strategică.

3. Îmbunătățirea calității serviciilor medicale și creșterea satisfacției pacienților.

În domeniul generării resurselor:

1. Fortificarea managementului resurselor umane pentru utilizarea rațională a cadrelor.

2. Consolidarea bazei tehnico-materiale a instituțiilor din sistemul de sănătate.

3. Managementul rațional al medicamentelor.

Procesul de implementare a acestei strategii se va desfășura la nivel național și la nivel local. La nivel național responsabilitatea pentru implementarea componentelor strategiei este pusă în sarcina ministerelor, Secției Științe Medicale a Academiei de Științe a Moldovei, agențiilor și serviciilor de resort, iar la nivel local de implementare vor fi responsabile autoritățile administrației publice locale. Coordonarea și monitorizarea procesului de implementare a strategiei va reveni Ministerului Sănătății.

În concluzie, de menționat că în ultimii 10 ani Sistemul de Sănătate a Republicii Moldova a fost supus unor reforme esențiale, care au permis, în majoritate, ajustarea lui la standardele europene.

Implimentarea asigurărilor medicale obligatorii a contribuit esențial la ridicarea nivelului de finanțare a instituțiilor medicale și a calității asistenței medicale acordate populației.

Bibliografie selectivă

1. Ababii I., Golovin B., Buga M. ș.a., *Strategia de dezvoltare a Sistemului de Sănătate // Sănătate publică, economie și management în medicină*, Chișinău, 2007, p. 21-26.

2. Ețco C., Russu Gh., Damașcan Gh., Buga M., *Sistemul de plată pe caz tratat și impactul asupra activității instituțiilor medicale spitalicești din Republica Moldova // Sănătate publică, economie și management în medicină*, Chișinău, 2006, 2 (13), p. 4-7.

3. Mereuță I., Cojocaru V., Ețco C. ș.a., *Managementul financiar al Sistemului Sănătății*, Chișinău, 2004, 173 p.

4. *Raport de activitate a Ministerului Sănătății pentru anul 2007*, Chișinău, 2008, 118 p.

5. Tintiuc D., *Realizările sănătății publice în contextul reformelor sistemului de sănătate // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, Chișinău, 2005, 2, p. 32-36.

Rezumat

În articolul dat sunt prezentate numărul de spitale, de paturi de spital și numărul de instituții medicale de ambulator, se efectuează o comparație a indicatorilor de activitate în ultimii 10 ani în Republica Moldova. Se aduc date despre procesele demografice și starea de sănătate a populației, se specifică obiectivele caracteristice și direcțiile de acțiune în vederea implementării strategiei de dezvoltare a sistemului de sănătate în următorii ani.

Summary

The article describes the process of evaluation of a number of hospitals, beds and medical institutions, at the same time we analyse the indicators of medical activity in the last 10 years in the Republic of Moldova.

We demonstrate some data in the field of demographic process and Public Health level of population.

In the end we speak about specific objectives and directions of activity in the process of implementation of the Public Health Development strategy in the last years.

GIPAP ÎN REPUBLICA MOLDOVA: REALIZĂRI ȘI PERSPECTIVE

Vasile Musteață, dr. în medicină, asist. univ., **Ion Corcimaru**, dr.h. în medicină, prof. univ., membru corespondent, **Mircea Sofroni**, dr.h. în medicină, prof. univ., **Larisa Musteață**, dr. în medicină, conf. univ., **Maria Robu**, dr. în medicină, conf. univ., **Ludmila Topchin**, șef Direcție Tehnologii Medicale a MS, **Maria Chiu**, medic hematolog, **Tudor Gîțu**, medic hematolog, **Galina Ciumac**, medic farmacist, **Natalia Sporîș**, asist. univ., **Alexandra Gurduza**, medic hematolog, **Augustina Spînu**, medic hematolog, USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul Oncologic

Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP) reprezintă unul dintre cele mai generoase și de lungă durată programe în domeniul terapiei anticancer, axat pe asigurarea tratamentului cu Imatinib Mesylate (STI 571) al pacienților cu procese neoplazice maligne. GIPAP a fost lansat în anul 2001 de *Novartis Pharma AG* ca program de donație, în special pentru țările în curs de dezvoltare, care include bolnavii cu diferite faze ale leucemiei mieloide cronice [6], leucemie acută limfoblastică și tumori gastrointestinale stromale (GIST) maligne [3,5]. Identificarea și recomandarea instituțiilor medicale, evaluarea și calificarea pacienților pentru GIPAP, suportul informațional și logistic sunt efectuate de *The Max Foundation* și *Axios International*. *Novartis Pharma AG* este responsabilă de aprobarea instituțiilor medicale pentru GIPAP și de expedierea loturilor de medicamente. În acest program internațional sunt implicate peste 280 de centre medicale de referință specializate în hematologie / oncologie.

De la momentul lansării GIPAP a aprovizionat cu Imatinib Mesylate mai mult de 10000 de pacienți din peste 80 de țări, care nu aveau alte accesuri la acest remediu eficient și bine tolerat. *Glivec®* (Fig. 1) a fost implementat în practica clinică în anul 2001 și în prezent constituie tratamentul de prima linie al leucemiei mieloide cronice [1,4,7].

Leucemia mieloidă cronică este un proces tumoral clonal mieloproliferativ, care rezultă din transformarea malignă prin mutație la nivelul celulei stem pluripotente [1,2,6,7,8,9]. Morbiditatea variază între 0,6-1,6 cazuri la 100000 de populație [2,4,7,9]. Marcherul citogenetic al acestei leucemii cronice este cromosomul Philadelphia t(9; 22), care se formează în urma translocăției reciproce a unei părți de material genetic dintre cromosomii 9 și 22 [1,7,8,9]. Imatinib Mesylate este inhibitor al tirozinkinazei (proteinei 210), produse de gena himerică BCR-ABL (Fig. 2), situată pe cromosomul 22, și se consideră ca „terapia de țintă” (*targeted therapy*). Medicamentul *Glivec®* se aplică cu succes în toate fazele leucemiei mieloide cronice, cel mai înalt răspuns clinico-hematologic și citogenetic fiind obținut în faza cronică a maladiei [1,4,9]. Drept rezultat al studiilor clinice ulterioare, s-a constatat eficacitatea medicamentului în formele recidivante și refractare ale leucemiei acute limfoblastice pozitive la Ph cromosom, în tumorile gastrointestinale stromale maligne pozitive la Kit (CD 117) și dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabilă, recidivantă și / sau metastatică.



Figura 1. Forma farmaceutică

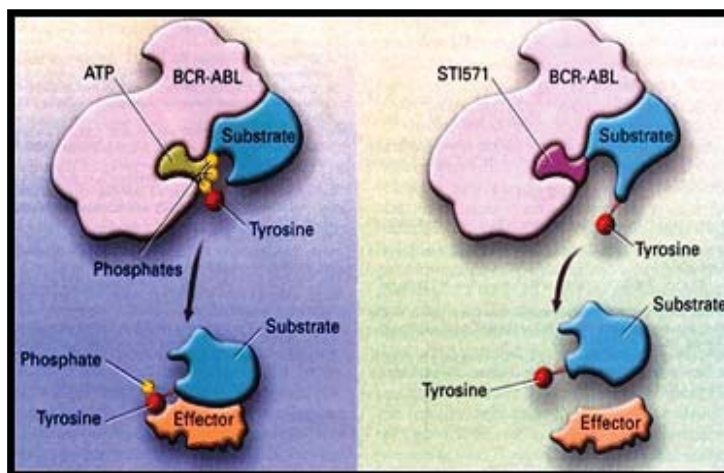


Figura 2. Mecanismul de acțiune a medicamentului

GIPAP a fost oficial lansat în Republica Moldova în martie anul 2006 prin semnarea Memorandumului de Înțelegere (MOU) între managementul GIPAP și administrația Institutului Oncologic din Moldova. Institutul Oncologic a fost calificat ca instituție medicală de referință pentru GIPAP. Dl Vasile Musteață, dr. în medicină, asistent universitar al Catedrei Hematologie, Oncologie și Terapie de Campanie a fost numit în funcția de administrator GIPAP în Moldova.

Implementarea răsunătoare a acestui program internațional în Republica Moldova se datorează eforturilor Ministerului Sănătății, administrației Institutului Oncologic și ale prof. univ. Ion Corcimaru, șeful Catedrei Hematologie, Oncologie și Terapie de Campanie, membru corespondent al AȘ RM. În prezent GIPAP cuprinde 20 de pacienți, dintre care 19 (95,0%) cu leucemie mieloidă cronică, investigați la Ph cromosom, și o pacientă (5,0%) cu tumoare gastrointestinală stromală metastatică pozitivă la CD 117. La momentul includerii în GIPAP din 19 bolnavi cu leucemie mieloidă cronică 11 (57,8%) s-au aflat în faza cronică a maladiei, 4 (21,1%) în faza de accelerare și 4 (21,1%) în criza blastică. Rata celulelor medulare pozitive la Ph cromosom a variat între 20 – 100%. În 14 (73,7%) cazuri Ph cromosom s-a depistat în peste 75% de elemente celulare ale măduvei osoase. Gena himerică BCR-ABL s-a detectat în celulele medulare la toți bolnavii. Glivec a fost administrat în doză de 400 – 800 mg/sut în funcție de faza bolii. Răspunsul clinico-hematologic complet se constată în prezent la 15 (78,9%) pacienți cu leucemie mieloidă cronică. Dinamica clinico-hematologică pozitivă pe fond de Glivec a fost semnificativ mai înaltă în raport cu chimioterapia convențională. S-a ameliorat considerabil calitatea vieții bolnavilor. Numai la 2 (10,5%) bolnavi cu faza acută a leucemiei mieloidice cronice (criza blastică) medicația cu Imatinib Mesylate nu s-a soldat cu un răspuns clinico-hematologic stabil. Reacțiile secundare mai frecvent înregistrate (7 cazuri sau 35,0%) au fost grețuri, xerostomie, dispepsie, angioedem, abdominalgii, mialgii, trombocitopenie, neutropenie, care s-au dovedit a fi moderate și tranzitorii. În scopul evaluării autentice a eficacității tratamentului cu Glivec®, constatării răspunsului citogenetic și molecular sunt indicate analize repetate ale celulelor medulare la Ph cromosom și gena himerică BCR-ABL [1,4,9].

GIPAP prezintă un program internațional nonprofit, flexibil și bine monitorizat. Regulamentul acestui program prevede dări de seamă la fiecare 3 luni, care reflectă numărul total al pacienților tratați cu Glivec®, cantitățile de medicament recent expediate, utilizate și rămase în stoc, necesitățile în medicament în apropiatele 3 luni, ținând cont de numărul de cazuri incluse în GIPAP, detaliile referitoare la autorizarea importului medicamentului. În cadrul programului funcționează serviciul, care acordă suport informațional și managerial medicilor responsabili de GIPAP și bolnavilor. GIPAP este înalt apreciat atât de pacienții incluși, cât și de medicii curativi, autoritățile din sfera ocrotirii sănătății.

Bolnavii dispun de acces gratuit și sigur la medicamentul de prima linie în tratamentul unor neoplazii maligne, care asigură un răspuns clinic și molecular net superior în raport cu chimio- și imunoterapia convențională, precum și calitatea bună a vieții. Prevalența crescută a leucemiei mieloidice cronice și a leucemiei acute limfoblastice, resursele financiare limitate ale țărilor în curs de dezvoltare în aprovizionarea cu tratamente costisitoare determină actualitatea și necesitatea imperioasă a acestui program. GIPAP a perfecționat semnificativ standardele de diagnostic și tratament al maladiilor oncologice în Republica Moldova. Programul exercită un impact pozitiv asupra activității științifice în Institutul Oncologic și USMF „N. Testemițanu”, deoarece stimulează aplicarea tehnologiilor noi în diagnosticarea și tratamentul tumorilor de diferită genă. GIPAP constituie o arenă internațională optimă pentru cooperare în domeniile actuale ale oncologiei și hematologiei, luând în considerație și necesitățile psihologice și sociale ale pacienților.

Bibliografie selectivă

1. Corcimaru I., *Leucemia granulocitară cronică*. In: Corcimaru I., „Hematologie”, Chișinău, Centrul Editorial – Poligrafic *Medicina*, 2007: 178 – 189.
2. Cortes E.J., List A., Kantarjian H., *Chronic myelogenous leukemia*. In: Pazdur, R; Coia, LR; Hoskins, WJ et al., “Cancer Management: A Multidisciplinary Approach”. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media, 2004: 773 – 786.
3. Durosini M.A., Faluyi J.O., Okany C.C. et al., *Preliminary experience with imatinib mesylate thera-*

py of Ph⁺ chronic myelocytic leukaemia in Ile-Ife Nigeria. *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23 (16S): 3216.

4. ESMO Guidelines Working Group, *Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology*, 2007; 18 (2): ii51 – ii52.

5. Ramos J.D., *Gleevec Patient Assistance Program USA. Patient Guide*. Seattle: Cancer Resources & Advocacy, 2004: 1 – 5.

6. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D., *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. *Blood*, 2002; 100: 2292 – 2302.

7. Williams M.E., Kahn M.J., *Chronic myeloid leukemia*. In: „American Society of Hematology Self-Assessment Program”. Blackwell Publishing, 2005: 178 – 199.

8. Масляк З.В., *Хронічний мієлоїдний лейкоз*. In: Гайдукова С.М. “Гематологія та трансфузіологія”. Київ: ВПЦ «Три крапки», 2001: 239 – 251.

9. Туркина А.Г., *Хронический миелолейкоз*. In: Воробьев А.И., „Руководство по гематологии”. Москва: Ньюдиамед, 2003: 251 – 264.

Rezumat

Glivec[®] *International Patient Assistance Program* (GIPAP) reprezintă unul dintre cele mai generoase și de lungă durată programe în domeniul terapiei anticancer, axat pe asigurarea tratamentului cu Imatinib Mesylate al pacienților cu procese neoplazice maligne. De la momentul lansării GIPAP a aprovizionat cu Imatinib Mesylate mai mult de 10000 de pacienți din peste 80 de țări, care nu aveau alte acces la acest remediu eficient și bine tolerat.

Glivec[®] este inhibitor al tirozinkinazei și se aplică cu succes în toate fazele leucemiei mieloide cronice, cel mai înalt răspuns clinico-hematologic și citogenetic fiind obținut în faza cronică a maladiei. În Moldova GIPAP a cuprins 20 de pacienți, dintre care 19 (95,0%) cu leucemie mieloidă cronică, investigați la Ph cromosom, și o pacientă (5,0%) cu tumoare gastrointestinală stromală metastatică pozitivă la CD 117. Răspunsul clinico-hematologic complet se constată în prezent la 15 (78,9%) pacienți cu leucemie mieloidă cronică. S-a ameliorat considerabil calitatea vieții bolnavilor. GIPAP a perfecționat semnificativ standardele de diagnostic și tratament al maladiilor oncologice în Republica Moldova.

Summary

The *Glivec*[®] *International Patient Assistance Program* (GIPAP) is one of the most generous and far-reaching patient assistance programs ever developed for cancer therapy, axed on the ensurance of treatment with Imatinib Mesylate of different malignant neoplasias. Since implementation, GIPAP has provided Imatinib Mesylate to more than 10000 patients in 80 countries, who would not otherwise have had the access to this efficient and quite tolerable drug.

Glivec[®] is an inhibitor of the tyrosine kinase activity of BCR-ABL and used successfully in all phases of chronic myeloid leukemia, leading to the highest clinico-hematologic and cytogenetic response in the chronic phase. In Moldova, GIPAP enrolled 20 patients, 19 (95,0%) of them having Ph chromosome-positive chronic myeloid leukemia and 1(5,0%) – Kit (CD117) positive metastatic malignant gastrointestinal stromal tumor. Complete clinico-hematologic response has been registered in 15 (78,9%) patients with chronic myeloid leukemia. The patient's quality of life is considerably improved. GIPAP perfected the standards of diagnosis and treatment of oncological diseases in the Republic of Moldova.

SINDROMUL HIPERTENSIUNII PORTALE LA COPIL

Eva Gudumac, academician, dr. h. în medicină, prof. univ., Om Emerit,
Gheorghe Hîncu, dr. în medicină, conf. univ., Centrul Național Științifico-Practic de
Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Definiție

Hipertensiunea portală se definește ca ansamblul manifestărilor patologice legate de o creștere a presiunii portale mai mare de 10 mm Hg (15 cm H₂O, 1,3 kPa) sau a gradientului portocav superior la 6 cm H₂O între sinusoidul hepatic și vena cavă inferioară în prezența unei presiuni normale în vena cavă inferioară de 10-15 cm H₂O (5-10 mm Hg, 0,7-1,3 kPa), care este suficientă pentru a menține curentul portal prin sinusoidalele hepatice.

În chirurgia pediatrică se folosește noțiunea de hipertensiune portală în momentul în care presiunea sangvină a venei porte este constant superioară valorii de 9 mm Hg sau de 12 cm H₂O, deci în hipertensiunea portală se dezvoltă o circulație prin colateralele portocave ce duc la existența diferențelor anormale de presiuni între teritoriile portale și teritoriile cave.

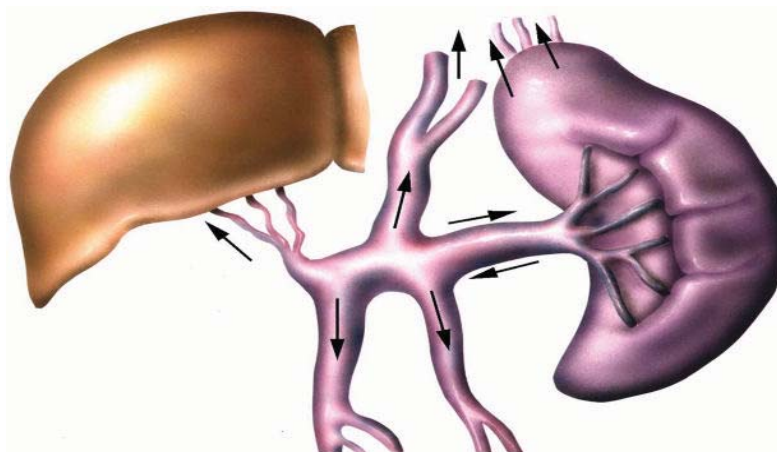


Fig. 1. Anomalie de dezvoltare a venei porte

Istoric

- Relația dintre maladiile ficatului și ascită era recunoscută încă în antichitate de egipteni. Hipocrate spunea că ascita și hemoragiile gastroduodenale apar la pacienții cu boli hepatice. Celsius a susținut efectuarea paracentezei în ascită. Galen a dedus că boala s-ar datora afectării splinei. În 1628 Harvey a scris „de motu cordis” ce a permis cunoașterea circulației portale. Budd în 1845 și Chiari au descris ocluzia venelor suprahepatice.

- Cu toate acestea relația dintre ciroză, hemoragiile gastroesofagiene și ascită nu a fost stabilită până în anul 1900.

- Noțiunea de hipertensiune portală a fost stabilită de Gilbert, în 1906, când ciroza, presiunea portală înaltă și ascita au fost unite patofiziologic. Willaret și Vichancourt, în 1913, au măsurat presiunea în vena portă la pacienții ascitici.

- Un studiu aparte referitor la hipertensiunea portală a fost efectuat în anul 1936 de către Rousset și în 1937 de către Thompson et al.

- Cateterizarea venei hepatice a fost efectuată în anii '40 ai secolului trecut și a stat la baza metodelor indirecte de măsurare a presiunii portale mai sus de ocluzie.
- Hipertensiunea portală la copil a fost descrisă în lucrările lui Marion în 1953 și Clatworthy și Bales în 1959. În 1955 Clatworthy descrie șuntul mezenterico-cav.
- Terapia endoscopică cu endoscopul flexibil a fost introdusă de gastroenterologi în 1970.
- Primele șunturi chirurgicale au fost efectuate în 1940.
- Din 1990 s-a constatat un nou interes asupra decompresiei varicelor esofagiene prin șuntare intrahepatică.
- Cel mai mare impact medical asupra hipertensiunii portale a fost înregistrat în anul 1980 prin utilizarea transplantului de ficat.
- În 1990 s-au evaluat tehnicile medico-chirurgicale de tratament în hipertensiunea portală ca o alternativă curativă a transplantului de ficat.
- În cele ce privește tratamentul țintit al varicelor esofagiene, tehnica tamponadei a fost utilizată de Sengstaken și Blakemor în 1950. Remarcăm că obliterarea varicelor s-a efectuat prin scleroză în 1939 de către Crawford și Freckner și în 1941 de Moerch, care a raportat 11 cazuri tratate în clinica Mayo.

Etiologia HTP

Studiile efectuate demonstrează că hipertensiunea portală este un sindrom apărut prin instalarea unui baraj în teritoriul portal, stânjenind circulația sau consecutiv creșterea debitului portal prin mărirea afluxului de sânge în acest teritoriu.

Din această relatare se regăsesc două mari cauze ale HTP:

1. HTP prin aflux.
2. HTP prin baraj.

Clasificarea fiziopatologică

Hipertensiunea portală se împarte în presinusoidală, sinusoidală, postsinusoidală și mixtă (Fig. 2). Utilitatea clinică a acestei clasificări este separarea pacienților cu funcția hepatocitelor normală de cei cu funcția hepatocitelor pierdută.

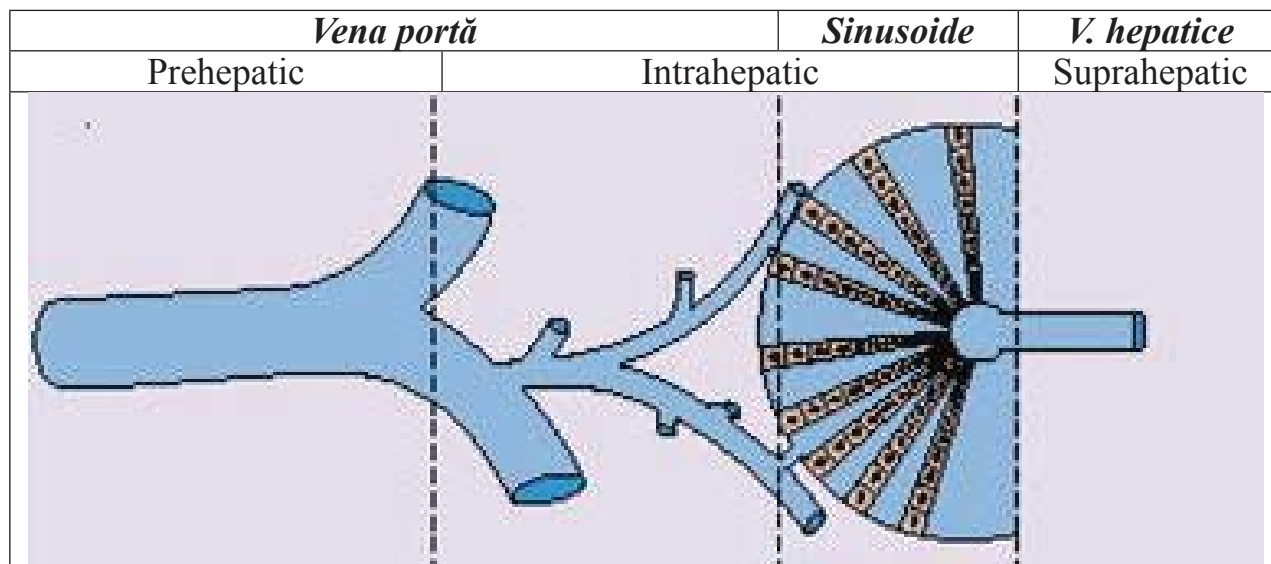


Fig.2. Cauzele și localizarea ocluziei în hipertensiunea portală

Formele HTP

- Forma prehepatică.
- Forma intrahepatică.
- Forma suprahepatică.
- Forma mixtă.

HTP - Forma prehepatică

Stenoza sau tromboza izolată a venei splenice produce hipertensiune portală stângă, care include splina și fundul stomacului. Este important a identifica aceasta, deoarece se tratează prin splenectomie sau aplicare de șunt:

- Stenoza congenitală a venei porte.
- Tromboza venei portă (sepsis ombilical, policitemia rubra vera, hipercoagulabilitate, tumori mieloproliferative, tumorile pancreasului, nodulii metastatici din hilul hepatic).
- Transformarea cavernoasă a venei porte.
- Septicemie.
- Boli maligne.
- Omfalita.
- Cateterizarea venei ombilicale.
- Infecții intraabdominale.
- Intervenții chirurgicale în zona hepatică a venei porte.
- Traumatisme.
- Ulcer duodenal.
- Pancreatită.
- Adenopatii retroperitoneale.
- Deshidratare acută (prin diaree).
- Fistulă arterovenoasă (flux portal crescut).
- Malformații.
- Idiopatică.

HTP - Forma intrahepatică

Boli hepatocelulare:

- Hepatite virale acute și cronice.
- Ciroză hepatică.
- Șistomiaza.
- Fibroza hepatică congenitală.
- Boala Wilson.
- Deficit de alpha-1- antitripsină.
- Glicogenoză tip IV.
- Hepatotoxicitate (medicamente, nutriție parenterală).
- Hipercoagulabilitate.
- Autoimună.
- Hemocromatoză
- Ciroză biliară primară.

Boli ale tractului biliar:

- Atrezie biliară extrahepatică.
- Fibroza cistică.
- Chist de coledoc.
- Colangita sclerozantă.
- Paucitatea ductelor biliare intrahepatice.

Hipertensiune portală idiopatică.

La acest grup de pacienți este necesar de evaluat atent funcția ficatului și a fazei clinico-evolutive a maladiei, care va indica gravitatea afectării și rezerva funcțională a ficatului.

HTP - Forma suprahepatică

Este cauza cea mai rară a hipertensiunii portale. Fiind diagnosticată la timp, poate fi tratată cu rezultate favorabile.

- Boala venoocluzivă.
- Sindromul Budd-Chiari.
- Pericardita constrictivă.

Fiziopatologie

Fiziopatologia sindromului de hipertensiune portală are la bază perturbarea hemodinamicii sistemului venos port. Cauzele generatoare ale HTP sunt polivalente, dar fiziopatologia dereglarilor circulației splanhnice ocazionate de HTP este comună, de unde și denumirea sindromului.

Studiile efectuate demonstrează că cele mai importante ipoteze în fiziopatologia hipertensiunii portale sunt cele ale fluxului „backward” (înapoi) și „forward” (înainte):

- teoria „backward” postulează că hipertensiunea portală este cauzată de obstrucția în curentul venos portal;
- teoria „forward” confirmă că creșterea afluxului în sistemul venos portal (de obicei, splenomegalia) este cauza dereglarilor care generează clinica de hipertensiune portală.

Actualmente a devenit clar că ambele teorii au importanță în fiziopatologie. Etapele de dezvoltare a hipertensiunii portale sunt:

- Creșterea rezistenței față de fluxul venos portal. Creșterea presiunii în patul venos splanhnic duce la dezvoltarea colateralelor, fiind urmată de blocarea fluxului sangvin.
- Creșterea compensatorie a presiunii în patul venos splanhnic perpetuează și agravează hipertensiunea portală.

Este foarte important de cunoscut patofiziologia modificărilor date pentru managementul tabloului clinic și tratamentul medico-chirurgical de profilaxie a complicațiilor.

Modificările parametrilor hemodinamicii pe axa splenoportală în hipertensiunea portală

Acestea pot fi larg divizate în dereglări splanhnice și sistemice. Presiunea portală crește, de obicei, cu 20 mm Hg sau chiar mai mult și se transmite înapoi spre întreg patul splanhnic.

Dezvoltarea colateralelor are loc pe arile colateralelor portosistemice naturale:

- gastroesofagiene;
- periombilicale;
- retroperitoneale;
- hemoroidale.

Creșterea presiunii venoase portale, dilatarea patului venos splanhnic și prezența colateralelor stimulează hiperemia splanhnică.

- Modificările în sistemul hemodinamic au loc în toate cazurile de hipertensiune portală, indiferent de factorul cauzal.
- Paralel cu modificările vasculare splanhnice, hiperemia și vasodilatarea, crește și volumul plasmatic.
- Scade rezistența totală a sistemului vascular, inițial în spațiul splanhnic, apoi este afectată și circulația periferică.
- Semiologia HTP reiese din circulația hiperdinamică sistemică, ce dezvoltă un debit cardiac mărit, rezistență totală scăzută și o presiune joasă a sângelui.

S-a stabilit că hipertensiunea portală a fost diagnosticată în fază compensată la aproximativ 30% din pacienți și la 70% la etapa decompensată, fiind diagnosticată, în majoritatea cazurilor, ocazional prin prezența varicelor esofagiene, hemoragii din varicele esofagiene și splenomegalie.

La aproximativ 10% din pacienți s-a înregistrat hemoragie repetată în primele 7 zile după prima hemoragie, ceea ce indică un pronostic rezervat sau nefavorabil. Odată ce a fost suportată hemoragia primară, riscul resângerării rămâne.

Complicațiile HTP sunt majore: 1) hemoragia digestivă superioară din varicele esofagiene și 2) encefalopatia hepatică.

Stadiile în dezvoltare ale HTP

- Creșterea rezistenței față de fluxul venos portal.
- Formarea colateralelor portosistemice.
- Dilatarea patului venos splanhnic și creșterea fluxului venos splanhnic.
- Mărirea volumului intravascular de plasmă.
- Vasodilatarea splanhnică și periferică ce duc la dezvoltarea circuitului sistemic hiperchinet.

Clasificarea CHILD

➤ Determinarea caracterului și a severității HTP conform clasificării în timpul prezentării pacientului la medic este importantă.

➤ În concordanță cu rezervele funcționale, conform clasificării lui Child, au fost incluși trei parametri clinici, ascita, encefalopatia și starea de nutriție, în corelare cu doi parametri biochimici – ai bilirubinei și albuminei, fiecare parametru este punctat de la 1-3.

➤ Clasificarea lui Child modificată de Pugh care a înlocuit starea de nutriție cu timpul de protrombină este mai frecvent utilizată.

Clasificarea CHILD-PUGH

<i>Punctarea utilizând clasificarea CHILD-PUGH</i>			
<i>Parametrii</i>	<i>1 punct Risc minim</i>	<i>2 puncte Risc moderat</i>	<i>3 puncte Risc crescut</i>
Bilirubină (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumină (g/dl)	>3-5	3.0-3,5	<3,0
Sporirea timpului protrombinic	1-3	4-6	>6
Ascită	Absentă	Neînsemnată	Moderată
Encefalopatie	Absentă	Minimă	Exprimată→comă

Investigațiile și diagnosticul de HTP la copil se impune la:

• Bolnavii cu splenomegalie ce prezintă semne clinice și de laborator ale unei boli splenice sau ale unei boli de sistem.

- Bolnavii cu hemoragie digestivă superioară la care se identifică varice gastroesofagiene.
- Bolnavii cu hemoragie digestivă superioară și splenomegalie.

Putem conchide că un șir de semne clinice și de laborator sunt sugestive pentru HTP, și anume:

- hipersplenismul;
- hepatosplenomegalia;
- varicele esofagiene.

Diagnosticul HTP la copil se bazează pe criterii clinice și paraclinice.

Explorările paraclinice includ explorările de laborator: analiza generală a sângelui, valoarea hematocritului, leucocitele și trombocitele.

➤ În HTP este prezentă leucopenia, trombocitopenia anemică.

➤ Valoarea în normă a trombocitelor într-o splenomegalie masivă necesită suplimentar o evaluare hematologică foarte atentă înainte de a efectua o splenectomie.

➤ Numărul trombocitelor este mai mic de 100000/mm și al leucocitelor de 4000/ mm la pacienții cu hipersplenism.

➤ Hematocritul va fi redus în hemoragiile cronice sau când volumul de plasmă este sporit.

Se semnalează modificări ale timpului de protrombină și nivelul fibrinogenului plasmatic.

Timpul de protrombină se utilizează la calcularea scorului Child-Pugh. Dacă timpul depășește 1,5 (SI), aceasta indică la deteriorarea moderată a funcției ficatului.

Nivelul fibrinogenului plasmatic < 100 mg/dl arată la deteriorarea funcției ficatului, preponderent a funcției de sinteză.

Markerii biochimici

Electrolitii serului, ureea, creatinina serică se vor evalua la etapele tratamentului HTP.

Studiile demonstrează că în hipertensiunea portală sodiul total din țesut nu este majorat, pe când cel intravascular este scăzut, ceea ce modifică diureza. Ficatul este unicul sintetizator de uree în organism și nivelul scăzut de uree în sânge servește ca semn de modificări severe hepatice.

Nivelul ridicat al ureei în sânge la pacienții cirofici indică la o insuficiență renală mai mare decât ceea ce se suspectă.

Aceeași legitate este caracteristică și pentru creatinina serică. Pacienții cu o afecțiune avansată hepatică cu o masă ponderală scăzută și cu un nivel înalt al creatininei serice indică frecvent la insuficiență renală.

Evaluarea bilirubinei serice, aminotransferazei, fosfatazei alcaline, γ -glutamyltranspeptidazei, proteinei totale și a fracțiilor ei completează datele de laborator biochimice.

Markerii biochimici sus-menționați caracterizează obiectiv starea funcției hepatice, pe când bilirubina serică și proteina totală sunt utilizate pentru calcularea scorului Child-Pugh și au o importanță majoră în pronosticul maladiei.

- Activitatea sporită a aminotransferazei caracterizează o suferință hepatocelulară acută și, totodată, este utilizată ca un indice al hepatitei prezente, dar nu permite a diferenția etiologia hepatitei;
- Creșterea activității fosfatazei alcaline și γ -glutamyltranspeptidazei indică la o colestază și la severitățile ei.

Rolul important al examenului serologic

La pacienții pozitivi pentru hepatită B sau C se vor evalua indicii care arată starea replicării virale, testele pentru titrurile de ADN B și ARN C. La stabilirea etiologiei maladiei cronice a ficatului un rol deosebit îl au următorii markeri:

- anticorpi antimitocondriali (ciroză biliară primară);
- anticorpi antinucleari (pentru evidența hepatitelor autoimune);
- ceruloplasmina pentru maladia Wilson;
- α 1- antitripsină pentru a arăta deficiența.

Endoscopie

Pacienții suspecti la o patologie hepatică sau la ciroză hepatică se vor testa screening prin esofagogastroscoapie. Prezența varicelor în timpul screeningului indică necesitatea unui tratament medical pentru a reduce riscul hemoragiei inițiale (*Fig. 3*).

Pentru pacienții cu o hemoragie gastroesofagiană, endoscopia este primul pas în evaluarea sediului hemoragiei și în luarea deciziei asupra măsurilor ulterioare (*Fig. 4*). Scopul endoscopiei este de a stabili dacă pacientul purtător de varice esofagiene sau gastrice poate fi diagnosticat cu hipertensiune portală. Menționăm că clasificarea severității varicelor este bazată pe mărimea, extinderea și culoarea lor.

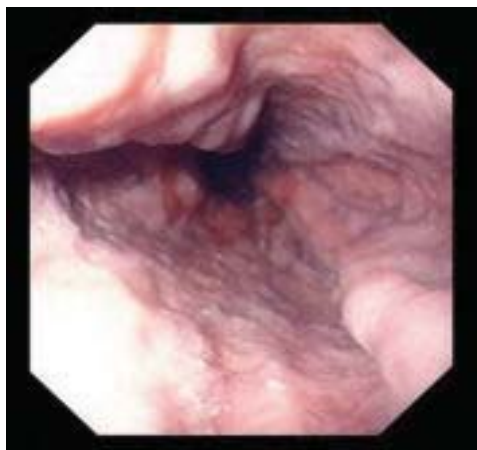


Fig. 3. Varice esofagiene de gradul III



Fig. 4. Hemoragie din varicele esofagiene

Ca regulă, varicele de diametru mai mic avansează în diametru, pe când cele mai mari au risc înalt de sângerare. Pacienții cirofici necesită un screening endoscopic pentru a exclude sau a confirma varicele esofagiene și pentru a determina necesitatea inițierii unui tratament ce poate reduce riscul hemoragiei inițiale.

Condiția obligatorie pentru obținerea unui diagnostic obiectiv și efectuarea unui tratament efec-tiv: este necesar a spitaliza pacienții cu ciroză hepatică și hemoragii variceale portal-hipertensive în secțiile de reanimare și terapie intensivă, dat fiind prezența frecventă a socului hemoragic, instabi-lității hemodinamice, cu pericol iminent de declanșare a insuficienței hepatice. Riscul hemoragiei variceale primare poate fi precizat din:

- dimensiunile varicelor;
- culoarea lor roșie;
- presiunea portală mai mare de 12 mmHg (1.6kPa);
- funcția scăzută a ficatului.

Investigația prin FGDS permite a exclude boala ulcerului peptic, ectazia vasculară gastrică an-trală, sindromul Malori-Weisa, patologia genetică, tumorile maligne etc.

Rolul examinărilor imagistice în HTP

Explorarea ultrasonografică hepatică este procedura screening inițială pentru leziunile intrahe-patice care pot sugera un carcinom hepatocelular.

Remarcăm că prezența unei îngroșări a peretelui superior al vezicii biliare este un semn veridic de hipertensiune portală (*Fig. 5*).

Ultrasonografia Doppler permite a evalua inițial imaginea vaselor sangvine majore. Imaginea vaselor sangvine se focusează pe vena portă, vena splenică, venele hepatice și vena cavă infra- și intrahepatică. Transformarea cavernoasă a venei portă poate produce o pictură confuză la ultraso-nografia Doppler, în cazurile în care este prezentă o colaterală vasculară dominantă largă, care va fi apreciată eronat ca vena portă (*Fig. 6*). Ecografia Doppler permite a stabili nu numai dimensiunile venelor, permeabilitatea lor și a șunturilor, dar și viteza, volumul circuitului sangvin.

Metoda dată este cea de elecție în diagnosticul hipertensiunii extrahepatice.

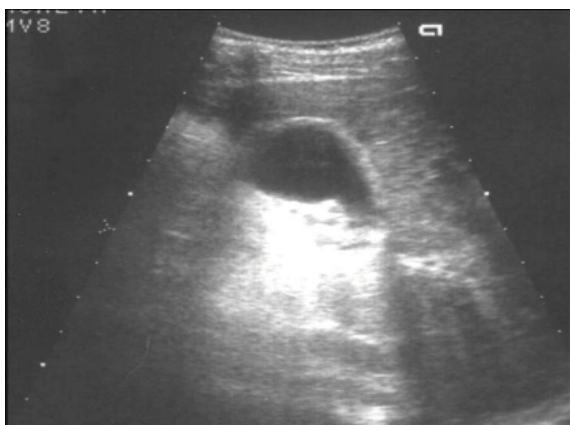


Fig. 5. Îngroșarea peretelui superior al vezicii biliare



Fig. 6. Transformarea cavernoasă a venei porte

Angiografia

Angiografia rămâne standardul de aur în explorarea vaselor sangvine în hipertensiune portală la majoritatea pacienților. Se vor vizualiza vena mezenterică superioară și vena portă, se determină prin injectarea arterei mezenterice superioare (*Fig. 7*).

Topografia, dimenisiunile și parametrii fluxului sangvin în majoritatea colateralelor ca vena gastrică stângă și vena mezenterică inferioară sunt bine argumentate în examinările angiografice (*Fig. 8*).

Vizualizarea, starea presiunii în vena cavă inferioară și vena renală stângă sunt criteriile importan-te în luarea deciziei de a interveni chirurgical în HTP.

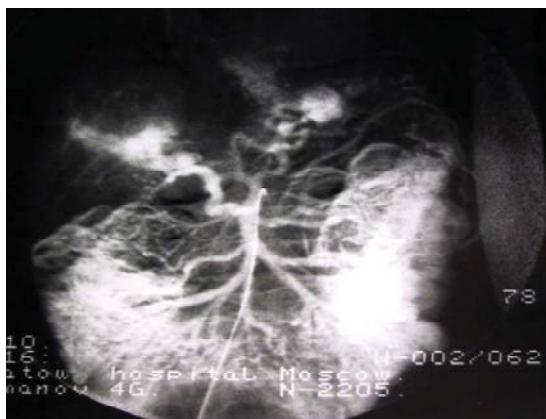


Fig. 7. Mezentericoportografia. Hipertensiune portală prehepatică

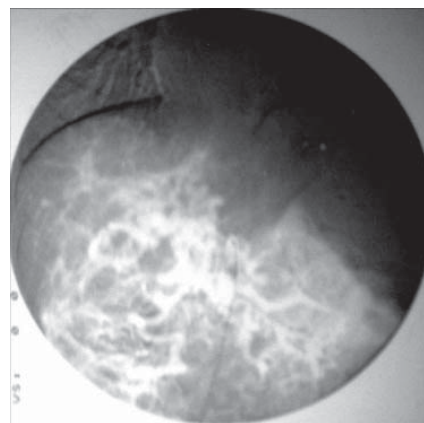


Fig. 8. Mezentericoportografia (malformații ale venelor viscerale)

Tomografia computerizată spiralată cu angiografie rămâne una din cele mai informative tehnici de diagnosticare a HTP (fig.9, 10).

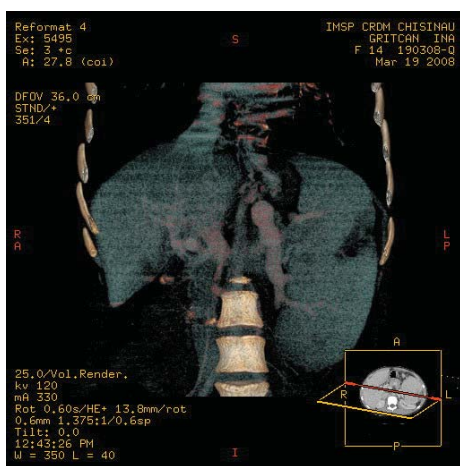


Fig. 9

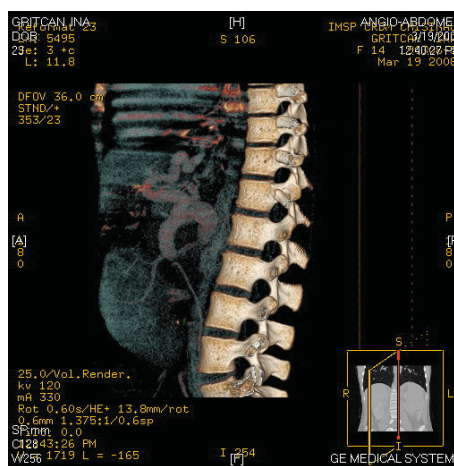


Fig. 10

Biopsia hepatică

Examinarea histopatologică permite a stabili un diagnostic diferențial în HTP. De regulă, se utilizează una din cele 3 tehnici ale biopsiei hepatice:

- 1) transcutană;
- 2) transjugulară;
- 3) laparoscopică.

Biopsia percutană

Biopsia percutană oarbă permite a evalua afectările difuze hepatice și rămâne inefficientă în modificările focale. Tehnica dată poate fi utilizată în biopsia transcutană ghidată ultrasonografic sau CT. Atenționăm că cea mai severă complicație a biopsiei transcutane este hemoragia care are o frecvență de 0,1- 0,2 % cazuri.

Biopsia transjugulară

Poate fi combinată cu imaginea angiografică și este uzuală la pacienții cărora biopsia transcutană este contraindicată sau este dificil de efectuat (într-o ascită masivă, coagulopatie severă etc.). Cateterul este avansat prin ductul transjugular în vena hepatică mare și bioptatul este colectat cu un ac sau cu un foarfece special.

Biopsia laparoscopică

Aceasta are avantajul că este combinată cu vizualizarea directă a ficatului. Poate fi utilă când pa-

tologia afectează mai multe arii hepatice, cum are loc în sindromul Budd-Chiari și în biopsia focală a leziunilor focale, când vizualizarea laparoscopică poate fi combinată cu ultrasonografie laparoscopică pentru localizarea leziunii.

Testarea cantitativă a funcției ficatului

➤ Markerii cel mai frecvent utilizați în testarea cantitativă a funcției ficatului sunt galactoza, indocianina verde, antipirina sau lignocaina.

➤ Alte metode utilizate pentru testarea cantitativă a funcției ficatului sunt indicii ureei, clearean-ceului sorbitolului și galactozei estimate în fluxul sangvin hepatic.

➤ Dificultatea majoră în testarea funcției cantitative a ficatului este inductibilitatea înaltă a enzimelor P450.

Tratamentul medical

Tratamentul medical de profilaxie în HTP va fi inițiat înainte de prima hemoragie. Tratamentul de profilaxie reduce riscul hemoragiei inițiale de la 30% până la 20%. Se vor utiliza medicamente vasopresoare ca vasopresina:

- Sandostatină (Octreotide) în infuzie 50 μg/h.

- Glipresină, 200-1000 μg la fiecare 4-6 ore, 3-5 zile.

- Propranolol sau nabololol, i/v 1mg, se repetă la 2 min – blocarea receptorilor β1, β blocantele diminuează riscul hemoragiei variceale inițiale cu 45% și al deceselor posthemoragice cu 50%, scade riscul de resângerare cu 40%. Utilizarea β-blocantelor (blocarea receptorilor β1, β2) la pacienții astmatici cu obstrucții bronhopulmonare, psihoze este contraindicată.

- Somatostatină (Stilamin), 3,5 μg/kg/h.

- B-blocante noncardioselective.

- Nitrați cu acțiune prolongată.

- Izosorbid-5-mononitrat care a demonstrat că are un efect hemodinamic similar și o eficacitate clinică ca β-blocatorii.

- Administrarea sângelui și a produșilor sangvini.

- Utilizarea plasmei congelate.

- Antibioticoterapia intravenoasă.

- Administrarea citratului de Mg și/sau Polietilen glicol 3350 (Go-Lytely).

- În cazul apariției complicațiilor ca ascita – restricția Na în dietă – dietă hiposodică.

- Spironolactona este primul diuretic ales, ținând cont de hiperaldosteronismul secundar patologiei hepatobiliare. Acest medicament blochează reabsorbția sodiului și permite diureza în continuare. Odată ce reabsorbția sodiului a fost adecvat blocată de un antagonist aldosteronic, diureza următoare poate necesita utilizarea unui diuretic ca furosemidul. Spironolactona menține și accentuează efectele hemodinamice ale nitraților (nitroglicerina, izosorbid dinitrat) și a β-blocantelor (propranololul).

- Limitarea cristaloizilor (soluției saline, Ringer lactat).

- Tratamentul gastropatiilor și al altor patologii secundare. Se utilizează medicamente care cresc presiunea sfîcterului esofagian inferior, ca Metoclorpramidul, Domperidona, care reduc afluxul sangvin în varicele esofagiene.

Există două cauze care permit o apreciere efectivă a tratamentului medical în hemoragiile digestive superioare la copii cu HTP:

- La copii de vârstă fragedă de 0-3 ani nici o metodă radicală, cum ar fi derivația spleno-renală, mezenterico-cavă etc., nu poate fi aplicată din cauza calibrului mic, redus al venelor. Prin urmare, tratamentul medicamentos rămâne măsura de bază.

- Datorită circulației venoase colaterale fiziologice, puseele de hipertensiune nu întotdeauna sunt urmate de hemoragie din varicele esofagiene. Acești pacienți vor urma tratament medical.

Managementul medico-chirurgical al HTP include:

- Tratamentul medical preoperator.
- Aplicarea șuntului mezoportal (Rex șunt).
- Derivații tronculare și radiculare (peste 21 de derivații).
- Ligatura chirurgicală a varicelor prin transecțiune esofagiană și gastrică
- Embolizarea endoscopică a varicelor.
- Scleroza endoscopică.
- Procedeele Sugiura.
- Rezecția esogastrică.

Hemoragia acută din varicele esofagiene în HTP

Tratamentul inițial este de o urgență maximă și se efectuează în echipă. Măsurile generale în tratamentul pacienților cu hipertensiune portală și o hemoragie majoră din varice diferă de alte hemoragii, care necesită o resuscitare tipică. Dacă volumul de resuscitare va fi obținut în maniera tradițională cu soluție salină și/sau Ringer lactat, la pacient se va dezvolta progresiv ascita și/sau edeme. La pacienții cirofici utilizarea cristaloizilor va fi limitată. La resuscitarea pacienților care au stabilită deja afectarea ficatului, se va folosi sânge sau produșii lui. Alte măsuri importante la acești pacienți sunt protejarea căilor respiratorii, lavajul tractului gastrointestinal de sânge și stabilirea unui diagnostic prompt prin endoscopie. Se va efectua paralel cu tratamentul medical și monitorizarea diurezei.

În hemoragia digestivă din varicele esofagiene schema de echilibrare va include:

1. Administrare de plasmă congelată sau uneori a sângelui proaspăt, dar nu al sângelui integru, deoarece dezvoltă tulburări de coagulare.
2. Aport hidroelectrolitic complementar.
3. Hepatoprotectoare.
4. Antihipoxante.
5. H₂ blocante
6. Corecția tulburărilor acido-bazice.
7. Evacuarea sângelui din tubul digestiv prin aspirație sau prin lavaj gastric.

Terapia endoscopică

Are un rol definit în hemoragiile variceale acute și este terapia de prima linie în prevenirea hemoragiilor recurente. Există două tehnici importante: ligaturarea varicelor și scleroterapia.

- În ligaturare varicele este aspirat într-un aplicator al capătului flexibil al endoscopului și inelul de cauciuc apasă pentru a strangula varicele, inelul se elimină de sine stătător după 7-10 zile cu o cicatrizare minimală și cu o ulcerăție mai mică decât în scleroterapie.

- Scleroterapia se face cu utilizarea unui agent direct pentru trombarea varicelor ori pentru a fibroza mucoasa care înconjoară varicele.

Ligaturarea endoscopică s-a arătat mai efektivă și cu mai puține complicații decât sclerozarea varicelor pe cale endoscopică.

Cazul clinic nr. 1

Pacienta I. B., fișa nr. 1648, vârsta 5 ani și 8 luni, din mediu rural, internată în secția de reanimare chirurgicală pe linia aviației sanitare pe data de 09.03.08 în stare foarte gravă cu hemoragie acută masivă gastroesofagiană superioară. În cadrul examenului clinic și paraclinic complex: analiza generală a sângelui, Hb 60 g/l, eritrocitele 1012/l, hematocritul 0,18, trombocitele 140, leucocitele 8000 per mm, neutrofile cu nuclee nesegmentate 10, VSH = 2, fibrinogenul 1,30 g/l, proteina totală 50,3 g/l, ureea 5,0 mmoli/l, bilirubina totală 10,2 – 0 – 10,2, K 37, Na 142, Ca 2,2, ALAT 0,56, ASAT 0,40, FGDS – varice esofagiene serpingioase, gastroduodenopatie hemoragică, HDS Forrest tip III. La scintigrafia hepatică s-au depistat modificări difuze intrahepatice. A fost stabilit diagnosticul de șoc hemoragic. Șoc hipovolemic. Hemoragie acută din varicele esofagiene Forrest tip III. Hipertensi-

une portală prehepatică. Anomalie de dezvoltare a venei porte. Gastroduodenopatie secundară. Varice esofagiene de gradul III. Paralizie cerebrală infantilă.

Tratamentul specific a inclus: administrare de plasmă proaspăt congelată, a produșilor sanguini, inhibitori ai enzimelor proteolitice, H₂ blocați, reechilibrarea hidroelectrolitică și acido-bazică, antibioticoterapie, tratament simptomatic. Din cauza recidivei hemoragiei în noaptea de 11 spre 12 martie și a stării grave a pacientei procedura a fost amânată. Tratamentul medical a continuat și pe data de 14 martie sub anestezie generală, a fost efectuată ligaturarea elastică a varicelor esofagiene, fiind aplicate 4 inele elastice. La etapa aplicării inelelor complicații n-au intervenit. Postoperator starea fetei s-a ameliorat. Pacienta s-a externat la domiciliu pe 26.03.08 în stare satisfăcătoare.

Tamponament cu sondă pentru hemostază mecanică

Acest procedeu a fost indicat la 10% din pacienții cu hemoragie acută. S-au utilizat două tipuri de sonde denumite Sengstaken-Blakemore și Linton-Nachlas (*Fig. 11*). Modelul de sondă cel mai frecvent utilizat a fost cel al sondei Sengstaken-Blakemore, cu o eficacitate de 70-90%. Recidivele hemoragiei au avut loc în 50% din cazuri.

Hemoragiile care au sediul în esofag, necesită și umflarea balonașului esofagian până la 40 mmHg (5.3 kPa). Localizarea sondei gastrice se va confirma radiologic când ambele baloane sunt umflate. Sonda rămâne în stomac 12-24 h și este o măsură temporară la etapa de resuscitare a pacientului care anticipează tehnicile endoscopice și de decompresie.

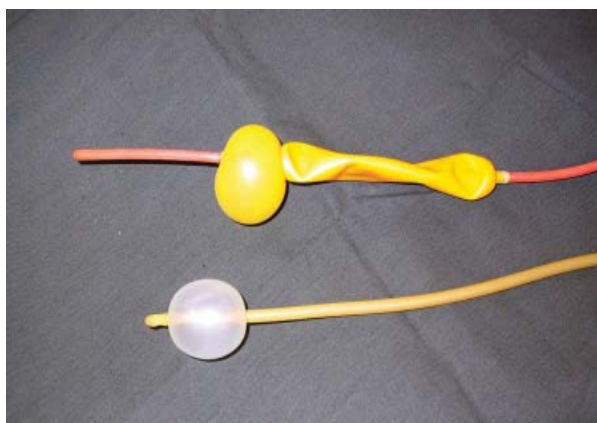


Fig. 11. Sonda Sengstaken-Blakemore și Blakemore Pettite Mall

Tratamentul chirurgical

În HTP este diferențiat, fiind utilizate diverse tehnici chirurgicale ca tratament chirurgical precum:

Decompresia care are ca scop reducerea presiunii variceale mai mare de 12 mmHg (1,6 kPa). Așa o scădere poate fi obținută prin decompresia totală, parțială sau selectivă a varicelor.

Decompresia totală la copiii cu hipertensiune portală s-a realizat prin anastomoze, vena portă sau prin una din ramurile ei mari și vena mezenterică superioară sau vena cavă inferioară, care au un diametru de > 8 mm [sunt mezoportal (Rex șunt) sau un șunt mezocaval].

Un șunt portosistemic parțial este realizat prin anastomoze latero-laterale de diferit tip între vase cu un diametru de 6-8 mm. Acestea reduc presiunea portală până la aproximativ 12 mmHg (1.6kPa) și controlează hemoragia din varice.

Șuntul mezoportal

Una din metodele cele mai frecvent practicate în HTP și în chirurgia pediatrică este aplicarea șuntului mezoportal De Ville De Goyet (*Fig.12*).

Aplicarea șuntului mezoportal permite nu numai stoparea hemoragiei, diminuarea evidentă a hipertensiunii portale, dar și restabilirea totală a perfuziei transhepatice, a funcției hepatice și a SNC (Fig. 13).

La intervenția chirurgicală radicală - aplicarea șuntului mezoportal - este posibilă în 30-34 % dintre pacienții cu hipertensiune portală.

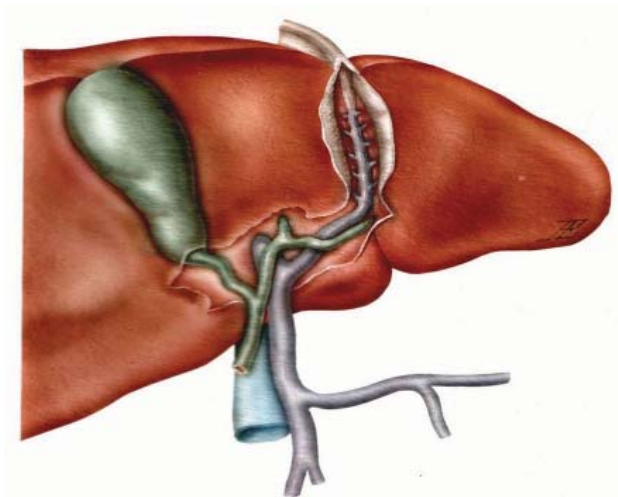


Fig. 12. Șuntul mezoportal (prepararea, schemă), (Rex-shunt) De Ville De Goyet

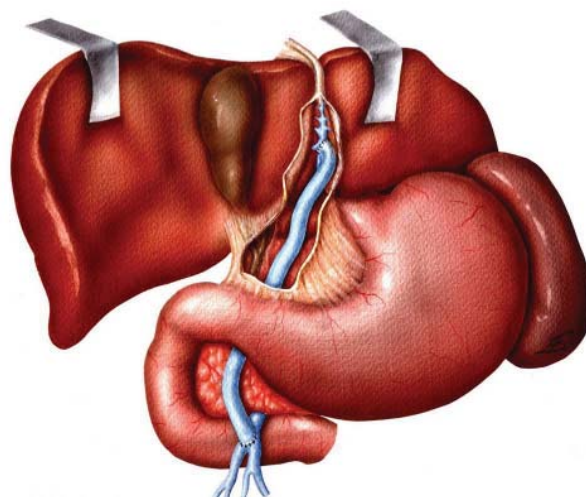


Fig. 13. Șuntul mezoportal (schemă)

Schimbări psihoneurologice

- Diminuarea cefaleei.
- Ameliorarea memoriei.
- Creșterea capacității de muncă.
- Îmbunătățirea fonului psihoemoțional.
- Ridicarea nivelului de însușită.

Cazul clinic nr. 2

Pacientul C.A., fișa medicală nr. 2551, 24.01.1991, mediul rural. Se consideră bolnav de la vârsta de doi ani, când s-a observat mărirea dimensiunilor cavității abdominale. În antecedente, în maternitate a fost efectuat cateterismul venei ombilicale. Din anamneză: bolnav din iunie 1996, când pentru prima dată a fost internat în clinica de chirurgie pediatrică „Natalia Gheorghiu” cu diagnosticul „Hipertensiune portală de tip mixt, dilatarea varicelor esofagiene, gr. 2”.

Tratamentul în condiții de staționar și ambulator a fost inefficient. Pe 24.12.1997 s-a efectuat intervenția chirurgicală: laparotomie, splenectomie, suturarea varicelor gastrice și esofagiene. Postoperator fără complicații. Pe parcursul anilor vena portă în dinamică cavernos transformată, diametrul 14 mm, tensiunea în vena portă 25 cm H₂O. În martie 2006 se internează pe linia aviației sanitare cu hemoragie acută din varicele esofagiene. Recidivă de hemoragie în aprilie (la 14 zile), tratament conservativ. În decembrie 2006 repetat se internează cu hemoragie din varicele esofagiene. După stoparea hemoragiei și pregătirea preoperatorie, sub anestezie generală a fost aplicată ligaturarea elastică a varicelor esofagiene. Perioada postoperatorie fără complicații. În stare satisfăcătoare se externează. Periodic se internează pentru tratament. În ianuarie 2008 internat cu hemoragie din varicele esofagiene pentru examinare și tratament. La FGDS din 10.01.2008 „Varice esofagiene gr.2, gastropatie secundară.”. Pe 21.01.2008 sub anestezie generală endoscopic au fost aplicate șase inele elastice pe varicele esofagiene, postoperator fără complicații. În stare satisfăcătoare externare la domiciliu. La FGDS de control din 31.03.2008 „Varice esofagiene silențioase gr.1, gastropatie asociată hipertensiunii portale, duodenopatie eritematoasă”. Datele examinărilor clinice și paraclinice - noninvazive (ultrasonografia cu Doppler, tomografia computerizată spiralată cu angiografie) indică la afectarea țe-

sutului hepatic și transformarea cavernoasă a venelor pre- și intrahepatice. Copilul se află la evidență activă a chirurgului pediatru. Se recomandă intervenție chirurgicală de decompresie prin aplicarea de șunt cu păstrarea perfuziei hepatice. În cazul dat hipertensiunea portală de tip mixt a avut o evoluție inițial asimptomatică, ceea ce a servit ca sursă potențială de dezvoltare și agravare a complicațiilor prin hemoragia din varicele esofagiene cu recidivări frecvente.

Șuntul portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS)

A devenit cea mai populară metodă de decompresie în anii '90. La copiii după 15 ani este efectivă, curent fiind o investigație cu perspectivă. Se canulează vena jugulară internă dreaptă și se accesează sau vena hepatică dreaptă, sau medie. Sistemul cateterului este utilizat pentru menținerea accesului la o venă hepatică mare și celalalt cateter este avansat:

- inițial pentru a traversa parenchimul hepatic;
- apoi pentru a obține accesul la sistemul venos portal;
- finalul se asociază cu avansarea cateterului care dilată balonul.

Contraindicații pentru TIPS sunt hepatoma, ficatul polichistic și insuficiența cardiacă dreaptă.

Cel mai popular stent este Walstent, care se expandează singur și, de obicei, se dilată până la 10-12mm. O atenție deosebită se acordă la plasarea stentului, deoarece inițial el este mai scurt decât în timpul expansiunii.

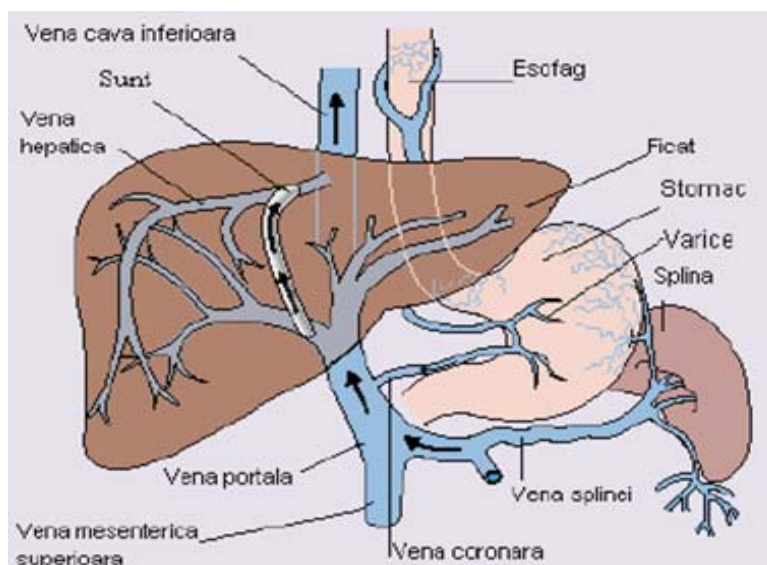


Fig. 14. Șuntul porto sistemic intrahepatic transjugular – Walstent (TIPS)

Șuntul chirurgical portosistemic total

Se utilizează mai frecvent. Această tehnică chirurgicală necesită disecția venei porte în regiunea hilului hepatic și anastomoza ei directă cu vena cavă inferioară infrahepatică sau anastomoză, utilizând o grefă între poziții.

Concluzii

1. Sindromul HTP este frecvent întâlnit la copii.
2. Nici un copil cu hemoragie digestivă superioară, suspect la HTP, nu va fi tratat într-un spital nespecializat. Atitudinea corectă față de acest pacient este de a-l transporta în maximă urgență într-un centru de chirurgie pediatrică, unde există condiții și echipa corespunzătoare pentru un tratament adecvat.
3. Tromboza venei portă – obstrucția presinusoidală și tromboza venei hepatice (sindromul Budd-Chiari) – obstrucția postsinusoidală păstrează funcția hepatică, se vor diferenția de hepatitele cirotice.

4. Hiperemia splanhnică contribuie la dezvoltarea colateralelor portosistemice.

5. Nici la un copil cu hemoragie digestivă superioară nu se va practica de urgență o „chirurgie majoră” (șunt derivativ).

6. Copiii cu hemoragie digestivă superioară în sindromul de HTP, care nu răspund adecvat tratamentului medical, sunt supuși intervenției chirurgicale, fiind practicate operații cât mai puțin traumatizante, având ca scop hemostaza.

7. Tratamentul de urgență în hemoragiile din varicele gastroesofagiene include remedii care reduc presiunea portală, tamponadă cu balon și măsuri endoscopice (sclerozare, ligaturare) ce au ca scop tromboza varicelor.

8. Aplicarea șuntului mezoportal rămâne tehnica de elecție care permite stoparea hemoragiei, diminuează hipertensiunea portală, restabilește total perfuzia transhepatică, funcția ficatului și activitatea SNC.

9. Prognosticul depinde de gradul disfuncției celulelor hepatice, conform clasificării Child-Pugh. Ascita și encefalopatia reflectă decompensarea funcției ficatului. Rezervele hepatice funcționale reduse servesc ca factor de risc major în decompensarea hepatică cu consecințele ei respective.

Bibliografie selectivă

1. Liviu Vlad. *Chirurgia hipertensiunii portale*, Cluj-Napoca, 1997.
2. Gautier F., Dreuzy O.M., Valatr J. et. al., *H/type shunt with an autologous venous graft for treatment of portal hypertension in children*. J. pediat. Surg., 1989,24:10:1041-1043.
3. Fonkalsrud E.W., *Treatment of variceal hemorrhage in children*. Surg. Clin. N. Amer. 1990.70:2:475-487.
4. X.A., Хашимов Ш.Х., Девятов А.В., *Роль отдельных факторов в тогенезе варикозного расширения вен пищевода и кровотечений из них, больных циррозом печени // Анналы хирургической гепатологии.. #3.Т.3., 1998, с. 130.*
5. Александров А.Е., *Эффективность коррекции нарушений гомеостаза при хирургическом лечении портальной гипертензии у детей*, Дисс. докт. мед. наук, 1997, 205 с.
6. Андреев Г.Н., Апсаров Э.А., Ибадиядин А.С. и др., *Диагностика и лечение осложненной портальной гипертензии*, Алматы, 1994, 320 с.
7. Арынов Н.М., Ширтаев Б.К., *Хирургия портальной гипертензии у детей*, Анналы хирургической гепатологии, № 3. Т. 3, 1998, с. 131.
8. Ахметкалиев Н.Н., *Морфологические аспекты варикозного расширения вен пищевода и кардии желудка при портальной гипертензии//Клиническая медицина: Межвуз. сб. стран СНГ. Великий Новгород, Т.-6., 2000, с. 370-373.*
9. Бондаренко И.П., Дубинский А.А., Терешкин Н.Г., *Применение анаприлина для коррекции портальной гипертензии при циррозе печени// Врачебное дело. № 11., 1989, с. 19-22.*

Rezumat

Articolul este o continuare a expunerii autorilor asupra sindromului hipertensiunii portale la copil. În baza datelor expuse autorii accentuează stabilirea unui diagnostic cât mai precoce, aprecierea gradului de alterare biologică a ficatului, necesitatea monitorizării modificărilor hemodinamice și metabolice în hipertensiunea portală la copil.

În lucrare sunt relevate prioritățile algoritmului de diagnostic și tratament medico-chirurgical în comparație cu procedeele actuale de management medico-chirurgical, sunt reflectate tehnicile chirurgicale în HTP în baza evaluării clinico-imagistice și biologice.

Summary

The article continues the experience of other researches in portal hypertension in children. The indicated data, emphasizes the role of early diagnosis, the importance of appreciating of the degree of biological alteration, the necessity of monitoring of the metabolic and hemostats indices in portal hypertension in children.

In the article is described the advantage of the diagnostic and treatment algorithm in concordance with actual directions in management of portal hypertension, are described methods and techniques of the surgical treatment of portal hypertension based on imagistic, biological and clinical evaluation.

TRATAMENTUL SINUZITEI ODONTOGENE

Dumitru Ilie Hîțu, dr. în medicină, conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Patologia sinusului maxilar este legată de afecțiunile periapicale, de manevrele de tratament al dinților arcadei superioare. Morbiditatea sinusului maxilar de origine odontogenă poate apărea la traumatizarea peretelui inferior al sinusului maxilar în timpul și după diverse manipulații chirurgicale asupra dinților arcadei superioare. Datorită particularităților anatomotopografice ale regiunii faciale, această patologie este studiată de două specialități. Leziunile traumatice și infecțioase de origine odontogenă sunt rezolvate de chirurgul oro-maxilofacial, iar cele de origine rinogenă de otorinolaringolog. De aceea colaborarea între acești doi specialiști este inevitabilă și recomandabilă. Prelegerea este elaborată conform programului pentru publicații și este destinată studenților.

Materiale și metode. Pentru atingerea scopului scontat s-au studiat fișele medicale a 131 de bolnavi cu sinuzită maxilară din arhiva Centrului Național Științifico-Practic Medicină de Urgență.

Rezultate și discuții. Pe parcursul anilor 2003-2006 în clinica de Chirurgie OMF s-au tratat 131 de bolnavi cu procese inflamatorii ale sinusului maxilar. După datele Clinicii de Chirurgie-oro-maxilofacială, în Chișinău media pe ultimii 4 ani nu diferă semnificativ.

Tratamentul

Tratamentul conservativ

Tratamentul prespitalicesc la bolnavii cu afecțiuni ale sinusului maxilar este variat și incomplet din cauza diagnosticului superficial: extracții dentare, periostotomii, puncții, suturarea comunicării orosinuzale, tratament conservativ, lavajul etc. Tratamentul sinuzitei se recomandă de efectuat în staționar, în secții specializate, unde există condiții suficiente de diagnostic și de tratament.

Tratamentul în afecțiunile sinusului maxilar urmărește următoarele scopuri:

- Acțiunea asupra agentului microbian.
- Înlăturarea factorului etiologic.
- Limitarea extinderii procesului infecțios.
- Majorarea imunității organismului.
- Reabilitarea funcțiilor dereglate (drenajului și ventilației sinuzale).

Tratamentul medicamentos

Tratamentul conservativ cu preparate medicamentoase se aplică bolnavilor preoperator și după operație în funcție de forma nozologică. Edemul mucoasei sinuzale se reduce prin medicație locală: decongestionante, corticoterapia sau cu soluții hipertone salină.

1. Vasoconstrictorii: sanorin, galazolin, naftizin.
2. Combaterea durerii se efectuează prin analgetice uzuale, fiind recomandate, în special, cele care conțin codeină, deoarece acestea, având efect antitusiv, împiedică tusea care ar putea provoca presiuni suplimentare intrasinuzale.
3. Desensibilizante: dimidrol, suprastin, tavighil.
4. Antibiotici conform rezultatului antibioticogramei.

Tratamentul chirurgical

În ultimul timp, metodele de tratament al infecțiilor sinuzale s-au modificat odată cu introducerea pe scară largă a metodelor endoscopice și imagistice moderne. Intervențiile chirurgicale asupra sinusului maxilar sunt indicate în cazurile de sinuzită cronică, sinuzită cronică recidivantă, sinuzită cronică rezistentă la tratamentul medicamentos corect efectuat.

1. Înlăturarea factorului odontogen-odontectomia.
2. Acțiunea asupra mucoasei sinusului maxilar (SM).
3. Drenarea SM prin puncție (dacă timp de 7 zile tratamentul conservativ nu a dat rezultate).
4. Chirurgia endoscopică. Pornind de la experiența acumulată în timpanoplastii.

Wigand a presupus că restabilirea ventilației și a drenajului sinuzal – printr-o intervenție de lărgire a orificiului natural de drenaj – poate reduce hiperplazia inflamatorie a mucoasei endosinuzale.

Stammberg a demonstrat că și mucoasa modificată de procesul inflamator cronic, în trecut considerat ireversibil, poate reveni la aspectul normal în condițiile în care drenajul și ventilația sinuzală sunt asigurate prin intervenția chirurgicală (S. Albu, 1997). Dezvoltarea noilor tehnici de chirurgie endoscopică endonazală a făcut posibilă localizarea și lărgirea orificiului de drenaj al sinusului maxilar și evitarea, în unele cazuri, a unui abord extern. Prin antrostomie se inspectează interiorul sinusului maxilar, se aspiră secrețiile și se înlătură eventualii polipi endosinuzali. Prin această tehnică nu s-a chiu-retat niciodată mucoasa sinusului maxilar. Bolnavii nu au fost tamponați endosinuzal și endonazal, cum se face după procedeul Caldwell-Luck. Mucoasa sinusului, în special cea din zona ostiumului, este protejată pentru menținerea funcției mucociliare din regiunea căilor de drenaj natural. Fragilitatea structurilor osoase din această regiune anatomică, rapoartele cu structurile ce pot fi cu ușurință lezate (lama ciuruită a etmoidului, artera etmoidală, podișul orbitei, canalul nazo-lacrimal), spațiul redus de manevră chirurgicală, sângerarea difuză din procesele inflamatorii fac dificile potențialele complicații majore. Chirurgia endoscopică are contraindicații relative prin vizibilitatea redusă din cauza unei hemoragii marcante, absenței reperelor anatomice, fistulei lichidului cefalorahidian.

Chirurgia endoscopică a deschis noi perspective în tratamentul abceselor și flegmoanelor orbitare, rezecțiilor apicale, osteosintezelor, osteotomii ale maxilarului superior, în fracturile Le Fort, artroscopie, articulația temporo-mandibulară, artroze și artrite.

Puncția se poate realiza de mai multe ori sau se introduce un tub de polietilenă în miatul inferior endonazal. Anestezia topică se efectuează în fosa nazală cu lidocain spray de 10% sau cu o seringă de insulină de efectuat anestezia. Înțepătura se face în miatul nazal inferior, la aproximativ 1-1,5-2 cm de la intrarea în fosa nazală. După rezistența osului, simțim o prăbușire, procedura înfăptuind-o atent. Sinusul se prelucrează cu antiseptice, se introduc antibiotice în cavitatea sinusului. După ce am prelucrat medicamentos sinusul maxilar se introduce un cateter în felul următor: în toracar se introduce o sârmă, se înlătură toracarul, fără sârmă. Pe sârmă îmbrăcăm un cateter, pentru copii este mai mic, și îl fixăm de septul nazal. Perforarea peretelui sinusului maxilar anterior sau medial se face cu un toracar special, ac gros pentru puncție, acul Kulikov. Prin puncție se prelucrează SM cu antiseptici (furacilină, clorhexidină, dimexid) fermenți (tripsin, chimotripsin), antibiotici.

Plastia fistulei - în cazul deschiderii SM suturarea imediată a plăgii.

Plastia fistulei - în cazul deschiderii sinusului plastia alveolară cu lambou din vecinătate (vestibular sau palatinal).

Plastia fistulei într-un plan sau două - în cazul deschiderii SM.

Drenajul endodontic - când există posibilități de păstrare a dintelui.

Chistectomia.

Rezecții apicale și amputații radiculare, premolarizări.

Operația după Caldwell-Luck și procedeul Denker.

Septoplastii în caz de deviație a lui.

Plastia după D. Șcerbatiuc.

Operația după Caldwell-Luck

Cura radicală după Caldwell-Luck presupune: deschiderea largă a SM, înlăturarea mucoasei modificate și crearea rinostomei. Indicații – sinuzită odontogenă cronică, sinuzite maxilare hiperplastice, sinuzită perforativă. Prin această metodă au fost tratați 62 de bolnavi. Etapele operației:

1. Prelucrarea câmpului operator. Izolarea câmpului operator.
2. Anestezia.
3. Incizia pe plica de tranziție de la 2 la 8.
4. Decolarea lamboului periostal.
5. Trepanarea peretelui anterior al SM.
6. Înlăturarea mucoasei modificate (corpilor străini - 33 de bolnavi) cu îndreptarea la patomorfologie și antibioticogramă.
7. Prelucrarea cu soluții de antiseptici, hemostaza și revizia.
8. Rinostoma.

9. Aplicarea tubului ciuruit și meșă iodoformată în sinus, care se scoate în fosa nazală, se fixează de sept cu fir de capron.

10. Suturarea plăgii endobucale. Comprese locale. Pansamente zilnice.

Procedeul *Denker*: Deschiderea SM prin unghiul anterior-intern, se decolează apertura piriformă și a fosei canine, se rezectează unghiul osos. Se deschide SM și se înlătură mucoasa modificată. Avantajul metodei - o comunicare largă nazo-sinuzală. Dezavantajul este traumatizarea nervilor ce inervează dinții anteriori.

După datele A. P. Fex, T. G. Robustova, cu ajutorul tehnicii endodontice accesul se efectuează pe trei căi:

1. Peretele anterior al sinusului maxilar.

2. Peretele median al sinusului maxilar.

3. Tuberozitatea sinusului maxilar.

Neajunsurile operației după Caldwell-Luck:

1. Traumatizarea mare a țesutului.

2. Vizibilitatea câmpului operator este redusă.

3. Dezgolirea majoră a osului în timpul operației.

4. Distrugerea peretelui anterior al sinusului maxilar.

5. Înlăturarea în totalitate a mucoasei.

6. Tamponamentul postoperator.

7. Lipsirea sinusului maxilar de funcțiile fiziologice după operație (drenare, apărare).

Sinuzita odontogenă perforativă

Deschiderea accidentală a sinusului maxilar este condiționată de particularitățile anatomice și procesele patologice apicale ale dinților. Propulsarea rădăcinii sau a dintelui în sinusul maxilar este un accident grav, cauzat de erori ale tehnicii extracției dentare, folosirea nejustificată a instrumentelor, chiuretajul exagerat și de lipsa examenului radiologic preoperator. Bolnavul trebuie urgent de îndreptat în clinica de chirurgie orală și maxilo-facială, unde i se va acorda ajutorul necesar.

Sinuzita perforativă (SP)-inflamația mucoasei (acută, cronică) sinusului maxilar cauzată de o fistulă, care face comunicarea cu cavitatea bucală. Comunicare orosinuzală (COS)-deschiderea accidentală a SM în timpul intervențiilor chirurgicale, fără semne de inflamație. Sinuzitele odontogene perforative sau posttraumatice reprezintă numărul cel mai mare de afecțiuni sinuzale odontogene – 66% din bolnavii tratați în secția de chirurgie orală și maxilo-facială din orașul Chișinău. Acest traumatism se produce prin distrugerea structurilor osteomucozale (mucoasa sinuzală, țesutul osos – septul alveolo - dentar, mucoasa cavității bucale), ce separă cele două cavități.

Clasificarea

După faza clinică: sinuzita perforativă acută, sinuzita perforativă cronică, sinuzita perforativă exacerbată.

După prezența corpurilor străini în sinus: SP cu prezența corpurilor străini în sinus. SP fără prezența corpurilor străini în sinus.

După etiologie: traumatică, infecțioasă, tumorală.

Etiologia

Cauzele de bază ale perforării sinusului maxilar sunt:

1. Relațiile anatomomorfologice de vecinătate imediată a rădăcinilor dentare cu sinusul maxilar.

2. Nerespectarea regulilor de tratament endodontic.

3. Nerespectarea regulilor de tratament chirurgical în extracția dentară: formarea incompletă sau chiar lipsa cheagului sangvin în alveolă după odontectomie, infectarea și necrotizarea cheagului sangvin, traumatizarea alveolei de către bolnav cu peria de dinți sau cu alte obiecte (chibrite, scobitori, ace, oase), nerespectarea igienei orale.

Traumatice (chirurgicale): extracției dentare, rezecția apicală, implant, hemisecția, amputația ra-

diculară, traumatism prin armă de foc. Tratament endodontic cu perforarea sinusului maxilar, propulsarea materialului de plombare în sinus.

Clinica

Cele mai dese cauze sunt extracțiile dentare. COS este însoțită de inflamație sub formă de sinuzită perforativă acută ori de sinuzită perforativă cronică. La clinica COS se mai adaugă semnele clinice cauzate de inflamație. Orificiul este, de obicei, localizat pe creasta alveolară, șanțul vestibular, mai rar palatinal, uneori punctiform, alteori invizibil, uneori obturat cu polip.

Trecerea aerului din sinusul maxilar în cavitatea bucală.

Rinolalie – schimbarea tembrului vocal.

Refluarea lichidelor prin fosa nazală.

Eliminarea puroiului prin fosa nazală după extracția dentară (unilaterală).

Sonda (instrument bont) pătrunde profund în sinusul maxilar, pe o lungime mai mare ca alveola.

În timpul lavajului alveolei lichidul ajunge în cavitatea nazală.

Simptomul Valsalva pozitiv - pacientul suflă nasul cu nărinile pansate manual de către medic, aerul din nas pătrunde în sinusul maxilar și de aici prin orificiul posttraumatic (fistulă) în cavitatea bucală cu un sunet specific (cu sânge și aer). Obturarea fistulei cu polip, granulații sau eliminări purulente, poate fi îngreunată stabilirea simptomului Valsalva.

Proba încordării obrazilor pozitivă - pacientul închide cavitatea bucală și i se propune să expire aerul sub presiune. În normă aerul din cavitatea bucală nu ajunge în cavitatea nazală. Dacă aerul ajunge în nas - perforație.

Alveola lipsită de cheag, goală sau cu polipi, granulații.

După 4-6 săptămâni, orificiul postextracțional se epitelizează, marginile devin denivelate, prin el poate proemina polipul, granulații sau eliminări purulente.

Poate fi prezentă o senzație moderată de tensiune în regiunea genio-infraorbitală.

Cacosmia este prezentă, de regulă fiind cauzată de germeni anaerobi.

Durerea este prezentă, mai ales, dimineața, putând să dispară temporar în timpul zilei. În cazul obturării ostiumului maxilar (fistulei) când secrețiile rămân în sinus, durerile se exacerbează.

Diagnosticul

Anamneza, istoricul dezvoltării bolii, clinica – Valsalva, sondarea cu un stilet butonat, antibiogramă, examenele de laborator, roentgen contrast. Diagnosticul diferențiat cu chistul maxilar.

Tratamentul

Ortopedic: proteze mobilizabile, obturatoare.

Chirurgical: diminuarea infecției din sinus și apoi plastia COS.

Plastia COS: în două planuri, cu lambou vestibular și palatinal, anterior ori posterior, lambou de la distanță.

Complicațiile

Laringite, faringite, gastrite, abcese, flegmoane, celulite, periostite, osteomielite, etmoidite, frontite, dacriocistite, inflamații ale orbitei, malignizarea polipilor, anestezii ale buzei superioare și ale dinților prin traumatizarea n. suborbital, extinderea infecției în alte sinusuri. Lezarea arterei sfenopalatine. Nevralgii a n. trigemen, emfizem. Flebite, tromboflebite. Formarea cicatricilor postoperatorii, care creează probleme în tratamentul ortopedic.

Evoluția: SA tratată corect întotdeauna duce la vindecare. Sinuzita acută tratată incorect sau netratată va trece în sinuzita cronică. Se poate extinde asupra sinusurilor vecine.

Profilaxia

Elaborarea măsurilor individuale, a metodelor diagnostice, de tratament complex și profilactic cu analiza minuțioasă a factorilor etiologici și a mecanismelor patogenice, particularităților evoluției clinice, dispanserizarea activă a pacienților este cheia succesului la reabilitarea bolnavilor cu leziuni ale sinusului maxilar.

Profilaxia afecțiunilor stomatologice.

Asanarea afecțiunilor sinuzale - renite, deviația septului nazal, focarele nazale (etmoidite, frontite).

Ridicarea imunității organismului (somnul liniștit, băi de soare, duș rece, plimbări în aer curat, aerisirea încăperilor).

Tratamentul maladiilor generale - rahit, anemii, anomalii, procese cronice.

Alimentația rațională cu excluderea produselor alergizante.

Tratamentul maladiilor căilor respiratorii superioare- gripa.

Tratament sau odihnă în stații balniare.

Respectarea tehnicii extracției dentare, extracției cu utilizarea manoperelor blânde, folosirea instrumentelor corespunzătoare, excluderea manoperelor rapide, excluderea presiunii exagerate a chiu-retajului alveolei.

Familiarizarea cititorului cu factorii etiologici, tabloul clinic, cu metodele de diagnostic și de tratament va duce la o reabilitare cât mai precoce a bolnavului cu leziuni ale sinusului maxilar și elaborarea măsurilor profilactice.

Bibliografie selectivă

1. Ababii I., V. Popa, M. Maniuc, I. Antohii, A. Sandu, V. Cabac, *Otorinolaringologie*. Centrul Editorial Poligrafic de Medicină al USMF. Chișinău, 2000, 234 p.
2. Burlibașa C., *Chirurgie orală și maxilofacială*. București: Editura medicală, 2003, pag. 356 -379.
3. Chiriac A., *Particularități ale tratamentului protetic al pacienților cu defecte transsinusale ale palatului dur*. Volume de rezumate. Congresul Internațional de Medicină Dentară pentru studenți și tinerii medici, ediția a-II-a, Iași, 7-10-XII-06, p. 64-65.
4. Guțan A., *Prelegerea pe tema „Sinuzita odontogenă”*, Chișinău, 1989, p. 18.
5. Pălărie V., *Sinuzitele maxilare odontogene de geneză posttraumatică*. Teza de licență, Chișinău, 2002.
6. Pricop M., E. Urtiță, *Infecțiile buco-maxilo-faciale*, Timișoara, 1994, p. 97-108.
7. Timoșca G., C. Burlibașa, *Chirurgie oro-maxilofacială*, Chișinău: Universitas, 1992, p. 366 – 376.
8. Gănuță N., A. Bucur, C. Vârlan, C. Malița, S. Ioniță, A. Petre, *Urgențele în stomatologie și chirurgia oro-maxilofacială*, București, Editura Național. 1999, p. 132-133.
9. Iuța I. N., I. F. Munteanu, *Tratamentul sinuzitelor odontogene prin procedeul lavaj permanent*. Zilele USMF “Nicolae Testemițanu”. Materialele conferinței științifice anuale a claboratorilor și studenților, Chișinău, 1997, p. 471.
10. Hîțu D., *Prelegerea pe tema „Leziunile sinusului maxilar”*, Chișinău, 2007, p. 35.
11. Гуцан А. Е., *Справочник челюстно-лицевых операций* /И. Бернадский, П. Д. Годорожа, Щербатюк Д. И. Кишинев, 2001, стр. 46-49.
12. Кручинский Г. В., В. И. Филиппенко, *Одонтогенный верхнечелюстной синусит*. Минск, «Высшая школа», 1991, 158 стр.
13. Петропаловская М. Ю., *Использования слизисто-надкостничного лоскута на сосудистой ножке для устранения ороантрального сообщения и возмещения дефектов после удаления опухолей*. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ст-Петербург, 1999, 18 стр.
14. Фех А. Р., Робустова Т. Г., *Эндоксирургические доступы к верхнечелюстным пазухам в эксперименте*. Стоматология, 3, Москва, 2001, стр. 4-6.
15. Шеврыгина Б. В., *Внутриносовая хирургия*./М. К. Манюк/, Кишинёв, Штиинца, 1981, стр. 43-49.

Rezumat

Pe parcursul anilor 2003-2006 în clinica de Chirurgie OMF s-au tratat 131 de bolnavi cu procese inflamatorii ale sinusului maxilar. O bună parte din pacienți s-au adresat de sine stătător la secția de chirurgie – 52%, ceea ce demonstrează un tablou clinic specific, ușor sesizat chiar și de către pacient, făcându-l să se adreseze la medic. Merită să menționăm faptul că în 73% cazuri s-a evidențiat perforația peretelui sinuzal cu o ulterioară comunicare buco-sinuzală.

Summary

There were treated 131 patients with inflammatory processes of the maxillary sinus durind 2003-2006 years at the Republican Centre of oro-maxillo facial surgery department from Chisinau. 52 % of patients adressed by themselves at the ORO-MAXILLO-FACIAL DEPARTAMENT during the first week, the rest were sent here by other medical institutions. There were registered oro-sinusal communications in 73 % of cases because of the anatomo-topographical particularities or nearby teeth extraction complications.

ADIPOCITOKINELE: ROLUL ÎN INSULINOREZISTENȚĂ

Ghenadie Curocichin, dr. în medicină, conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

În literatura de specialitate se discută mult despre rolul țesutului adipos în condiționarea rezistenței la insulină, verigei centrale în dezvoltarea sindromului metabolic (SM). O serie de fenomene, care par a fi controversate, pot fi explicate prin complexitatea funcțională a organului adipos și prin varietatea moleculelor de semnalizare secretate cu o denumire comună „adipokine” sau „adipocitokine”. Adipocitele secreteză o varietate de adipocitokine. Printre acestea sunt factorul de necroză a tumorii α (TNF- α), inhibitorul activării plasminogenului 1 (PAI-1), adiponectina, visfatina ș.a., ce contribuie la dezvoltarea rezistenței la insulină, diabetului zaharat de tipul 2 și a afecțiunilor vasculare aterosclerotice. Secreția adipocitokinelor poate fi reglată prin caracterul și cantitatea de alimentație [25]. Reviul în cauză are ca scop descrierea rolului adipocitokinelor în patogenia rezistenței la insulină.

Adipokinele pot fi grupate în trei categorii de bază: adipocitokinele implicate în procesul de inflamație (IL-1 β , 6, 8, 10, TNF- α , TGF- β), substanțele fazei acute de inflamație (amiloidul A seric, PAI-1, ASP), hormonii implicați în rezistență la insulină (leptina, adiponectina, resistina, visfatina). Însă nu toate aceste peptide posedă caracteristicile familiei de citokine și, de fapt, în sensul strict termenul „adipokine” se folosește pentru a indica proteina produsă și secretată de celulele adipoase și nu de alte tipuri de celule prezente în țesutul adipos. Prezența macrofagilor în țesutul adipos determină aproape toată cantitatea de TNF- α și proporția substanțială de IL-6 produsă în acest țesut [54]. Țesutul adipos uman în cultură produce mai multă prostaglandină E-2, IL-8 și IL-6, decât adiponectină sau leptină. Mai mult de 90% din cantitatea produsă de adipokine, cu excepția adiponectinei și a leptinei, se datorează celulelor nonadipoase ale țesutului adipos brun, precum și producția mai mare a factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF) și a IL-6, contrar țesutului adipos subcutanat. De menționat că producția de TNF- α , IL-8 și IL-10 de către țesutul adipos la indivizii cu indexul masei corporale (IMC) 45 kg/m² este mai mare decât la indivizii cu IMC 32 kg/m² și această diferență este cauzată de celulele nonadipoase prezente în țesutul adipos [6, 11, 12]. Factorul de necroză a tumorii- α (TNF- α), adiponectina, resistina [19-21] și leptina [36, 41] sunt studiate în calitate de substanțe responsabile pentru medierea legăturilor dintre adipozitate și rezistența la insulină.

Proteina stimulantă a acilării (ASP). Țesutul adipos produce cantități substanțiale de ASP, proteină produsă din interacțiunea componentului C3, factorului B a complementului și adipsinului [7]. ASP favorizează transportul glucozei prin stimularea secreției de insulină [1], sporește re-esterificarea acizilor grași, facilitând stocarea trigliceridelor în adipocite [49]. Concentrațiile plasmatice de ASP sunt majorate la subiecții obezi, iar rezistența la ASP poate contribui la redirectionarea acizilor grași spre ficat [7]. În modele experimentale, șoarecii cu deficit de ASP demonstreuau diminuarea moderată a masei țesutului adipos și sensibilitatea sporită la insulină, ceea ce autorii explică prin cantitatea redusă de trigliceride în țesutul adipos [31].

Leptina. Descoperirea leptinei, produsul genei ob, hormonului primar sintetizat și secretat de către adipocitele mature, care să leagă cu receptorii specifici în hipotalamus, a dus la considerarea țesutului adipos drept un „organ endocrin” [58]. Leptina prezintă un polipeptid de 16-kDa cu 167 de aminoacizi, structural omologic citokinelor. Adipocitele secreteză leptina în cantități direct proporționale masei țesutului adipos și statutului nutrițional. Secreția este relativ mai mare în țesutul adipos subcutanat, în comparație cu cel visceral [57]. Expresia și secreția leptinei sunt reglate de o serie de factori. De exemplu, secreția este majorată de către insulină, glucocorticoizi, TNF- α , estrogene și diminuată în urma activării receptorilor β 3-adrenergetici, din cauza acțiunii androgenelor, hormonilor glucocorticoizi și agoniștilor receptorului nuclear γ activat de proliferatori ai proxisomelor (PPAR- γ). Receptorii leptinei sunt componente ale superfamiliei de receptori citokinici de clasa I, fiind expresați atât în sistemul nervos central, cât și la periferie [45]. Unele din efectele lor, în special cele legate de consum, stocare și utilizarea energiei, sunt mediate prin căile hipotalamice, iar altele prin acțiunea directă asupra țesuturilor periferice, inclusiv țesutul muscular și celulele β pancreatice.

Considerată inițial drept hormon antiobezitate, leptina îndeplinește un rol de semnal metabolic

de suficiență energetică, dar nu de exces energetic [51]. În modelele experimentale, mutațiile genei leptinei ob/ob și genei receptorului leptinei db/db la șoareci, precum și mutațiile genei leptinei fa/fa la șobolani duc la dezvoltarea obezității [45, 58]. Administrarea leptinei reduce consumul alimentar, masa corporală și cantitatea țesutului adipos la modele experimentale cu gena mutantă a leptinei. Tratatamentul cu leptină normalizează masa corporală la copiii cu obezitate pronunțată, care au mutații în gena leptinei [13]. Concentrațiile sporite ale leptinei circulante la oamenii obezi suportă conceptul de rezistență la leptină, însă cauzele acestui fenomen sunt puțin cunoscute, presupunându-se defectele de semnalizare sau de transport al leptinei prin bariera hematocefalică [51]. Există dovezi că leptina facilitează oxidarea acizilor grași și reduce acumularea ectopică a grăsimilor în țesuturile nonadipoase, majorând, astfel, sensibilitatea la insulină [30]. Leptina activează proteinkinaza dependentă de 5'-AMP (AMPK) prin efectele directe asupra musculaturii scheletale și indirect prin axa hipotalamus – sistemul nervos simpatic [28]. Activarea AMPK duce la sporirea β -oxidării și la diminuarea esterificării acizilor grași în trigliceride, determinând reducerea acumulării lipidelor în mușchi, țesutul adipos și în alte țesuturi.

Factorul de necroză a tumorii – alfa (TNF- α). TNF- α se găsește din abundență în țesutul adipos în obezitate și cantitatea lui descrește odată cu pierderea în greutate și ameliorarea sensibilității la insulină. TNF- α afectează semnalizarea insulinică in vitro și in vivo, reducând expresia adiponectinei în țesutul adipos și concentrațiile ei circulante la indivizii obezi [37, 38]. Anticorpii anti TNF- α sporesc sensibilitatea la insulină în modelele experimentale de obezitate, confirmând rolul TNF- α în dezvoltarea rezistenței la insulină. Excesul de acizi grași liberi majorează nivelul de m-ARN al TNF- α în țesutul adipos și muscular [10, 32]. Șoarecii cu TNF- α blocat nu dezvoltă insulinorezistența la alimentare cu produse bogate în grăsimi, ceea ce confirmă rolul acestui citokin în dezvoltarea rezistenței la insulină indusă de excesul de acizi grași. Un argument suplimentar în favoarea implicării TNF- α în dezvoltarea rezistenței la insulină este faptul că tiazolidindionele (TZD) micșorează expresia lui în adipocite și contracarează rezistența la insulină indusă de TNF- α în modele experimentale [51]. Se presupune că efectele TNF- α se observă mai mult la nivelul local, ci nu la cel sistemic.

Interleukina – 6 (IL-6). Citokina se caracterizează prin acțiune pleiotropă și excesivă. În afară de efectele hematologice, imunologice și hepatice, el posedă o serie de însușiri endocrine și metabolice. Este stimulator puternic al axei hipotalamo-hipofizar-adrenale și se află sub un control negativ din partea glucocorticoizilor. În teste acute IL-6 stimulează somatotropina, inhibă secreția tireotropinei și reduce concentrațiile serice ale lipidelor. Secreția IL-6 în stres este cauzată de catecolamine. Se consideră că supraproducția de IL-6 contribuie la dezvoltarea patologiilor legate de îmbătrânire și de stresul cronic [34]. IL-6 este secretată în țesutul adipos, iar concentrațiile ei plasmatiche corelează cu masa corporală și gradul de rezistență la insulină [3]. Există indicații că IL-6 afectează în mod direct semnalizarea insulinică prin inducția supresorului de semnalizare a citokinelor-3 (SOCS-3), care inhibă autofosforilarea receptorului de insulină indusă de insulină [40]. IL-6 poate acționa și prin mecanisme centrale, influențând masa corporală și sensibilitatea la insulină [52, 53].

Rezistina. Adopokina aparține familiei proteinelor secretate, numite FIZZ (*found in inflammatory zone*). Inițial rezistina a fost clonată din cauza că expresia ei a fost redusă la administrarea TZD. Concentrațiile de rezistină sunt sporite în modelele experimentale de obezitate indusă alimentar și în cea cauzată de defecte genetice [43]. La om, principala sursă de rezistină sunt, probabil, celulele sistemului imunitar, dar nu adipocitele, rolul rezistinei în rezistența la insulină nefiind complet clar [39]. În modelele experimentale, infuzia rezistinei cauzează apariția rezistenței sistemice la insulină, diminuează transportul glucozei stimulat de insulină în celulele adipoase, efectele fiind opuse la infuzia anticorpilor antirezistină. Infuzia de rezistină, la fel, majorează producția hepatică de glucoză, cauzată de rezistența severă a țesutului hepatic la insulină [35, 43].

Adiponectina. A fost descoperită prin analiza randomizată a secvențelor genelor expresate în țesutul adipos și are un câmp larg de acțiune, care include efectele antidiabetice, antiaterosclerotice și antiinflamatorii. Concentrațiile plasmatiche ale adiponectinei se reduc pe măsura acumulării țesutului adipos visceral [26]. Gena adiponectinei, adipoQ este expresată intens în adipocite. Proteina formează complexe dimer-trimer, circulând în sânge în concentrații înalte. Contrar majorității adipokinelor, expresia și concentrația serică a adiponectinei este redusă în stările de obezitate și rezistență

la insulină. În modelele experimentale de obezitate, diminuarea concentrațiilor mARN al adiponectinei se constată numai în țesutul adipos visceral, ce se consideră drept cauză a nivelului redus al adiponectinei plasmatică. Reducerea masei corporale prin restricția alimentară sporește expresia mARN al adiponectinei până la nivelul normal [27].

La om a fost demonstrată corelația inversă între concentrațiile de adiponectină și IMC, iar persoanele cu concentrații mai mari de adiponectină au un risc mai mic de diabet zaharat [42]. Până în prezent mecanismele responsabile pentru controlul sintezei adiponectinei nu au fost stabilite complet, însă intervențiile ce ameliorează sensibilitatea la insulină, precum slăbirea ponderală, restricția calorică, tratamentul cu tiazolidindione (TZD), majorează expresia genei adiponectinei în țesutul adipos și concentrațiile ei circulante [8, 24, 27]. Expresia și secreția adiponectinei este redusă semnificativ de TNF- α și IL-6 [15, 16], ce sugerează că rezistența la insulină indusă de TNF- α și IL-6 este cauzată, cel puțin parțial, de mecanismul de reglare autocrină/paracrină a sintezei și secreției adiponectinei [51]. Se consideră că adiponectina și leptina acționează în tandem, sensibilizând țesuturile periferice la insulină, având însă funcții atât similare, cât și diferite.

În modelele experimentale de șoareci ob/ob deficienți adiponectina globulară ameliorează rezistența la insulină, dar nu și obezitatea [56]. Au fost clonate două tipuri de receptori ai adiponectinei, AdipoR1 și AdipoR2. AdipoR1 este abundent expresat în țesutul muscular, iar expresia AdipoR2 predomină în ficat. Se consideră că acești receptori servesc pentru proteinele globulare (AdipoR1) și complexe (AdipoR2 se leagă cu ambele forme). AdipoR1 și AdipoR2 mediază efectele adiponectinei de oxidare a acizilor grași și de capturare a glucozei prin activarea kinazei AMP și liganzilor PPAR [55]. Într-o serie de studii se demonstrează că insulina, agoniștii β -adrenergetici și glucocorticoizii inhibă expresia genei adiponectinei și secreția ei, ce susține ipoteza că producția redusă de adiponectină poate juca un anumit rol în rezistența la insulină indusă de cateholamine sau de glucocorticoizi [14, 57].

Visfatina. Este unul din adipocitokinele identificate recent, cunoscut anterior ca factor stimulant al coloniilor celulelor pre-B (PBEF), produs predominant de țesutul adipos visceral cu proprietăți similare insulinei [18]. Expresia visfatinei este majorată în modelele experimentale de obezitate și concentrațiile ei plasmatică sunt sporite la oameni cu obezitate abdominală și diabet zaharat de tipul 2. Visfatina se leagă cu receptorul insulinei în situl diferit de cel cu care se leagă insulina și produce efectul hipoglicemic prin micșorarea eliberării de glucoză din hepatocite, stimulând utilizarea ei de către țesuturile periferice [4], efect care potențial poate fi folosit în tratamentul rezistenței la insulină și al diabetului. Cunoscută ca PBEF, visfatina a fost identificată în celulele din zonele de inflamație și concentrațiile ei au fost sporite în diferite stări inflamatorii [18]. A fost demonstrat că la om în țesutul adipos subcutanat visfatina este mai mult expresată la subiecții slabi și mai sensibili la insulină, expresia fiind redusă la persoanele cu cantități mai mari de lipide în țesutul muscular, sensibilitate joasă la insulină și concentrații sporite de markeri inflamatorii. Visfatina din țesutul adipos subcutanat și cea din țesutul adipos visceral sunt influențate în mod invers de IMC [50]. În alt studiu, concentrațiile plasmatică de visfatină la oamenii obezi au fost reduse, mARN al visfatinei fiind reglat diferențiat în țesutul adipos subcutanat și în cel visceral. Autorii nu au găsit dovezi de legătură a visfatinei cu rezistența la insulină, evaluând indicatorii de homeostază și la infuzia lipidelor [33]. Totodată, visfatinei i se atribuie un rol important ca substanță reglatoare în procesele de inflamație, implicate în patogenia maladiilor asociate obezității [48], deoarece a fost demonstrat că la om ea activează leucocitele și induce producția de citokine: în monocitele CD14⁺ visfatina induce producția IL-1 β , TNF- α , și IL-6. Visfatina poate fi considerată drept unul din adipocitokine proinflamatorii [29]. Studiile recente arată că la indivizii cu SM concentrațiile plasmatică ale visfatinei sunt sporite în comparație cu cele înregistrate la indivizii care nu corespund criteriilor diagnostice ale SM [17]. Concentrațiile visfatinei circulante și de mARN al visfatinei în țesutul adipos subcutanat corelează negativ cu IMC. Concomitent, se constată corelația pozitivă între concentrațiile mARN al visfatinei în țesutul adipos visceral și IMC. Infuzia acizilor grași liberi induce rezistența la insulină, însă nu afectează visfatina circulantă sau mARN-ul ei. Aceste rezultate demonstrează că visfatina plasmatică este redusă în obezitate la om, atunci când mARN specific este reglat diferit în țesutul adipos subcutanat și în cel visceral [33]. În alt studiu voluntarii au fost supuși suprasolicitării alimentare timp de 7 zile, în urma căreia a fost

observată descreșterea visfatinei serice fără o corelație cu concentrațiile insulinei, IL-6, glucozei serice, colesterolul total, HDL- și LDL-colesterolului, precum și cu funcția celulelor β pancreatice și rezistență la insulină [44].

Apelina. Pentru prima dată peptida a fost caracterizată ca ligand al receptorului APJ [46]. Apelina este o peptidă scurtă eliberată din adipocite în urma stimulării cu insulină. Concentrațiile plasmatiche de apelină sunt sporite în obezitate, asociată cu rezistența la insulină și hiperinsulinemie. Există trei forme de apelină, care conțin 13, 17 și 36 aminoacizi, toate provenind din precursorul comun de 77 aminoacizi. În sistemul cardiovascular, apelina produce vasorelaxarea dependentă de endoteliu, mediată prin oxidul nitric, și reduce valorile tensionale, exercitând concomitent un efect inotrop pozitiv de lungă durată [4, 47]. Apelina este expresată și secretată predominant de către adipocitele albe, însă mRNA specific și concentrațiile decelabile de peptidă sunt prezente și în alte organe și țesuturi: rinichi, cord și, într-o măsură mai mică, în țesutul adipos brun. Expresia apelinei este sporită în faza de diferențiere a adipocitelor. Reglarea directă a expresiei apelinei în adipocite de către insulină este asociată cu stimularea fosfatidilinositol 3 kinazei, protein kinazei C și protein kinazei mitogen-activabile (MAPK), sugerând că insulina exercită un control direct asupra expresiei genei apelinei în adipocite. La pacienții obezi, concentrațiile plasmatiche sporite de insulină sunt însoțite de concentrațiile sporite de apelină, indicând reglarea apelinei de către insulină. Autorii consideră că apelina este implicată în patogenia stărilor de obezitate asociate rezistenței la insulină [5]. Alt grup de autori susțin că expresia apelinei în țesutul adipos este pozitiv reglată de TNF- α , inducția apelinei fiind realizată prin intermediul kinazei PI3, kinazei JNK și MAPK, însă nu prin activarea protein kinazei C (PKC). Toate acestea sugerează că apelina poate fi încă o verigă de realizare a legăturii dintre obezitate și stările asociate de inflamație și rezistență la insulină [9]. De menționat faptul că stimularea receptorilor APJ ai apelinei produce scăderea TA prin mecanismele antagoniste efectelor angiotensinei II (AT II) produse în urma stimulării receptorilor angiotensinei de tip I (AGTR-1) [22]. Recent a apărut o serie de comunicări care demonstrează interdependența efectelor stimulării receptorilor apelinei (APJ) și receptorilor angiotensinei II de tipul I [2, 23]. Concomitent, evidențierea mecanismelor de acțiune a apelinei demonstrează că efectul ei final hipotensiv este realizat în modelele experimentale de diabet prin fosforilarea nitroxid sintetazei endoteliale (eNOS), sugerând că sistemul apelina-APJ poate fi un factor important în condiționarea rezistenței la insulină și în reglarea funcțiilor vasculare la diabetici [47, 59, 60].

În concluzie, adipocitokinele reprezintă un grup de substanțe cu efecte multiple metabolice și nonmetabolice, produse de către țesutul adipos, și servesc drept verigi de legătură patogenetică între obezitatea viscerală și rezistența la insulină. Elucidarea efectelor adipocitokinelor poate să prezinte interes pentru elaborarea substanțelor noi farmacologice pentru tratamentul rezistenței la insulină, ce ar contribui la reducerea riscului diabetului zaharat de tipul 2 și al bolilor cardiovasculare, pentru care rezistența la insulină prezintă un factor de risc important.

Bibliografie selectivă

1. Ahren, B., Havel, P. J., Pacini, G., Cianflone, K., *Acylation stimulating protein stimulates insulin secretion* // Int J Obes Relat Metab Disord, 2003. 27(9): p. 1037-1043.
2. Ashley, E., Chun, H.J., and Quertermous, T., *Opposing cardiovascular roles for the angiotensin and apelin signaling pathways* // J Mol Cell Cardiol, 2006. 41(5): p. 778-781.
3. Bastard, J.P. et al., *Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro* // J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(5): p. 2084-2089.
4. Beltowski, J., *Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity?* // Med Sci Monit, 2006. 12(6): p. RA112-119.
5. Boucher, J. et al., *Apelin, a Newly Identified Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity* // Endocrinology, 2005. 146(4): p. 1764-1771.
6. Bruun, J.M. et al., *Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue* // Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004. 286(1): p. E8-13.
7. Cianflone, K., Xia, Z., and Chen, L.Y., *Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents* // Biochim Biophys Acta, 2003. 1609(2): p. 127-143.

8. Combs, T.P. et al., Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin // *Diabetes*, 2003. 52(2): p. 268-276.
9. Daviaud, D. et al., TNF $\{\alpha\}$ up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue // *FASEB J*, 2006. 20(9): p. 1528-1530.
10. Fabris, R. et al., Preferential channeling of energy fuels toward fat rather than muscle during high free fatty acid availability in rats // *Diabetes*, 2001. 50(3): p. 601-608.
11. Fain, J.N., Bahouth, S.W., and Madan, A.K., *TNF α release by the nonfat cells of human adipose tissue* // *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004. 28(4): p. 616-622.
12. Fain, J.N. et al., Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans // *Endocrinology*, 2004. 145(5): p. 2273-2282.
13. Farooqi, I.S., et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuro-endocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency // *J Clin Invest*, 2002. 110(8): p. 1093-1103.
14. Fasshauer, M., et al., Negative regulation of adipose-expressed galectin-12 by isoproterenol, tumor necrosis factor alpha, insulin and dexamethasone // *Eur J Endocrinol*, 2002. 147(4): p. 553-559.
15. Fasshauer, M. et al., Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes // *Biochem Biophys Res Commun*, 2003. 301(4): p. 1045-1050.
16. Fasshauer, M. and Paschke, R., *Regulation of adipocytokines and insulin resistance* // *Diabetologia*, 2003. 46 (12): p. 1594-1603.
17. Filippatos, T.D. et al., Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome // *J Endocrinol Invest*, 2007. 30(4): p. 323-326.
18. Fukuhara, A. et al., Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin // *Science*, 2005. 307(5708): p. 426-430.
19. Ginsberg, H.N., *Treatment for patients with the metabolic syndrome* // *Am J Cardiol*, 2003. 91(7A): p. 29E-39E.
20. Grundy, S.M. Brewer, H.B. Jr., Cleeman, J.I. et al., For the conference participants. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. 24(2): p. e13 - e18.
21. Hsueh, W.A., Lyon, C.J., Quinones, M.J., *Insulin resistance and the endothelium* // *Am J Med*, 2004(117): p. 109-117.
22. Ishida, J. et al., Regulatory Roles for APJ, a Seven-transmembrane Receptor Related to Angiotensin-type 1 Receptor in Blood Pressure in Vivo // *J. Biol. Chem.*, 2004. 279(25): p. 26274-26279.
23. Iwanaga, Y. et al., Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: Possible role of angiotensin II-angiotensin type 1 receptor system // *J Mol Cell Cardiol*, 2006. 41(5): p. 798-806.
24. Maeda, N. et al., PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein // *Diabetes*, 2001. 50(9): p. 2094-2099.
25. Matsuzawa, Y., *Adipocytokines and Metabolic Syndrome* // *Seminars in Vascular Medicine*, 2005. 5(1): p. 34-39.
26. Matsuzawa, Y. et al., *Adiponectin and Metabolic Syndrome* // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. 24(1): p. 29-33.
27. Milan, G. et al., Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss // *Obes Res*, 2002. 10(11): p. 1095-1103.
28. Minokoshi, Y. et al., Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // *Nature*, 2002. 415(6869): p. 339-343.
29. Moschen, A.R. et al., Visfatin, an Adipocytokine with Proinflammatory and Immunomodulating Properties // *J Immunol*, 2007. 178(3): p. 1748-1758.
30. Muoio, D.M. et al., *Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle* // *Diabetes*, 1997. 46(8): p. 1360-1363.
31. Murray, I. et al., Reduced body weight, adipose tissue, and leptin levels despite increased energy intake in female mice lacking acylation-stimulating protein // *Endocrinology*, 2000. 141(3): p. 1041-1049.
32. Nisoli, E. et al., Induction of fatty acid translocase/CD36, peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2, leptin, uncoupling proteins 2 and 3, and tumor necrosis factor- α gene expression in human subcutaneous fat by lipid infusion // *Diabetes*, 2000. 49(3): p. 319-324.
33. Pagano, C. et al., Reduced Plasma Visfatin/Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor in Obesity Is Not Related to Insulin Resistance in Humans // *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(8): p. 3165-3170.

34. Papanicolaou, D.A. et al., *The Pathophysiologic Roles of Interleukin-6 in Human Disease* // Ann Intern Med, 1998. 128(2): p. 127-137.
35. Rajala, M.W. et al., Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production // J Clin Invest, 2003. 111(2): p. 225-230.
36. Ren, J., Leptin and hyperleptinemia: from friend to foe for cardiovascular function // J Endocrinol, 2004. (181): p. 1-10.
37. Ruan, H. et al., Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory // Diabetes, 2002. 51(5): p. 1319-1336.
38. Ruan, H. et al., Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance // Diabetes, 2002. 51(11): p. 3176-3188.
39. Savage, D.B. et al., Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans // Diabetes, 2001. 50(10): p. 2199-2202.
40. Senn, J.J. et al., Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes // J Biol Chem, 2003. 278(16): p. 13740-13746.
41. Sorisky, A., Molecular links between obesity and cardiovascular disease // Am J Ther, 2002(9): p. 516-521.
42. Spranger, J. et al., *Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus* // Lancet, 2003. 361(9353): p. 226-228.
43. Steppan, C.M. et al., *The hormone resistin links obesity to diabetes* // Nature, 2001. 409(6818): p. 307-312.
44. Sun, G. et al., Serum visfatin concentrations are positively correlated with serum triacylglycerols and down-regulated by overfeeding in healthy young men // Am J Clin Nutr, 2007. 85(2): p. 399-404.
45. Tartaglia, L.A. et al., *Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R* // Cell, 1995. 83(7): p. 1263-1271.
46. Tatemoto, K., Hosoya, M., Habatab, Yu., Fujii, R., Kakegawa, T., Zoua, M-X, Kawamata, Yu., Fukusumi, S., Hinuma, S., Kitada, C., Kurokawa, T., Onda, H., Fujino, M., *Isolation and Characterization of a Novel Endogenous Peptide Ligand for the Human APJ Receptor* // Biochemical and Biophysical Research Communications, 1998. 251(2): p. 471-476.
47. Tatemoto, K. et al., The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism // Regul Pept, 2001. 99(2-3): p. 87-92.
48. Tilg, H. and Moschen, A.R., Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases // Clin Sci (Lond), 2008. 114(4): p. 275-288.
49. Van Harmelen, V. et al., Mechanisms involved in the regulation of free fatty acid release from isolated human fat cells by acylation-stimulating protein and insulin // J Biol Chem, 1999. 274(26): p. 18243-18251.
50. Varma, V. et al., Human Visfatin Expression: Relationship to Insulin Sensitivity, Intramyocellular Lipids, and Inflammation // J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(2): p. 666-672.
51. Vettor, R. et al., *Review article: adipocytokines and insulin resistance* // Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2005. 22(s2): p. 3-10.
52. Wallenius, K. et al., *Intracerebroventricular interleukin-6 treatment decreases body fat in rats* // Biochem Biophys Res Commun, 2002. 293(1): p. 560-565.
53. Wallenius, V. et al., *Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity* // Nat Med, 2002. 8(1): p. 75-79.
54. Weisberg, S.P. et al., *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue* // J Clin Invest, 2003. 112(12): p. 1796-1808.
55. Yamauchi, T. et al., Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects // Nature, 2003. 423(6941): p. 762-769.
56. Yamauchi, T. et al., The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity // Nat Med, 2001. 7(8): p. 941-946.
57. Zhang, Y. et al., Regulation of adiponectin and leptin gene expression in white and brown adipose tissues: influence of beta3-adrenergic agonists, retinoic acid, leptin and fasting // Biochim Biophys Acta, 2002. 1584(2-3): p. 115-122.
58. Zhang, Y. et al., Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // Nature, 1994. 372(6505): p. 425-432.
59. Zhong, J.C. et al., The novel peptide apelin regulates intrarenal artery tone in diabetic mice // Regul Pept, 2007. 144(1-3): p. 109-114.
60. Zhong, J.C. et al., Apelin modulates aortic vascular tone via endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway in diabetic mice // Cardiovasc Res, 2007. 74(3): p. 388-395.

Rezumat

În literatura de specialitate este discutat pe larg rolul țesutului adipos în condiționarea rezistenței la insulină și al sindromului metabolic. Lucrarea trece în revistă publicațiile privind rolul adipocitokinelor, substanțelor secretate de către adipocite în condiționarea rezistenței la insulină, ca verigi de bază ale sindromului metabolic și legăturilor acestuia cu bolile cardiovasculare.

Summary

The role of adipose tissue in causing insulin resistance and metabolic syndrome has been widely discussed in the literature. The article reviews publications regarding the role of adipocytokines, substances secreted by adipocytes, in causing insulin resistance as central component of the metabolic syndrome, and its possible links with cardiovascular diseases.

PERCEPȚIA SOCIALĂ A PROFESORULUI INSTITUȚIEI DE ÎNVĂȚĂMÂNT SUPERIOR MEDICAL (IÎSM)

Iuliana Fornea, lector universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”

Percepția socială corectă a profesorului de către studenți favorizează formarea imaginii adecvate a cadrului didactic universitar (CDU) în viziunea studenților și condiționează reușita instruirii și educației în IÎSM.

Problema percepției și înțelegerii personalității pedagogului de către studenți a fost cercetată de psihosociologii R. Pages, D. Bannister, I. Radu, S. Chelcea, A. Neculau, S. Moscovici, M. Cucelaru, V. P. Bituev, P. R. Gazuzo, G. G. Guseva, B. A. Eremeev, S. V. Kondratieva, H. E. Laht, I. Urklin, I. V. Golovneva ș.a. [1, p. 17].

În același timp, practic, nu au fost studiate conținutul și structura imaginii profesorilor din diverse IÎS (de profil diferit), în special, a profesorilor din IÎSM.

Imaginea profesorului IÎSM este caracteristica integrală, complexă, care include în sine totalitatea trăsăturilor individuale externe și interne, de personalitate și profesionale ale CDU, ce contribuie la eficacitatea activității pedagogice.

Trăsătura psihică este acel concept care evidențiază aceste însușiri sau particularități relativ stabile ale unei persoane sau ale unui proces psihic. În practica de cercetare a personalității, trăsăturile, în calitate de constructe psihologice, au fost teoretizate și operaționalizate în mod divers, în funcție de modelul de la care s-a pornit. Cu regret, în psihologia personalității și în cea socială s-a ajuns la o intesificare a disputelor pro sau contra utilității trăsăturilor și mai puțin la o clarificare a structurii și a modului lor de funcționare. Deoarece trăsăturile sunt întotdeauna reflectate în comportament, ele sunt mult mai adecvate scopurilor cercetării decât alte tipuri de concepte.

Rezultatele obținute s-au supus apoi analizei factoriale, cu scopul de a determina care trăsături variază în comun. Această procedură am realizat-o în scopul cercetării percepției sociale a profesorului IÎSM.

Un termen care numește o trăsătură implică o interpretare a comportamentelor observate și are funcția de a descrie o persoană în contextul comportamentului și al relațiilor cu alte persoane.

Trăsăturile personalității profesorului sunt dimensiunile structurale specifice ale personalității, ce se formează în calitate de constructe psihologice personale și reprezintă esența personalității profesorului. N. Mitrofan consideră că principala trăsătură a personalității profesorului este *vocația pedagogică* [4, p. 32-37].

Materiale și metode. În total au fost supuși cercetărilor circa 1036 de subiecți experimentali din învățământul superior medical (*tab. 1*).

Caracteristicile de bază ale selectării subiecților experimentali

Nr.	Caracteristica selecției	Cantitatea selecției	Tehnica de cercetare
I.	LE I	659 studenți	
1.	GE 1.1. - stud. an. II	206	Ancheta „Cadrul didactic universitar real și ideal în imaginea studentului”
2.	GE 1.2. - stud. an. II	103	Tehnica „Orientările valorice” a lui V. A. Iadov
3.	GE 2.1. – stud. an. VI	80	Inventarul de analiză a personalității profesorului (I.A.P.P.)
4.	GE 2.2. – stud. an. VI	150	Proba „Trăsăturile negative frecvent întâlnite la profesorul ÎISM”
5.	GE 3 – stud. an. II, III	120	Proba „Trăsăturile pozitive și negative ale personalității profesorului ÎISM”
II.	LE II	377 profesori	
1.	GE 4 - CDU	136	Ancheta „Trăsăturile necesare și importante ale personalității profesorului ideal al ÎISM”
2.	GE 5 - CDU	74	Chestionarul „Trăsăturile personalității (după R. Meili)”
3.	GE 6 - CDU	67	Tehnica „Orientările valorice” a lui V. A. Iadov
4.	GE 7 - CDU	100	Proba „Trăsăturile pozitive și negative ale personalității profesorului ÎISM”

Notă: Abrevieri: LE – lot experimental; GE – grup experimental; CDU – cadre didactice universitare.

În *tab. 1* sunt prezentate caracteristicile de bază ale selectării subiecților experimentali și tehnicile de cercetare ce au fost utilizate în experiment.

Rezultate. Am stabilit că la multe cadre didactice universitare din sfera medicală le lipsește una din cele mai importante trăsături ale personalității – *altruismul*, el fiind sistemul de orientări valorice ale personalității, în cadrul căruia motivul principal și criteriul de apreciere morală sunt interesele altei persoane sau ale comunității sociale. Altruismul este opus noțiunii de *egoism*, pentru care ideea centrală este dezinteresul ca activitate umană orientată nepragmatic, realizată în interesul altor oameni și care nu presupune recompensare [5, p. 35].

Altruismul este o trăsătură absolut necesară viitorului medic, de aceea CDU, ce activează în ÎISM trebuie să-și dezvolte indiscutabil această dimensiune complexă a personalității pentru a o putea transmite viitorilor medici.

Frecvența evaluării profesorului real în imaginea studenților ÎISM (%)

Nr.	Trăsăturile personalității	Frecvență	P ± m
1.	Inteligență	43	53,8 ± 7,6
2.	Disciplină de muncă	33	41,3 ± 8,6
3.	Erudiție	19	23,8 ± 9,8
4.	Cultură generală	32	40,0 ± 8,7
5.	Principialitate	46	57,5 ± 7,3
6.	Tact pedagogic	33	41,3 ± 8,6
7.	Exigență	43	53,8 ± 7,6
8.	Colaborare	29	36,3 ± 8,9
9.	Măiestrie pedagogică	26	32,5 ± 9,2

În continuare, ne-am propus să facem o comparație a trăsăturilor personalității profesorului real evaluate de către studenți și profesori. Din datele obținute (GE 2.1.) și (GE 4) constatăm că doar 6 trăsături pot fi comparate, fiindcă le confirmă ambele rezultate; prin comparație au fost stabilite diferențe

statistice semnificative la majoritatea trăsăturilor, însă numai la *tact pedagogic* ($p > 0,05$) studenții și profesorii au avut opinii asemănătoare.

Tabelul 3

Trăsăturile personalității profesorului real în viziunea studenților și CDU

Nr.	Trăsăturile personalității	Studenți (GE 2.1.)	CDU (GE 4)
		$P1 \pm m1$ (%)	$P3 \pm m3$ (%)
1.	Inteligență	53,8 ± 7,6	78,7 ± 4,0
2.	Disciplină de muncă	41,3 ± 8,6	62,5 ± 5,3
3.	Erudiție	23,8 ± 9,8	63,2 ± 5,2
4.	Cultură generală	40,0 ± 8,7	61,8 ± 5,3
5.	Tact pedagogic	41,3 ± 8,6	51,5 ± 6,0
6.	Măiestrie pedagogică	32,5 ± 9,2	73,5 ± 4,4

Diferențe statistice semnificative au fost înregistrate la variabilele *inteligență*, la profesori valoarea ei fiind cu circa 25% mai mare decât la studenți; *disciplină de muncă* - la profesori cu 21,2% mai mult decât la studenți; *erudiție* – la profesori cu 39,4% mai mult decât la studenți; *cultura generală* – cu circa 22%, *măiestrie pedagogică* – cu 41,0% (tab. 3).

Analizând datele din fig. 1, observăm că opinia studenților și a CDU în ceea ce privește imaginea profesorului real al IÎSM diferă semnificativ, cu excepția *tactului pedagogic*.

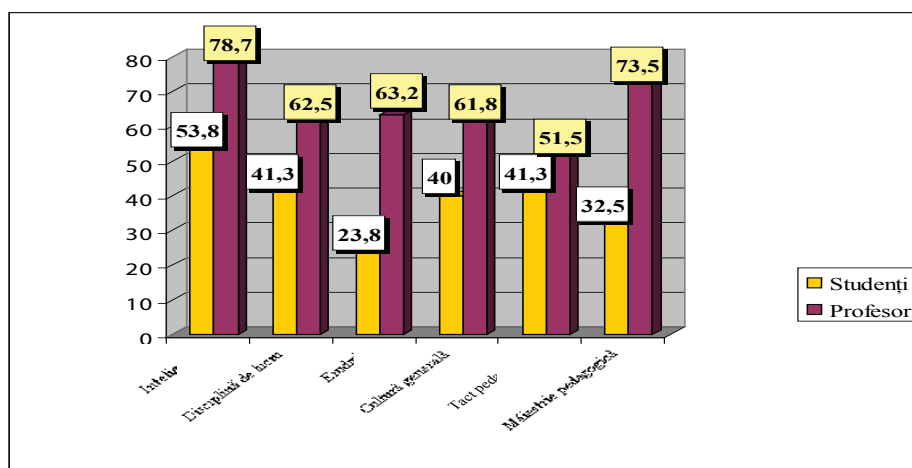


Figura 1. Valorile medii ale trăsăturilor personalității profesorului real în imaginea studenților și CDU (GE 2.1. și GE 4)

Astfel de trăsături ca: *inteligența, disciplina de muncă, erudiția, cultura generală și măiestria pedagogică* au fost evaluate de profesori și studenți diferențiat, însă este evident că ele formează imaginea reală a CDU din sfera medicală.

Discuții și concluzii. Am stabilit că percepția socială a studenților de la USMF „N. Testemițanu” la ultimii ani de studii este mai cuprinzătoare, ei apreciind cu mult mai profund adevărata imagine a profesorului din învățământul superior medical, pe când studenții din primii ani de studii nu conștientizează imaginea reală, ei apreciind subiectiv trăsăturile personalității CDU. Astfel de trăsături ca: *principialitatea, inteligența, exigența, criticismul, tactul pedagogic, disciplina de muncă și cultura generală* sunt apreciate de ei mai înalt decât studenții anului II de studii.

Privind imaginea reală a CDU ale IÎSM, am stabilit că GE 3 percep ca trăsături caracteristice pozitive *bunătatea, toleranța și sensibilitatea* (100,0%), fapt ce demonstrează tabloul predominant pozitiv al profesorilor din sfera medicală, aceste dimensiuni ale personalității fiind absolut necesare și importante pentru un profesor, care pregătește viitori medici.

Valoarea trăsăturilor *exigență și severitate* la GE 3 a constituit circa 82%, ceea ce vorbește despre faptul că CDU din sfera medicală își pot gestiona în mod serios activitatea profesional-pedagogică și au cerințe înalte, în primul rând, față de sine și față de studenți.

În cadrul factorizării opiniilor diferitor GE privind „Portretul personalității profesorului real

al IÎSM” au fost determinate 4 componente principale, numiți *factori ai trăsăturilor personalității profesorului real*:

1. **Extraversiune socială.** Acest factor indică intensitatea interacțiunilor interpersonale; nivelul de activism al personalității; necesitatea în stimularea externă; capacitatea de a se bucura de viață; optimismul și sociabilitatea persoanei. El este determinat de următorii descriptori: *sociabilitate, colaborare, principialitate, criticism*.

2. **Deschidere spre experiență.** Acesta măsoară activismul în căutarea experienței noi și stabilirea valorii experienței proprii; deschidere spre noi interese; flexibilitatea gândirii: creativitate, originalitate; răbdare față de lucrurile neobișnuite și interes pentru cercetarea lor. Factorul dat este prezentat de descriptorii: *inteligență, cultură generală, inițiativă, fermitate*.

3. **Atitudine binevoitoare.** Măsoară calitatea atitudinii omului față de alți oameni pe toată durata acestor relații, de la susținerea afectivă, grija față de ceilalți și altruism la polul pozitiv al dimensiunii până la indiferența față de ceilalți, egoism, ură, sentimente și acțiuni la polul negativ. Acest factor este prezentat de descriptorii: *altruism, noblețe, generozitate, sinceritate, cinste, tact pedagogic, măiestrie pedagogică*.

4. **Conștiinciozitate sau voință orientată spre autorealizare.** Măsoară nivelul de corectitudine, seriozitate și scrupulozitate în organizarea activității sale, de asemenea și perseverența și motivația individului în comportamentul bine orientat spre scop, străduința, autodisciplina (autocontrolul), exigența față de sine și față de alți oameni, punctualitatea, acuratețea etc.

Acest factor este prezentat prin descriptorii: *corectitudine, autocontrol, disciplină de lucru, perseverență, exigență, fermitate, bogăție spirituală, demnitate personală*. Conștiinciozitatea are tendința să se apropie semantic de „autoactualizare”, de aceea noi îi atribuim și această conotație.

Din descriptorii prezentați pentru acest factor, am putea atribui factorului *autoactualizării* următoarele trăsături ale personalității: *bogăție spirituală și demnitate personală*.

Tabloul complet de distribuire a rezultatelor arată ierarhia menționării trăsăturilor personalității profesorului real al IÎSM la cele trei GE: *GE 1.1., GE 2.1. și GE 5* potrivit rezultatelor care au stat la baza creării acestui model (tab. 4).

Tabelul 4

Portretul personalității profesorului real al IÎSM în imaginea diferitor GE (%)

Nr.	Trăsăturile personalității	Studentii		Studentii		C.D.U.	
		Anul II (GE 1.1.)		Anul VI (GE 2.1.)		(GE 5)	
		Abs.	(%)	Abs.	(%)	Abs.	(%)
1.	Principialitate	5	15,2	46	57,5	-	-
2.	Inteligență	5	15,8	43	53,8	31	41,9
3.	Exigență	5	14,3	43	53,8	-	-
4.	Criticism	5	15,1	38	47,5	-	-
5.	Tact pedagogic	6	16,2	33	41,3	47	63,5
6.	Disciplină de muncă	4	11,6	33	41,3	-	-
7.	Cultură generală	6	16,7	32	40,0	-	-
8.	Sociabilitate	7	21,5	30	37,5	42	56,7
9.	Colaborare	7	22,6	29	36,3	-	-
10.	Corectitudine	8	23,9	26	32,5	44	59,4
11.	Măiestrie pedagogică	6	17,7	26	32,5	-	-
12.	Demnitate personală	7	19,9	25	31,3	-	-
13.	Inițiativă	7	19,1	25	31,3	-	-
14.	Fermitate	7	19,3	23	28,8	22	48,6
15.	Sinceritate, cinste	9	27,8	14	17,5	45	60,8
16.	Noblețe, generozitate	9	27,8	10	12,5	43	58,1
17.	Perseverență	6	18,3	22	27,5	-	-
18.	Autocontrol	6	17,7	22	27,5	31	41,9
19.	Altruism	8	26,4	3	3,8	-	-
20.	Bogăție spirituală	8	26,0	13	16,3	-	-

Modelul dat se apropie mult de modelul penta-factorial al personalității „Big Five”, descris de L. R. Goldberg în anul 1981 [3, p. 141-165]. Diferența acestui model de cel stabilit de noi constă în faptul că portretul nostru nu conține factorul „*neurotism – stabilitate emoțională*”.

În concluzie putem afirma că trăsăturile sunt dimensiuni structurale importante ale personalității CDU, ce se impun ca puternice determinante interne.

Eficiența procesului de învățământ în ÎISM depinde direct de imaginea socială pozitivă a personalității profesorului, cu toate componentele constitutive necesare.

Bibliografie selectivă

1. Chelcea, Septimiu, *Un secol de cercetări psihosociologice: 1897-1997*. Iași, Editura „Polirom”, 2002, 232 p.
2. Crețu, R. Z., *Evaluarea personalității: modele alternative*, Editura „Polirom”, Iași, 2005, p. 14-42.
3. *Enciclopedia de filosofie și științe umane*, Editura „ALL EDUCATIONAL”, București, 2004, 2007, p. 477-478.
4. Goldberg, L. R., *Language and individual differences: The search for universals in personality lexicons*. In L. Wheeler (Ed), *Review of personality and social psychology 1981*, p. 141-165. Beverly Hills, Calif.: Sage.
5. Mitrofan, N., *Aptitudinea pedagogică*, Editura Academiei, București, 1988, p. 32-37.
6. Степанов, С. С., *Популярная психологическая энциклопедия*, Изд-во «Эксмо», Москва, 2005, 672 стр.

Rezumat

Percepția socială corectă a profesorului de către studenți favorizează formarea imaginii adecvate a cadrului didactic universitar (CDU) în viziunea studenților și condiționează reușita instruirii și educației în ÎISM. Problematika percepției sociale și înțelegerii personalității pedagogului de către studenți a fost cercetată de psihosociologii R. Pages, D. Bannister, I. Radu, S. Chelcea, A. Neculau, S. Moscovici, M. Cucelaru, V. P. Bituev, P. R. Gazuzo, G. G. Guseva, B. A. Eremeev, S. V. Kondratieva, H. E. Laht, I. Urklin, I. V. Golovneva ș.a.

Prin analiza factorială a fost stabilit că portretul personalității profesorului real al ÎISM conține 4 factori privind trăsăturile personalității: *extraversiune socială, deschidere spre experiență, atitudine binevoitoare și conștiinciozitate*.

Eficiența procesului de învățământ în ÎISM depinde direct de imaginea socială pozitivă a personalității profesorului, cu toate componentele constitutive necesare.

Summary

Correct social perception of teacher from the Higher Medical Educational Institution by students leads to suitable image formation of university staff in the students vision. It conditions the instruction and education in the Higher Medical Institution. The perception and understanding problem of the teacher personality by the students, remains one of the research subject of many authors (R. Pages; D. Bannister; I. Radu; S. Chelcea; A. Neculau; S. Moscovici; M. Cucelaru; В. П. Битуев; П. Р. Галузо; Г. Г. Гусева; Б. А. Еремеев; С. В. Кондратьева; H. E. Laht; И. Уркин; И. В. Головнева; etc.).

The factorial analysis determines the following image of higher school teacher personality. It includes four factors: *Social extraversion (SE); Openness (O); Agreeableness (A); Conscientiousness (C)*.

Curriculum efficiency in the Higher Medical Education depends on the positive social image of the teacher personality in the student's vision which includes at the same time the necessary constitutive component.

ANIVERSĂRI

SAVANT, MEDIC, PEDAGOG DE PERFORMANȚĂ (membru corespondent Ion Corcimarul la 70 de ani)



La 22 mai 1938, într-o familie de agricultori din satul Baraboi raionul Râșcani, s-a născut Ion Corcimarul, viitorul medic, savant și pedagog. În anul 1955 a absolvit renumita școală din satul natal, despre care întotdeauna vorbește cu o deosebită mândrie și satisfacție despre profesorii săi. După absolvirea facultății de medicină generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău este repartizat la spitalul din Pârjota, raionul Râșcani, iar peste doi ani a fost recomandat (de rectorul V. Anestiadi și ministrul N. Testemițanu) pentru a-și aprofunda studiile la Institutul Central de Hematologie din Moscova.

Teza de doctor în medicină, susținută în anul 1966, a fost consacrată studierii patogeniei și particularităților clinice ale Hemoglobinuriei paroxistice nocturne cu hemosiderinurie permanentă (boala Marchiafava-Micheli) – o formă rar întâlnită de anemie hemolitică. Tânărul savant este angajat la Institutul Oncologic din Moldova, unde a activat în calitate de colaborator științific superior, secretar științific, șef al Secției hematologie, fondată de către dumnealui în 1968. Pe parcursul anilor, cu aportul direct al domnului I. Corcimarul Secția hematologie din cadrul Centrului de transfuzie a sângelui a fost comasată cu Secția hematologie de la Institutul Oncologic, s-a organizat secția hematologie pentru copii cu hemoblastoze, au fost deschise două cabinete hematologice în cadrul policlinicii Institutului. În anul 1991, din inițiativa ministrului Sănătății academicianului Gheorghe Ghidirim și directorului Institutului Oncologic academicianului Gheorghe Țîbîrnă, a fost creat Centrul de Hematologie al Institutului Oncologic. În așa mod au fost centralizate tratamentul la toate etapele și dispensarizarea pacienților cu maladii ale sistemului hematopoietic din republică. Centrul îndeplinește funcții organizatorice și metodice pentru asistența hematologică, concomitent funcționând ca bază științifică și pedagogică în vederea instruirii studenților, rezidenților USMF și a perfecționării medicilor.

Investigațiile sale au stat la baza tezei de doctor habilitat în medicină, pe care a susținut-o cu succes la Centrul de Hematologie al Academiei de Științe Medicale din Moscova. La inițiativa Dumnealui, în 1991 s-a creat Catedra hematologie și terapie de campanie, la care prin concurs a fost ales șef.

Este fondator al școlii științifice în domeniul hematologiei din Republica Moldova. Efectuează cercetări științifice privind elaborarea și perfecționarea metodelor de diagnostic și tratament al limfoamelor maligne. A elaborat criteriile de diagnostic diferențial al limfoamelor non-Hodgkin de alte limfadenopatii, a studiat particularitățile clinice și morfologice ale variantelor limfoamelor non-Hodgkin, particularitățile de vîrstă și localizare primară ale acestor procese patologice. A elaborat și implementat în practică tratamentul de reinducere în perioada de remisiune completă a limfoamelor non-Hodgkin în stadiile generalizate cu majorarea considerabilă a duratei de viață a pacienților. În stadiile locale ale acestor limfoame a fost implementată metoda de tratament combinat chimioradioterapeutic, care asigură vindecarea a 80–85% de pacienți.

Cercetările sale științifice le-a reflectat în cca 400 de lucrări, publicate în diferite reviste, 7 monografii, 5 recomandări metodice pentru medici. A îndrumat 9 doctori în medicină.

Domnia sa este un iscusit pedagog, adevărat dascăl, fapt sesizat de mai multe generații de studenți. În aceeași măsură se manifestă și în calitate de clinician. De mai mulți ani este specialistul principal în hematologie al Ministerului Sănătății, președinte al Societății hematologilor și transfuziologilor.

Dl Ion Corcimaru se evidențiază prin perseverență, inteligență și cumpătate. Pentru munca sârguincioasă depusă pe altarul științei medicale în anul 1993 i s-a conferit titlul didactico-științific de profesor universitar, iar în 1995 a fost ales membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei. Deține Insigna „Eminent al Ocrotirii Sănătății”, ordinul „Трудового Красного Знамени” și ordinul „Gloria muncii”.

Cu ocazia frumoasei aniversări în numele comunității științifice Vă exprimăm, Domnule academician, sincere urări de bine, de sănătate și realizări frumoase în activitatea Dumneavoastră nobilă pentru asigurarea sănătății populației.

*Academician Gheorghe Țibîrnă,
secretar științific al Secției de Științe
Medicale a A.Ș.M.*

IN MEMORIAM

VASILE PROCOPIȘIN – PATRIARHUL FARMACIEI DIN REPUBLICA MOLDOVA



La 25 aprilie curent, după o boală incurabilă, s-a stins din viață **Vasile Ilie Procopișin**, șeful catedrei Farmacie socială, decanul facultății de Farmacie a USMF „Nicolae Testemițanu”, doctor habilitat în farmacie, profesor universitar, membru corespondent al A.Ș.M.

Profesorul Vasile Procopișin s-a născut la 20 noiembrie 1934 în satul Șaptebani, raionul Râșcani (fostul județ Bălți). În 1948 absolveste școala de 7 ani din satul natal, în 1951 Școala de felceri și moașe din Bălți, iar în 1957 Institutul de Farmacie din Odesa, Ucraina.

Activitatea practică o începe în funcția de felcer la spitalul din satul Șaptebani (1951-1952), apoi în 1957, după absolvirea institutului, este numit șef al farmaciei raionale din orașul Borispol (Ucraina), șef al secției Aprovizionare cu medicamente a Direcției farmaciilor din or. Kiev (1958-1959), șef al Direcției Farmaciilor din regiunea Cerkasî, Ucraina (1959-1965).

La insistența ministrului Sănătății, Nicolae Testemițanu, Vasile Procopișin, în anul 1965, revine la baștină și își continuă activitatea în cadrul Direcției

Principale a Farmaciilor din republică, iar în perioada anilor 1966-1971 activează în calitate de șef al acestei Direcții. Paralel cu activitatea practică dl Vasile Procopișin, începând cu anul 1967, ține prin cumul cursul de Organizare și Economie farmaceutică la Facultatea Farmacie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, iar în anul 1970, odată cu formarea catedrelor de profil la facultate, este numit, apoi ales prin concurs, șef al catedrelor: Tehnologia medicamentelor și organizarea activității farmaceutice (1970-1972); Farmacie (1972-1984); Organizare și economie farmaceutică (1984-1999); Farmacie socială (1999-2007).

În anul 1971 este numit decan al facultății Farmacie, funcție pe care a deținut-o până în 2006. Din inițiativa și sub conducerea sa, în anul 1982 este deschisă Farmacia didactică și de producere, prima de acest fel în fosta URSS, care a fost apreciată înalt de către specialiștii în domeniu. Crearea unei astfel de farmacii avea menirea de a integra procesul de instruire a studenților Facultății de Farmacie cu cel de producere, de a stabili controlul asupra calității și livrării medicamentelor.

Un loc deosebit în activitatea profesorului universitar Vasile Procopișin l-a ocupat activitatea didactică și pedagogică, obiectivul principal fiind îmbunătățirea continuă a calității pregătirii farmaciștilor, potrivit Standardului educațional al farmacistului, programelor și planurilor noi de studii, adaptate la condițiile actuale de dezvoltare a științei și practicii farmaceutice. Preocuparea științifică majoră, dar și organizatorică, pedagogică a domnului profesor a fost asigurarea unității între asistența medicală și cea farmaceutică, astfel câștigându-și faima de savant ilustru și de om al faptei.

În primele lucrări științifice, realizate în comun cu profesorul Nicolae Testemițanu, a argumentat necesitatea amplasării optime a rețelei de farmacii în localitățile rurale din Republica Moldova. Lucrările științifice ale savantului Vasile Procopișin se caracterizează printr-un înalt grad de implementare. Rezultatele cercetărilor științifice au fost reflectate în 4 monografii, 4 manuale, 10 îndrumare și în

peste 250 de lucrări științifice publicate în revistele de specialitate din țară și de peste hotare sau comunicate în cadrul manifestărilor științifice naționale și internaționale.

Sub conducerea nemijlocită a Domniei sale și-au pregătit și susținut tezele de doctor în științe farmaceutice 11 persoane, dintre care 5 activează la catedrele cu profil farmaceutic ale USMF „Nicolae Testemițanu”. A fost consultant științific al unui doctor habilitat în științe farmaceutice.

În anul 1995 savantul Vasile Procopișin devine membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, o atenție deosebită acordând pregătirii cadrelor științifice în domeniul farmaciei. La inițiativa și cu participarea sa, pe lângă USMF „Nicolae Testemițanu”, în anul 1999 începe să funcționeze Consiliul Științific Specializat DH 15.99.62, al cărui președinte a fost.

Vasile Procopișin a fost bine cunoscut în lumea farmaceutică. A participat activ la diverse congrese, conferințe, simpozioane și la alte foruri științifice naționale și internaționale. Una din principalele preocupări științifice ale Domniei sale a fost dezvoltarea industriei farmaceutice autohtone, creșterea rolului farmacistului în societatea contemporană.

Tot ceea ce a reușit să facă Vasile Procopișin în farmaceutică se datorează capacităților sale organizatorice, conlucrând fructuos cu discipolii, cu care era, totodată, foarte exigent. Calitățile care îl caracterizează sunt setea de cunoaștere, bunătatea sufletească, mărinimia, dragostea de oameni. A fost un mentor și îndrumător al majorității farmaciștilor din țară.

Pe parcursul a mai multor ani a fost președinte al Asociației Farmaciștilor din Republica Moldova (1996-2005), specialist principal netitular al Ministerului Sănătății în probleme farmaceutice (1993-2008), viceministru al Sănătății (1996-1997).

Meritele deosebite ale domnului Vasile Procopișin au fost înalt apreciate. În anul 1970 este decorat cu medalia jubiliară „Pentru Vitejie în Muncă”, în 1971 și 1976 cu ordinul „Insigna de onoare”, în anul 1995 cu ordinul „Gloria Muncii”, iar în 2005 cu Ordinul de Onoare al Republicii Moldova. În anul 1984 i s-a conferit titlul „Om Emerit al școlii superioare”. În anul 2001 Societatea Română de Istorie a Farmaciei l-a decorat cu medalia „Profesor Dr. Alexandru Ionescu-Matiu”, iar în anul 2004 Asociația „International Academy of Ratings and Sociology” cu Medalia Sf. Gheorghe „Cinste, Slavă, Muncă” și cu Diploma „Golden Fortune”.

Cei care l-au cunoscut sunt adânc îndurerăți de plecarea din viață a savantului și pedagogului Vasile Procopișin.

Dumnezeu să-l odihnească în pace.

***Eugen DIUG, doctor habilitat
în farmacie, profesor universitar,
șef catedră Tehnologia medicamentelor,
USMF „Nicolae Testemițanu”***

Cerințe pentru autorii revistei “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale”

1. Revista “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care vor fi publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).

2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărimea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a 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 o dischetă 3.5 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, Secția de Științe Medicale a Academiei de Științe a Moldovei, et. 3, biroul 330, tel: 27-07-57, 21-05-40.

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 și engleză cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann Thorac Surg., 2001; 72(3):854-8.

7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

8. Fotografiile, 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

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, realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate și altor organizații.

Lista fondatorilor
Publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”

- 1. Academia de Științe a Moldovei. Secția de Științe Medicale.**
Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1.
Ghidirim Gheorghe, academician,
coordonator al Secției de Științe Medicale a A.Ș.M.
- 2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”.** Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.
Ababii Ion, academician, rector
- 3. Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului.** Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.
Ețco Ludmila, profesor universitar, director
- 4. IMPS Institutul de Cardiologie.** Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.
Popovici Mihai, academician, director
- 5. IMPS Institutul Oncologic.** Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.
Sofroni Mircea, profesor universitar, director
- 6. IMPS Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.** Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.
Sofronie Silviu, profesor universitar, director
- 7. Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.** Adresa juridică: MD 2028, mun. Chișinău, str. Corolenco, 2.
Rusu Ozea, director
- 8. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă.** Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.
Bahnarel Ion, doctor în medicină, director
- 9. Centrul Chirurgie a Inimii.** Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.
Ciubotaru Anatol, doctor hab. în medicină, director
- 10. Centrul Național de Management în Sănătate.** Adresa juridică: MD 2009, Chișinău, str. A. Cozmescu, 3.
Ciocanu Mihai, doctor în medicină, director
- 11. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.** Adresa juridică: MD 2060, Chișinău, str. Burebista, 82.
Moșin Veaceslav, profesor universitar, director
- 12. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă.** Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.
Ciobanu Gheorghe, doctor hab. în medicină, director