

EFECTELE MEDICO-BIOLOGICE ALE ACCIDENTULUI NUCLEAR DE LA CERNOBÎL

Ion Bahnarel, dr. în medicină, conf.univ., **Ludmila Corețchi**, dr. în biologie, conf. cercet., **Mihai Moldovanu**, dr. în medicină, Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă

Sănătatea populației constituie o componentă prioritară și indispensabilă în dezvoltarea durabilă a societății [9]. Reducerea riscurilor pentru sănătate este o preocupare majoră a omenirii, a medicilor și a politicienilor [11]. Eforturile tuturor organizațiilor și ale instituțiilor de sănătate publică din toată lumea sunt orientate spre reducerea și eliminarea, oriunde este posibil, a riscurilor pentru sănătatea populației. De aceea, cunoașterea riscurilor, care persistă în societate, este o necesitate majoră, în plan mondial atenția specialiștilor fiind focalizată asupra estimărilor de risc.

Strategia de combatere și de profilaxie a riscurilor, este o direcție prioritară a sistemului de sănătate, în Republica Moldova, ea găsindu-se reflectare atât în actele normative în vigoare, cât și în Proiectul Politicii Naționale de Sănătate.

O problemă importantă de sănătate publică o constituie iradierea populației de la sursele naturale și de la cele artificiale, de asemenea și în urma unor accidente nucleare ori urgențe radiologice, care prezintă un risc genetic și o șansă sporită de manifestare a oricărei modificări maligne radioinduse [6]. Studiile recente, efectuate de către instituțiile științifice mondiale cu renume și de către organismele internaționale (OMS, CIRP, AIEA), relevă tendințe pozitive ale fenomenului de iradiere a populației în ultimii ani. Această situație înclină favorabil balanța beneficiu-risc, insistând, în mod special, asupra necesității ținerii sub un control permanent a surselor de iradiere a populației, necesitând elaborarea unor măsuri adecvate de radioprotecție.

La 26 aprilie 1986 reactorul nuclear nr.4 al centralei atomice de la Cernobîl a fost distrus. O cantitate de radioactivitate de ordinul a $\sim 300 \text{ MCi}$ a fost eliberată în atmosferă timp de circa 10 zile, contaminând într-o măsură semnificativă o zonă de 150 000 km², în care intra teritoriul ce aparține Belarusiei, Ucrainei și Federației Ruse, locuită de circa 6 mln de oameni, care a provocat o creștere detectabilă a radioactivității în cea mai mare parte a Europei. Accidentul nuclear de la Cernobîl (ANC) are doua componente: explozia reactorului nuclear *RBMK* nr.4 și afectarea sănătății din cauza radioactivității eliberate.

Energetica nucleară civilă a cunoscut două accidente majore: cel de la reactorul UNGG de la Windscale din Marea Britanie în 1957 și cel de la reactorul REP nr.2 de la centrala Three Mile Island din SUA în 1979. Fiecare dintre acestea a fost clasificat pe nivelul 5 al scării internaționale a evenimentelor nucleare, elaborate după ANC - scara INES-, care cuprinde 8 niveluri (de la 0 la 7).

Realitatea efectelor asupra sănătății, care au urmat accidentului de la Cernobîl, a dat naștere, începând din anul 1986, la numeroase polemici. Obiectivitatea științifică în materie a fost și este adesea absentă.

ONU a încredințat Comitetului Științific al Națiunilor Unite asupra Efectelor Radiațiilor Ionizante (UNSCEAR) (reprezentanți a 21 de țări participă la lucrările acestui organism internațional) misiunea de a evalua nivelurile de expunere la radiații ionizante și efectele acestora. În baza elaborărilor științifice ale UNSCEAR, guvernele din lumea întreagă își fundamentează estimările de risc și regulile de radioprotecție.

În paragraful 136 al raportului, remis ONU de către UNSCEAR la 6 iunie 2000, se menționează următoarele: "Cu excepția creșterii incidenței cancerului glandei tiroide la copiii expuși, nu există nici o dovadă privind impactul major asupra sănătății publice la 14 ani de la accidentul de la Cernobîl. Nu s-au observat creșteri ale frecvenței sau ale mortalității prin cancer, ce poate fi atribuit radiațiilor ionizante. Riscul de leucemie, o preocupare majoră, nu a crescut esențial la participanții la diminuarea consecințelor accidentului nuclear de la Cernobîl (PDCANC). De asemenea, nu există nici o dovadă științifică despre sporirea incidenței altor maladii nonmaligne, somatice sau mintale asociate radiațiilor ionizante". De menționat că aceste concluzii ale UNSCEAR sunt coerente cu observațiile făcute după

1945 pe 86500 de supraviețuitori ai bombardamentelor de la Hiroshima și Nagasaki, care constituie grupul de studiu epidemiologic numit Cohorta Hiroshima-Nagasaki. Evident că acești supraviețuitori au primit doze și chiar debite de doză cu mult mai mari decât cei iradiați drept rezultat al ANC.

Din cauza efectelor acute ale ANC 31 de persoane au decedat. Explozia a ucis 2 operatori, dintre cele 134 de persoane care au suferit iradiere acute 28 au decedat la 3 luni de la accident, un pacient a decedat de o tromboză coronară [5]. Circa 1800 de cazuri de cancer al glandei tiroide au fost înregistrate la începutul anului 2000 printre persoanele care aveau sub 18 ani la momentul accidentului. S-a evidențiat o creștere a numărului de sinucideri printre PDCANC și în populația evacuată, care a cunoscut o diminuare considerabilă a calității vieții. Populația evacuată și PDCANC (313 000) au suferit cel mai mult în urma ANC. Nu s-au observat creșteri ale anomaliilor congenitale, ale leucemiilor sau cancerelor solide (altele decât cancerul de tiroidă) [5].

Cercetătorii din Franța nu au pus în evidență nici un efect patologic legat de ANC. Creșterea dozelor de radiație ionizantă primite de către populația franceză drept rezultat al ANC timp de 60 de ani după catastrofă va fi de ordinul 1/100 din radioactivitatea naturală. În țările din est și sud-est, plasate pe direcția vânturilor, care au transportat radioactivitatea de la Cernobîl și considerate cele mai afectate - excesul de doză a constituit în primele 12 luni după explozie circa 10 % din cea cauzată de radioactivitatea naturală. Studiile epidemiologice nu au pus în evidență efecte asupra sănătății.

Lipsa unui plan de intervenție a făcut ca următoarele precauții simple să fie aplicate cu întârziere: comunicarea urgentă către populație a recomandărilor de a rămâne în locuințe, cu ușile și ferestrele închise (informația a fost dată la 36 de ore după explozie); interzicerea consumului de lapte proaspăt; a produselor din agricultura locală; distribuirea și administrarea imediată a iodurii stabile; distribuirea echipamentelor de protecție PDCANC, care au acționat la prima ora.

Principalul responsabil pentru accidentele de iradiere în primele săptămâni, iar în anii care au urmat, de numeroasele cazuri de cancer tiroidian, a fost ¹³¹I (perioada de semidezintegrare constituie 7,5 zile). Ingestia imediată de iodură stabilă saturează glanda tiroidă, blocând astfel fixarea ¹³¹I cancerigen pe această glandă.

3,5 mln de ucraineni, inclusiv 1,5 mln de copii, au avut de suferit drept rezultat al ANC, 73000 de persoane au devenit invalizi, circa 50000 km² din teritoriul Ucrainei a fost contaminat, 91200 de oameni au fost evacuați.

Circa 70 % din precipitațiile radioactive au căzut pe teritoriul Belarusiei, această republică suferind cel mai mult în urma ANC. 20 % din suprafața împădurită a republicii și 6000 km de terenuri arabile continuă să fie contaminate și 9 % din bugetul țării este cheltuit anual pentru înlăturarea efectelor ANC. 109000 de persoane au fost evacuate din zona periculoasă.

Din Federația Rusă 200000 de persoane au participat la diminuarea consecințelor ANC, dintre care 46000 au fost declarați invalizi, 1,8 mln de persoane, inclusiv 300000 de copii, continuă să locuiască în zona contaminată, 57000 km² din teritoriu a fost contaminat, 50000 de oameni au fost evacuați din zona periculoasă [13].

În prezent, la un număr de cel puțin 1800 de copii și adolescenți din zonele cele mai grav afectate din Belarus s-a depistat cancer al tiroidei din cauza ANC. Conform rapoartelor UNDP, UNICEF (2002), pronosticurile prevăd că numărul cazurilor de cancer tiroidian în rândul persoanelor care erau copii sau adolescenți la data producerii accidentului va ajunge la 8000 în deceniile următoare [14]. Estimările publicate de către OMS ajung până la 50000 de cazuri. Profesorul Edmund Lengfelder, de la Otto Hug Strahlen Institut din Mÿnchen, specialist în medicina maladiilor cauzate de către radiații ionizante și expert în studiul ANC, conducătorul Centrului maladiilor tiroidiene din Belarus avertizează asupra celor până la 100000 de cazuri adiționale de cancer tiroidian apărute în toate grupele de vârstă [5].

La nivel internațional, a fost recunoscută și o altă consecință directă a ANC: creșterea numărului de cazuri de cancer la sân. Oamenii de știință din Belarus și Ucraina previzionează și o creștere a numărului de cazuri de tumori urogenitale, cancer pulmonar și cancer stomacal atât printre PDCANC, cât și, în general, în rândul populației masculine din zonele sever contaminate. Aceste previziuni sunt susținute și de specialiștii în cancer din alte țări.

Agenția guvernamentală "Cernobîl Interinform" din Kiev a raportat, în martie 2002, că din

cele trei milioane de locuitori ai Ucrainei, care au fost expuși radiațiilor ionizante, 84 % (inclusiv un milion de copii) au fost înregistrați deja ca suferind de diferite afecțiuni și maladii. Conform celor mai recente date publicate de către Comitetul Cernobîl, înființat în Minsk de către Guvernul din Belarus, media incidenței maladiilor este mai sporită în regiunile contaminate drept rezultat al ANC, în comparație cu cele necontaminate [5].

În Republica Moldova există două categorii de suferinzi în urma acțiunii radiației ionizante de la ANC. Mai reprezentativ este grupul PDCANC, constituind 3500 de persoane. A doua categorie o alcătuiește 306 persoane evacuate. Nouăzeci la sută din numărul PDCANC a fost încadrat în efectuarea lucrărilor respective în anii 1986-1987, iar 10 % - în anii ulteriori. De menționat că 2/3 din numărul PDCANC a lucrat aproape de reactor nu mai puțin de o lună de zile în anii 1986-1987. PDCANC, locuitori ai Republicii Moldova, constituiau tineri înrolați în fosta Armată Sovietică și persoane civile (bărbați până la 40-50 de ani), militari în rezervă, implicați în diminuarea acțiunilor consecințelor ANC. Este foarte important de a diferenția PDCANC, care au lucrat aproape de reactor, dezactivând imobilul și solul adiacent. În acest aspect, PDCANC au fost mereu stresați de gândul că au activat în zona cu nivel de radiație ionizantă major. Ei nu au fost informați despre nivelul dozei de radiație ionizantă primit și fiecare considera că a fost afectat cel puțin de o doză care generează un anumit grad de invaliditate.

În geneza modificărilor somatice și neurologice, care s-au declanșat la contingentul respectiv, o mare importanță îl au nu numai stresul psihoemoțional, ci și problemele social-economice, factorii de risc tradițional, patologii declanșate până la expunerea la acțiunile radiației ionizante. Depistarea și tratamentul acestor patologii au o importanță primordială.

Eliminarea în atmosferă a unei cantități mari de substanțe radioactive, ca rezultat al ANC, a provocat răspândirea radionuclizilor artificiali în mediul înconjurător și iradierea internă și externă ionizantă a populației. Datele investigațiilor au demonstrat o sporire a gama-fondului încă la 29 aprilie 1986, atingând niveluri maxime (până la 70-80 mkr/oră) la 2-5 mai 1986; iar în unele teritorii din nordul și vestul republicii - până la 100-120 mkr/oră. Poluarea aerului, a solului, a apei și a produselor alimentare a contribuit la o iradiere ionizantă suplimentară a populației, însă nu a depășit 5 mSv/an. Dozele absorbite ale glandei tiroide au constituit: pentru copiii până la un an – 2,1 mGy, până la 3 ani – 1,4 mGy, până la 6 ani – 0,7 mGy, până la 13 ani – 0,35 mGy, până la 16 ani – 0,21 mGy, mai mari de 16 ani – 0,14 mGy /1, 3/. S-a depistat o sporire a hemoblastozelor pe parcursul a 10 ani după ANC, comparativ cu perioada până la ANC, în special, în grupul de copii până la 10 ani și la bărbați după 60 de ani, cu o frecvență sporită de răspândire în anii 1991-1995 /4/.

Pentru un studiu aprofundat al riscului, indus de iradierea ionizantă, în Republica Moldova a fost elaborat un program național științifico-practic de studiere a sănătății populației, inclusiv a copiilor.

Evaluarea acțiunii consecințelor genetice ale influenței factorilor radioactivi și a celor chimici asupra sănătății populației Republicii Moldova a permis depistarea a 8509 cazuri de malformații congenitale la copiii nou-născuți în perioada 1989-1996. În calitate de indicatori ai procesului de mutageneză și de teratogeneză au fost folosite 11 “forme-model”, conform Registrului Internațional de malformații congenitale. O frecvență sporită a numărului tuturor anomaliilor, inclusiv a sindromului Daun, a defectelor membrilor și a herniei embrionare, a fost constatată la populația din zona de sud a Republicii Moldova. În această zonă nivelul fondului radiației gama a fost mai mic, însă s-a depistat o cantitate mai sporită de pesticide, folosite în agricultură, în comparație cu zona de nord. Frecvența depistării dereglărilor sistemului nervos a fost identică atât în partea de nord, cât și în partea de sud a Republicii Moldova, în zona de nord fiind predominant depistate encefalopatiile [7].

În baza analizării detaliate a rezultatelor investigațiilor sus-numite, putem conchide că rolul primordial în procesele de declanșare a mutagenzei și a teratogenzei în condițiile Republicii Moldova îl au factorii chimici de poluare a mediului înconjurător. Concomitent atât acțiunea dozelor mici de iradiere ionizantă, survenite în urma ANC, cât și efectul combinat al dozelor mici de iradiere ionizante și al factorilor chimici de poluare ale mediului înconjurător nu pot fi excluse din factorii de acțiune asupra etiopatogenezei defectelor sistemului nervos. Pentru o evaluare exactă a influenței dozelor mici de radiație ionizantă asupra populației Republicii Moldova, în special, a PDCANC,

a fost necesară efectuarea unui studiu mai amplu al efectelor medico-biologice tardive la acești pacienți, ceea ce a constituit dezideratul cercetărilor noastre [3].

Pentru protecția socială, inclusiv a sănătății cetățenilor, expuși acțiunii radiației ionizante în urma ANC și a altor accidente sau incidente radiologice, Parlamentul Republicii Moldova a adoptat la 16 martie 1995 o hotărâre, ce ratifică Acordul privind protecția socială a cetățenilor, care au fost supuși acțiunii radiației ionizante în urma ANC și a altor accidente (incidente) radiologice, precum și a experiențelor nucleare, semnat la Moscova la 9 septembrie 1994.

La 23 iunie 1997, Guvernul Republicii Moldova a emis o dispoziție în scopul sporirii protecției sociale a sinistraților de pe urma accidentului nuclear de la Cernobâl, în care se aprobă măsurile pentru soluționarea unor probleme de protecție socială a cetățenilor, afectați de acțiunile consecințelor acestui accident. Realizarea în termenele stabilite a măsurilor aprobate prin sus-numita dispoziție este asigurată de ministerele, de departamentele și de organele administrației publice locale.

Scopul lucrării a fost depistarea particularităților clinice, imunologice și citogenetice la PDCANC, locuitori ai Republicii Moldova și la copiii lor.

Materiale și metode. S-a efectuat o evaluare amplă a stării sănătății la 850 de PDCANC, care au fost implicați în diminuarea consecințelor ANC în anii 1986-1989, expuși la radiații ionizante (5,7-24,8 R), aflați la evidență de dispensar în instituțiile medico-sanitare publice din mun. Chișinău. Investigațiile clinice și paraclinice s-au efectuat conform – [8]. În respectarea principiilor pentru identificarea aberațiilor cromozomiale ne-am condus de – /14,15/. Cercetările imunologice au inclus un studiu multilateral. S-a efectuat imunofenotiparea limfocitelor sângelui periferic prin metoda colorării în două trepte. S-au utilizat anticorpi monoclonali față de determinantele CD și FITC [2]. Microscopia a fost efectuată cu ajutorul microscopului *LOMO* cu ajustaj luminiscent, binocular. Au fost folosiți anticorpii *CD19*, *CD3*, *CD4*, *CD8*, *CD16*, *CDHLA DR* produși de *OOO „Sorbent”*, Moscova.

Rezultate și discuții. Studiul clinic al structurii morbidității generale a PDCANC a depistat dereglări ale sistemului cardiovascular (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, cardiomiopatie), patologii ale tractului digestiv (maladie ulceroasă, gastrită cronică, hepatopatii, colecistopatie cronică, ciroză hepatică) și patologii psihoneurologice (distonii neurocirculatorii) cu evidențierea predominării maladiilor sistemelor psihoneurologic, gastrointestinal și cardiovascular (*fig.1.*).

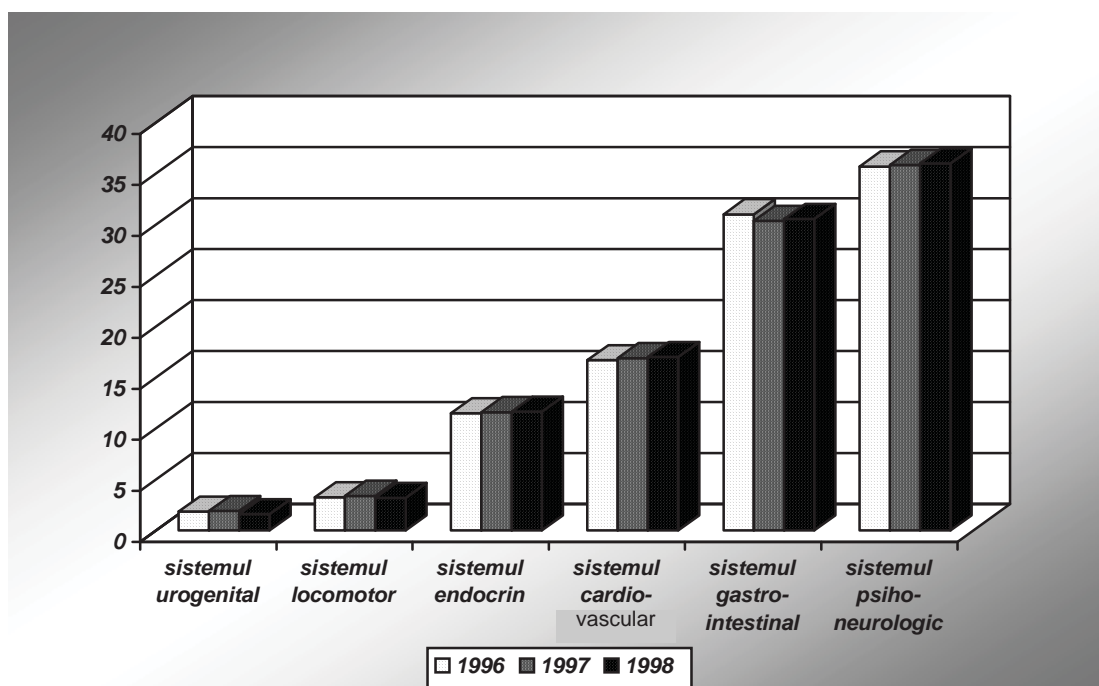


Figura 1. Frecvența maladiilor depistate la pacienții participanți la diminuarea consecințelor accidentului nuclear de la Cernobâl (%)

Coroborarea rezultatelor investigațiilor efectuate cu datele selectate din fișele medicale ale PDCANC, până la participarea la diminuarea acțiunii consecințelor ANC, a relevat o sporire a morbidității generale de 3-4 ori (fig.2.).

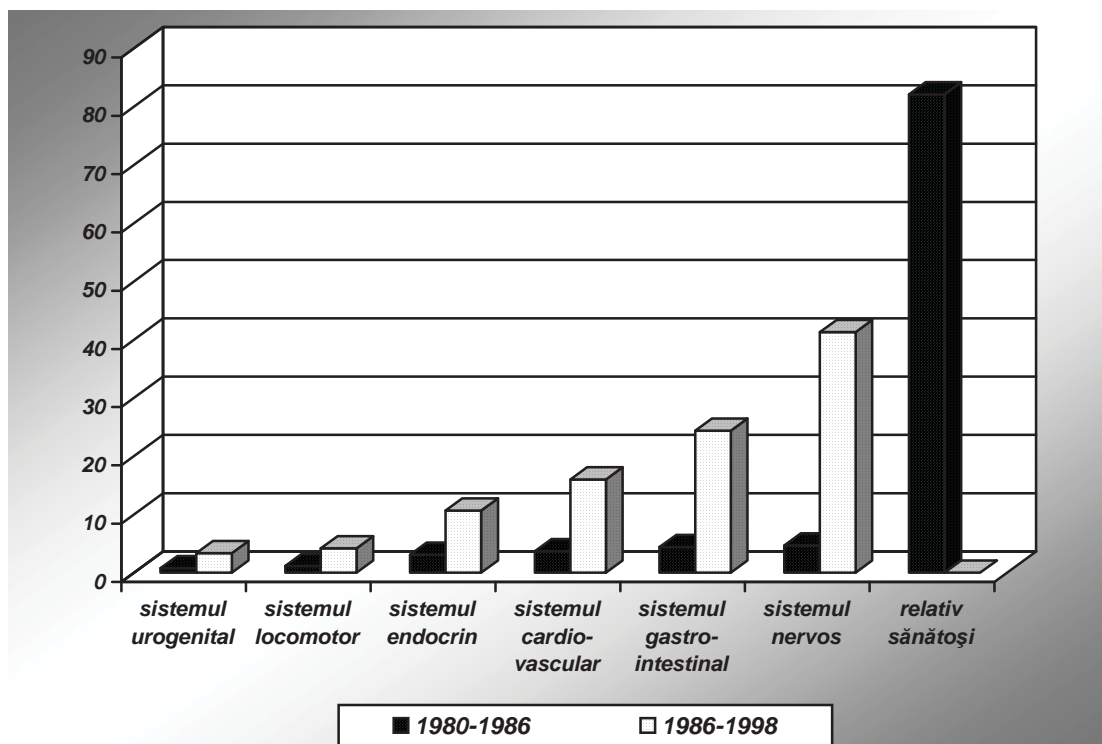


Figura 2. Coroborarea frecvenței de afectare a sistemelor și a organelor interne la pacienții PDCANC înainte și după participarea la diminuarea acțiunii consecințelor accidentului nuclear de la Cernobîl (%)

Analiza imunologică prin metodele clasice de formare a rozetelor a elucidat dereglări în statutul imun al PDCANC, exprimate prin diminuarea numărului de limfocite T-total și a limfocitelor B-complementare, în comparație cu lotul martor, sporirea numărului imunoglobulinelor IgG și IgA, în comparație cu normele optime. Analiza corelațională și cea regresională a indicatorilor imunologici și a nivelului dozei de iradiere a evidențiat o dependență liniară negativă dintre numărul de limfocite B-complementare și nivelul dozei de iradiere ($r = - 0.54$).

Analiza coraportului nivelului expresării antigenilor CD4⁺, CD8⁺ și CD3⁺ a permis depistarea a 3 tipuri de reacții imunologice: insuficient, balansat și tensionat. Primul tip de reacții imunologice, manifestat prin expresarea incompletă a antigenilor CD4⁺ și CD8⁺, a corelat cu preponderența depistării ulcerului stomacal și a celui duodenal la PDCANC. În acest grup fenotipul HLA incomplet a avut o frecvență mai sporită. Pentru al doilea tip de imunoreacții, manifestat prin sporirea T-limfocitelor circulatorii, coexpresând CD4⁺ și CD8⁺, a fost mai caracteristică patologia cronică, în primul rând, hepatitele. Al treilea tip de imunoreacții s-a manifestat prin expresarea balansată, dar cu preponderența nivelului expresării CD4⁺, CD8⁺ și CD3⁺, diminuat față de normă. Determinantele HLA pe membranele limfocitelor în acest grup de PDCANC s-au manifestat într-o stare mai completă, dar mai inferior, față de normă.

Rezultatele investigațiilor citogenetice denotă o sporire a frecvenței mutațiilor genomice și a aberațiilor cromozomiale la PDCANC, în comparație cu lotul martor. La PDCANC, în spectrul aberațiilor predominau aberațiile de tip cromozomial, pe când la pacienții din lotul martor am constatat existența unui echilibru între aberațiile cromatidiene și cele cromozomiale (fig. 3).

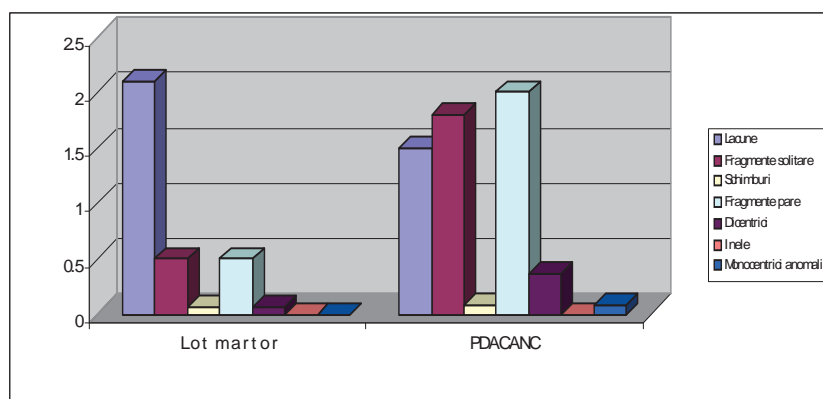


Figura 3. Frecvența aberațiilor cromozomiale, depistate la PDCANC și la pacienții din lotul martor

În cadrul investigațiilor cariotipului descendenților PDCANC au fost incluși 23 de băieți și fete, născuți în anii 1989-1992. Numărul total de metafaze investigate a constituit 2300.

Conform rezultatelor prezentate în *fig.4*, se poate conchide că în celulele copiilor PDCANC persistă mutații genomice și aberații cromozomiale.

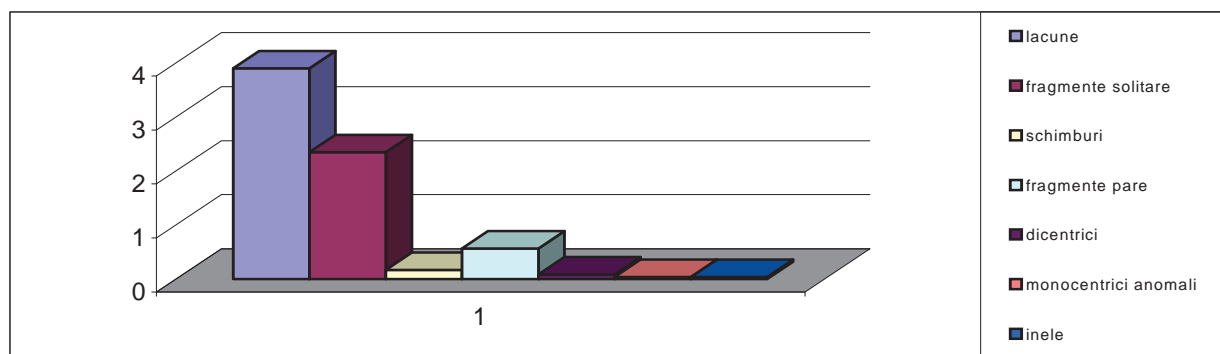


Figura 4. Frecvența și spectrul aberațiilor cromozomiale la copii PDCANC

Astfel, analizarea citogenetică a descendenților PDCANC a depistat deteriorarea aparatului cromozomial. Rezultatele denotă că frecvența medie a celulelor poliploide și hiperploide la populația descendenților a depășit respectiv de 2,8 și de 3 ori frecvența acestora la pacienții din lotul martor. Lacunele cromatidiene și fragmentele solitare au fost depistate respectiv cu o frecvență de 2 ori și de 4,7 ori mai sporită, față de pacienții din lotul martor. În populațiile celulelor limfocitare studiate au fost depistate celule limfocitare cu 2 dicentrici și unele anomalii congenitale: displazia coxofemurală bilaterală, hernie inghinală congenitală și dismorfie facială.

Riscul asociat radiațiilor ionizante necesită studierea permanentă a efectelor medico-biologice, inclusiv a factorilor ereditari și a evoluției mutațiilor somatice. În prezent, unii autori din Belarus, Ucraina și Federația Rusă au demonstrat că pentru perioada tardivă de după Cernobâl este caracteristică dezvoltarea sindroamelor de dezadaptare și a celor imunopatologice cu transformarea dereglărilor funcționale în procese patologice cronice. Este confirmat faptul că perioada de 10-15 ani după ANC poate fi considerată ca latentă în ceea ce privește posibilitatea apariției și a dezvoltării tumorilor maligne somatice cu sporirea frecvenței maladiilor cancerigene în dinamică.

Evaluările medico-biologice ale consecințelor acțiunii dozelor mici de iradiere ionizantă capătă amploare largă în ultimul timp. Cercetările științifice preliminare, efectuate în Secția Oncogenetică a Institutului de Oncologie a R.M., au depistat unii markeri genetici și imunologici ai predispuerii organismului uman către maladiile cancerigene. Astfel, screeningul familiilor oncologic grevate a permis evidențierea persoanelor cu risc oncologic majorat /10/.

Analiza oncologică a PDCANC a elucidat mai multe tipuri de cancer, incidența lor având o

tendință de creștere în dinamică. Astfel, în 1992 au fost depistați 2 pacienți cu cancer (cancer la plămâni și cancer al pielii); în 1993 - un caz de cancer al glandei mamare; în 1996 – 3 cazuri (cancer la ficat (1), cancer la plămâni (2)); în 1997 – 4 cazuri (cancer la plămâni (1), cancer la intestinul gros (1), cancerul glandei mamare (1), adenom hipofizar); 1998 – 4 cazuri (cancerul intestinului gros (1), melanom al pielii (2), cancerul glandei suprarenale (1)); în 1999 – 6 cazuri (cancer la stomac (1), cancerul pancreasului (1), adenom al hipofizei (1), seminom al testiculelor (1), bazaliom al pielii (1), adenom al intestinului gros (1)); în 2000 – un caz (polip la esofag). În 2001 – 2 cazuri (cancer la pancreas (1), cancerul cavității bucale (1)); în 2002 – 2 cazuri (cancerul rectului (1), cancerul intestinului gros (1)); în 2003 – 5 cazuri (cancer la plămâni (1), cancer la ficat (1), cancer la rinichi (1), cancerul intestinului gros (1), limfoma Hadgkin); în 2004 – 5 cazuri (cancerul intestinului gros (1), cancerul glandei mamare (1), cancer la stomac (1), cancer la vezica urinară (1), cancer uterin (1)) (tab.1). Din numărul total de pacienți cu oncomaladii, 9 au decedat.

În grupul PDCANC cu predispoziție oncologică ereditară, frecvența afectărilor organice ale stomacului și ale duodenului a depășit de 3 ori frecvența acestor afecțiuni în grupul general al participanților, depistându-se dereglări esențiale ale aparatului imun.

Tabelul 1

**Incidența maladiilor neoplazice la PDCANC cu sediul de trai
în municipiul Chișinău**

| <i>Anul</i> | <i>Maladia</i> | <i>Anul</i> | <i>Maladia</i> |
|-------------|------------------------------|-------------|----------------------------|
| *1992 | Cancer la plămâni | 2000 | Cancer la pancreas |
| *1992 | Cancer la piele | 2000 | Cancer al globului ocular |
| *1993 | Cancerul glandei mamare | 2000 | Cancer la plămâni |
| *1996 | Cancer la ficat | 2000 | Cancer la creier |
| *1996 | Cancer la plămâni | 2001 | Cancer la pancreas |
| *1996 | Cancer la plămâni | 2001 | Cancerul cavității bucale |
| *1997 | Cancer la plămâni | 2002 | Cancerul rectului |
| 1997 | Cancerul intestinului gros | 2002 | Cancerul intestinului gros |
| 1997 | Cancerul glandei mamare | 2003 | Cancer la plămâni |
| 1997 | Adenom al hipofizei | 2003 | Cancer la ficat |
| *1998 | Cancerul intestinului gros | 2003 | Cancer la rinichi |
| *1998 | Melanom al pielii | 2003 | Cancerul intestinului gros |
| 1998 | Melanom al pielii | 2003 | Limfoma Hadgkin |
| 1998 | Cancerul glandei suprarenale | 2004 | Cancerul intestinului gros |
| 1999 | Cancer la stomac | 2004 | Cancerul glandei mamare |
| 1999 | Cancer la pancreas | *2004 | Cancer la stomac |
| 1999 | Seminom al testiculelor | 2004 | Cancer la vezica urinară |
| 1999 | Bazaliom al pielii | 2004 | Cancer uterin |
| 1999 | Adenom al hipofizei | 2005 | Cancerul glandei tiroide |
| 1999 | Adenom al intestinului gros | *2005 | Cancer la coledoh |

Notă: * decedați

Concluzii

1. Studiul clinic al structurii morbidității generale a PDCANC a permis evidențierea predominării maladiilor sistemelor psihoneurologic, gastrointestinal și cardiovascular. Am relevat o sporire de 3-4 ori a incidenței dereglărilor sistemelor menționate la participanți, în comparație cu perioada de până la accident.

2. Analizarea imunologică prin metodele clasice de formare a rozetelor a elucidat dereglări în statutul imun al PDCANC, exprimate prin diminuarea numărului de limfocite T-total și a limfocitelor B-complementare, în comparație cu lotul martor, sporirea numărului imunoglobulinelor IgG și

IgA, în comparație cu normele optime. Analizarea corelațională și cea regresională a indicatorilor imunologici și a nivelului dozei de iradiere a evidențiat o dependență liniară negativă dintre numărul de limfocite B-complementare și nivelul dozei de iradiere ($r = - 0.54$).

3. Analizarea coraportului nivelului expresării antigenilor CD4⁺, CD8⁺ și CD3⁺ a permis depistarea a 3 tipuri de reacții imunologice: insuficient, balansat și tensionat, care au corelat cu manifestările clinice.

4. Investigațiile citogenetice ale populațiilor limfocitare au depistat deteriorarea aparatului ereditar la PDCANC, exprimată prin sporirea frecvenței aberațiilor la nivelul genomului, al cromozomilor și al cromatidelor, cu predominarea celor de tip cromozomial.

5. Analiza citogenetică a descendenților PDCANC a depistat deteriorarea aparatului cromozomial. Astfel, frecvența medie a celulelor poliploide și hiperploide la populația descendenților a depășit respectiv de 2,8 și de 3 ori frecvența acestora la pacienții din lotul martor. Lacunele cromatidiene și fragmentele solitare au fost depistate respectiv cu o frecvență de 2 ori și de 4,7 ori mai sporită, față de pacienții din lotul martor. În populațiile celulelor limfocitare studiate au fost depistate celule limfocitare cu 2 dicentrice și unele anomalii congenitale: displazia coxofemurală bilaterală, hernie inghinală congenitală și dismorfie facială.

6. Analiza oncologică a PDCANC a elucidat mai multe tipuri de cancer, incidența lor având o tendință de creștere în dinamică. În grupul PDCANC cu predespunere oncologică ereditară, frecvența afectărilor organice ale stomacului și ale duodenului a depășit de 3 ori frecvența acestor afecțiuni în grupul general al participanților, depistându-se dereglări esențiale ale aparatului imun.

Bibliografie selectivă

1. Bahnarel I., *Contribuții la evaluarea iradierii medicale în Republica Moldova și posibilitățile de reducere a dozei colective*. Rezumatul tezei de doctorat. Iași, 1995, 47 p.

2. Bahnarel I., Corețchi L., Samotîia E., Moldovan M., *Procedeu de evaluare a statutului imun*. Brevet de invenție, nr. 2667 MD G2.

3. Bahnarel I., Corețchi L., Moldovanu M., *Aspecte medico-biologice ale acțiunii accidentului nuclear de la Cernobîl asupra populației R.M.*, Chișinău, Ch.: Î.S.F.E.P., Tipografia Centrală, 2005, 152 p.

4. Bulbuc G., Corcimar I., Bahnarel I. et al., *The biological effects of low doses of ionizing radiation: Chernobyl Nuclear accident and spreading of Hemoblastoses in Moldova* // Intrenational Conference held in Seville. Spain, 1997, p.323-325.

5. Cojocar Oleg, *Accidentele industriale care au reamintit de Hiroshima* // Revista Bilant, nr.17, 2006.

6. Corețchi L., *Radiation induced instability and genetic risc* // European radiation Research (2005), The 34th Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology (ESRB) and The Annual Scientific Meeting of the Association for radiation Research, University of Leicester, UK, 5th-8th September, 2005, p.163.

7. Grygorii Ye., Gropa S., Bahnarel I. et al., *Chernobyl accident consequences effects on congenital malformations rate in Republic Moldova* // 2nd International Conference: Long-term Health consequences of the Chernobyl disaster, Ukraine, Kiev, 1998, p. 37.

8. Olinici C., Vaida M., *Metode de analiză cantitativă și morfologică în biologie și în medicină*. București, Editura tehnică, 1997, 416 p.

9. Opopol N., Bahnarel I., Pantea V., *Sănătatea populației - componentă prioritară și indispensabilă în dezvoltarea durabilă a societății* // Buletinul AȘM., Chișinău, nr. 4, 2005, p.14-16.

10. Samotîia E., Belev N., Sofroni M., *Factori imunologici și imunogenetici ai riscului major de declanșare a tumorilor maligne* // Conferința Națională de oncologie, 23-24 noiembrie, 2001, v. 26, București, 2001.

11. *The World Health Report. Reducing Riscks, promoting healthy life*. WHO. Geneva, 2002, p. 248.

12. *UNSCEAR 2000 Report*, United Nations, New York, 2000, p.542.

13. www.iaea.org/appraisals/murafong.htm

14. [www.iaea.org /Publications/ Reports/Anrep2002/](http://www.iaea.org/Publications/Reports/Anrep2002/)

15. Бочков Н. П., Чеботарев А.Н., *Наследственность человека и мутагены внешней среды*. Москва: Медицина, 1989, 272с.

16. Прокофьева-Белиговская А.А., *Основы цитогенетики человека*, М.: Медицина, 1969, 544 с.

Rezumat

În lucrare sunt prezentate rezultatele cercetărilor efectelor clinice, imunologice și citogenetice tardive la participanții la diminuarea consecințelor accidentului nuclear de la Cernobîl. Analiza oncologică a PDCANC a elucidat mai multe tipuri de cancer, incidența lor având o tendință ușoară de creștere în dinamică. Investigarea efectelor tardive ale persoanelor expuse în urma accidentului nuclear de la Cernobîl constituie o bază în evaluarea obiectivă a riscului radiologic în cazul dozelor mici de radiații ionizante.

Summary

This paper deals with delayed clinical, immunological and cytogenetic assessment of radiological health effects over the participants of the Chernobyl accident, aiming at its consequences diminishing. The oncology analysis has revealed several types of cancer, their incidence having a slight increasing tendency.

Investigation of delayed effects over the persons, exposed to nuclear accident in Chernobil, constitutes a base in the objective appreciation of the radiological risk in cases of low ionizing radiation doses.

CRITERII DE DIAGNOSTICARE A CANCERULUI PULMONAR ÎN CONDIȚII DE AMBULATOR

Valeriu Bîlba, cercetător științific, Institutul Oncologic din Moldova

În acest compartiment investigațional ne-am trasat sarcina de a delimita investigațiile de laborator criteriale pentru diagnosticarea cancerului pulmonar și a tumorilor mediastinale la nivelul serviciilor raionale, municipale și republicane.

Materiale și metode. Pentru evaluare s-au selectat 10 genuri de investigații de laborator, ce au fost testate în raport cu 293 de pacienți, care prezentau 3 grupe de cancer pulmonar: cancer cu sediu central, cancer cu sediu periferic și tumoră angajată în mediastin. Cu scopul de a releva criteriile diagnostice a fost folosită analiza comparată a frecvenței de aplicare a cercetărilor de laborator pentru trei perechi de unități administrativ-teritoriale, și anume: nivelul raional - nivelul municipal, nivelul municipal - nivelul republican, nivelul raional - nivelul republican. Procesarea tuturor variantelor a permis a selecta genurile de teste de laborator care se practică mai frecvent: în raion, în municipiu, la nivelul serviciilor republicane (IMȘP IO).

Esența selecției criteriilor constă în comparația în pereche a frecvenței testelor de laborator după 10 teste și în evaluarea statistică a diferențelor apreciate între indicatorii celor trei niveluri. În cazul în care diferențele de executare a testelor de laborator se apreciau drept semnificative, testul era criterial.

Cancerul pulmonar central

Rezultate și discuții. În urma rezultatelor investigaționale în vederea diagnosticului de cancer pulmonar central în condiții de ambulator la nivel raional au fost delimitate trei criterii de valoare diagnostică pentru cancerul pulmonar de angajare centrală:

- la nivel raional - microradiografia și radiografia;
- la nivel municipal - fibrobronhoscopia diagnostică;

- la nivel republican.

Diferențele apreciate pentru criteriile selectate au fost redate în (fig. 1), unde se arată că microradiografia se practică de 4 ori mai frecvent la nivelul raional decât la cel municipal. Radiografia la nivelul raional se efectuează de 1,7 ori mai frecvent decât la nivelul serviciilor din municipiu. Pe de altă parte, fibrobronhoscopia se utilizează ca test diagnostic de 9,3 ori mai des la nivelul municipal decât la cel raional.

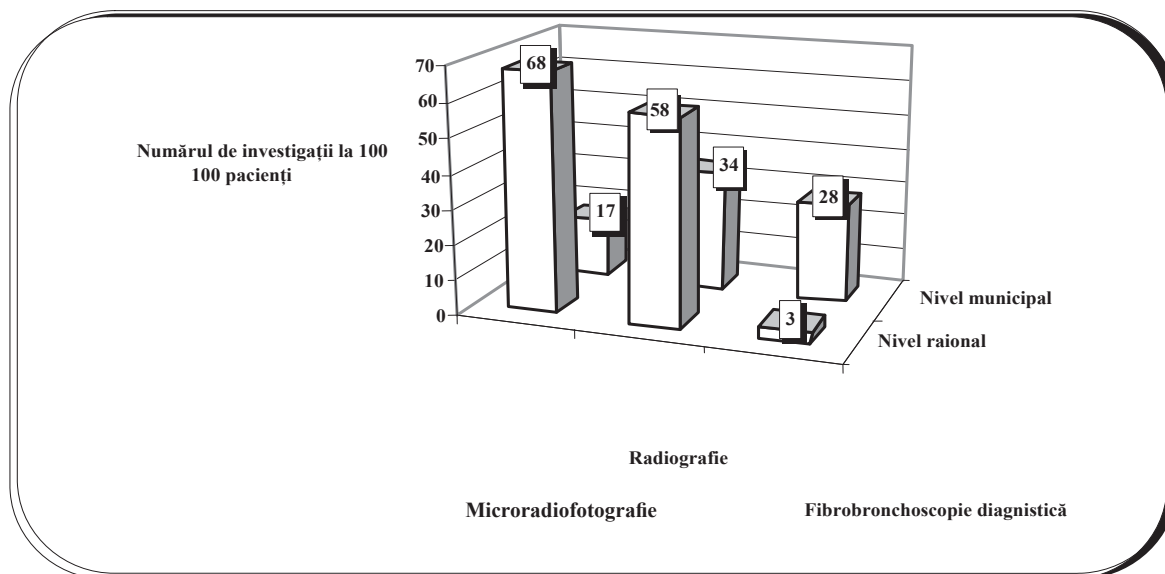


Figura 1. Criteriile de diagnosticare a cancerului pulmonar central (nivelurile raional și municipal)

Din comparația făcută între nivelul municipal și cel republican rezultă următoarele criterii de diagnosticare a cancerului pulmonar cu sediu central:

- la nivel municipal de maximă valoare diagnostică este microradiografia;
- la nivel republican – radiografia, tomografia liniară, fibrobronhoscopia diagnostică, ecografia, puncția ganglionilor limfatici.

Informațiile și probele acumulate au fost prezentate în (fig. 2) și reflectă cele mai pregnante diferențe între nivelul municipal și cel republican de cercetare diagnostică.

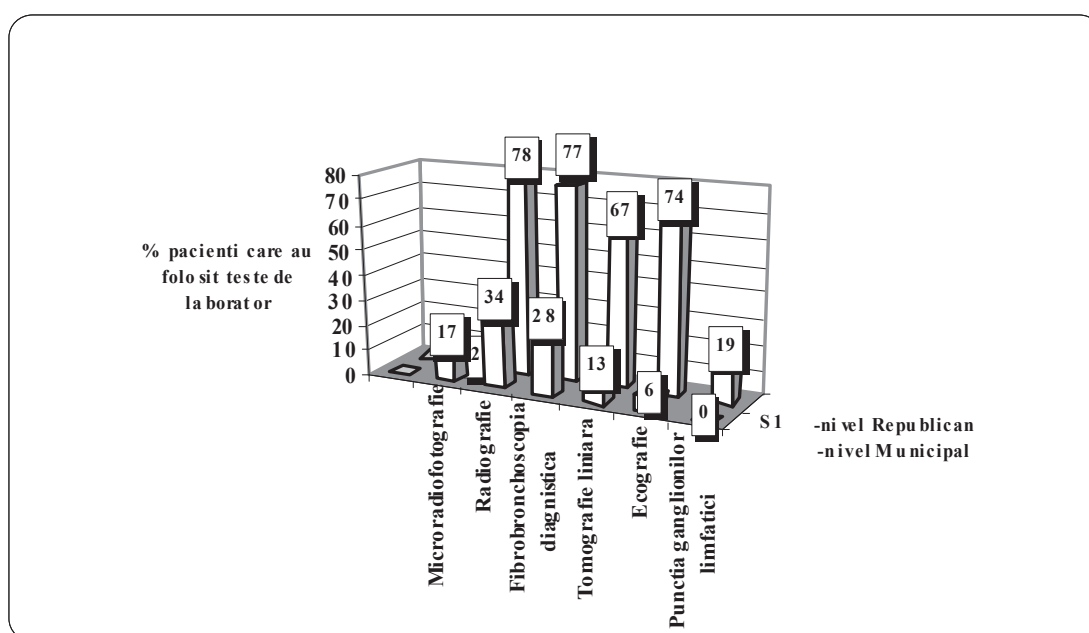


Figura 2. Criteriile de diagnosticare a cancerului pulmonar central (nivelurile municipal și republican)

Rezultatele investigaționale au permis a trasa o linie de comparație între frecvența de practicare a testelor de laborator la nivelurile raional și republican. De menționat că diferențele consemnate la toate aceste nivelurile au fost semnificative în aspect statistic, ceea ce ne justifică să le conferim proprietatea de criterii diagnostice.

- la nivel raional – microradiografia;
- la nivel republican – radiografia, tomografia liniară, fibrobronhoscopia diagnostică, ecografia, puncția ganglionilor limfatici, intervenția chirurgicală.

În (fig. 3) s-au reflectat cele mai importante și ponderale diferențe între nivelul raional și cel republican.

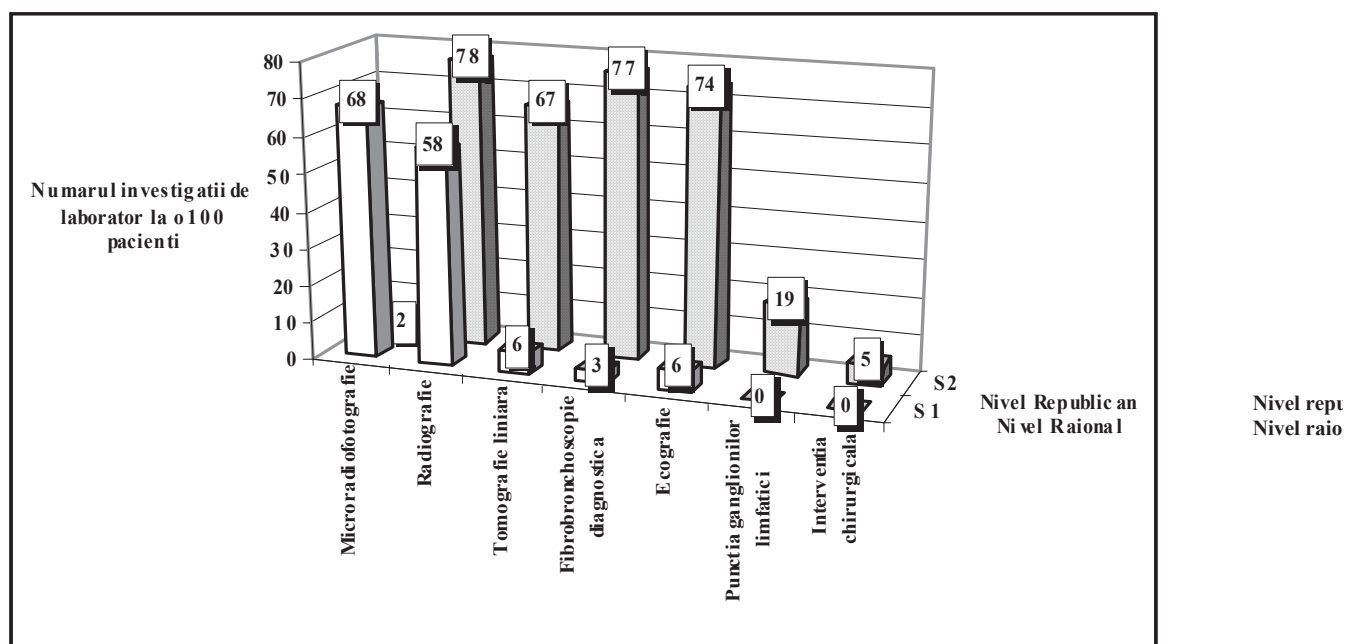


Figura 3. Criteriile de diagnosticare a cancerului pulmonar central (nivelurile municipal și republican)

Cercetările derulate în acest sens au apreciat că în condiții de ambulator diagnosticarea cancerului pulmonar de sediu central se poate realiza la trei niveluri: raional, municipal și republican. Pe de altă parte, din aprecierea statistică a rezultatelor înregistrate am dedus că la momentul pe teritoriul Republicii Moldova criteriile de diagnosticare a acestei specii de cancer sunt:

- la nivelul raional – microradiografia;
- la nivelul republican – radiografia, tomografia liniară, fibrobronhoscopia diagnostică, ecografia, puncția ganglionilor limfatici, intervenția chirurgicală.

Cercetările n-au determinat nici un criteriu statistic semnificativ de diagnosticare pentru această specie de cancer la nivel de municipiu. Precum a relevat analiza, aceasta se datorează faptului că în condițiile mun. Chișinău majoritatea pacienților sunt examinați la IMȘP IO, iar în mun. Bălți pacienților li se efectuează microradiografii, după care sunt îndreptați la IMȘP IO.

Cancerul pulmonar cu sediu periferic

Frecvența de executare a testelor de laborator pentru diagnosticarea cancerului pulmonar cu sediu periferic la nivelul raional și la cel municipal a delimitat trei criterii de diagnosticare:

- Pentru nivelul raional - microradiografia și radiografia;
- Pentru nivelul municipal - fibrobronhoscopia diagnostică (fig. 4).

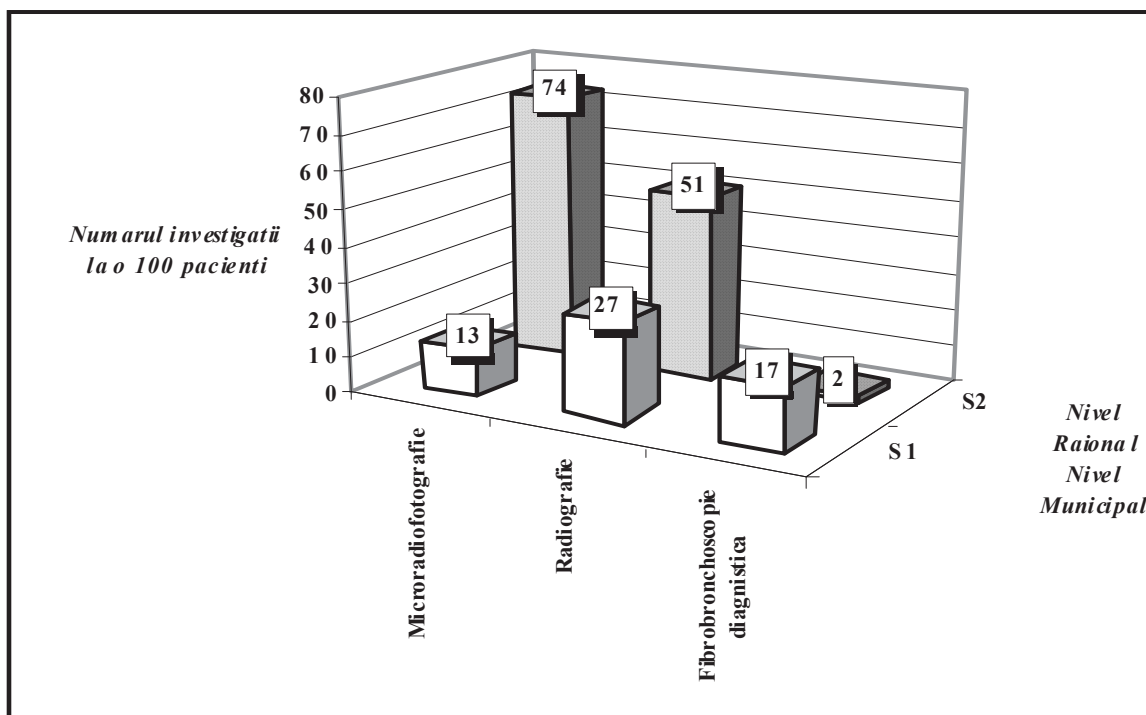


Figura 4. Criteriile de diagnosticare a cancerului pulmonar periferic la nivelurile raional și municipal

Din rezultatele obținute reiese că pentru diagnosticarea cancerului pulmonar periferic la nivel raional este mai rațional să se indice microradiografia și radiografia, însă la nivel de municipiu această patologie se va diagnostica mai bine prin aplicarea examenului de fibrobronhoscopie.

Linia de comparație trasată între nivelurile municipal și republican a evidențiat următoarele criterii de diagnosticare a cancerului pulmonar cu sediu periferic:

- la nivel municipal – microradiografia;
- la nivel republican – radiografia, tomografia liniară, fibrobronhoscopia diagnostică, ecografia, puncția ganglionilor limfatici, intervenția chirurgicală diagnostică.

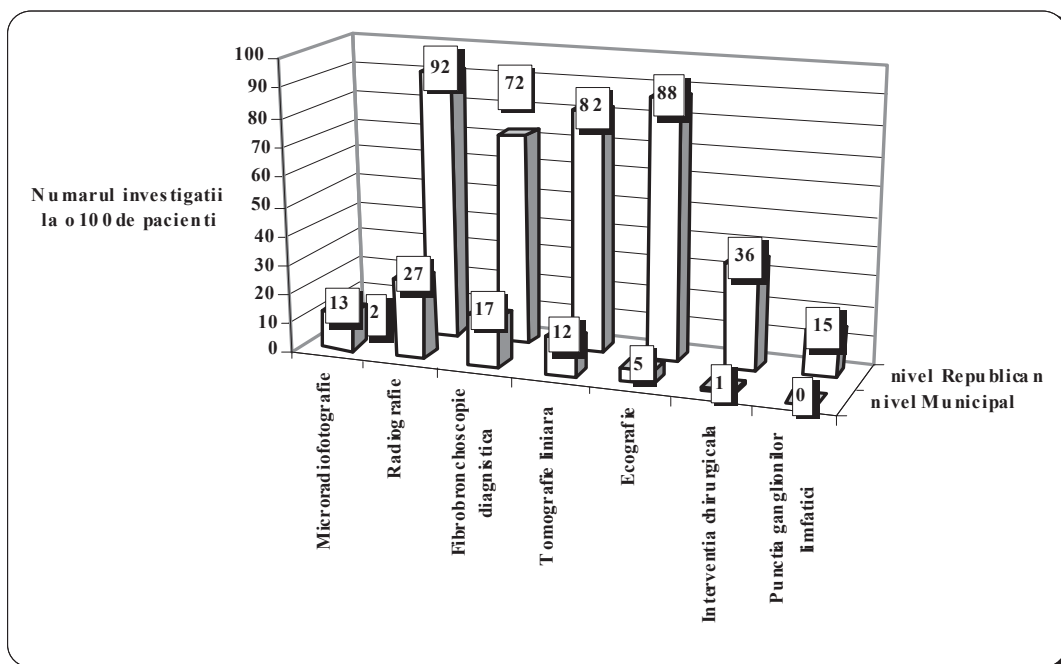


Figura 5. Criteriile de diagnosticare a cancerului pulmonar periferic (nivelurile municipal și republican)

În (fig. 5) sunt prezentate diferențele de concludență statistică dintre nivelul municipal și cel republican de diagnosticare a cancerului pulmonar cu sediu periferic.

Între nivelul raional și cel republican pentru frecvența testelor de laborator în recunoașterea cancerului pulmonar periferic s-au delimitat diferențe semnificative, care s-au prezentat ca fiind concludente, iar aceasta ne justifică să le calificăm drept criterii diagnostice:

- la nivelul raional – microradiografia;
- la nivelul republican – radiografia, tomografia liniară, fibrobronhoscopia diagnostică, ecografia, puncția ganglionilor limfatici, intervenția chirurgicală.

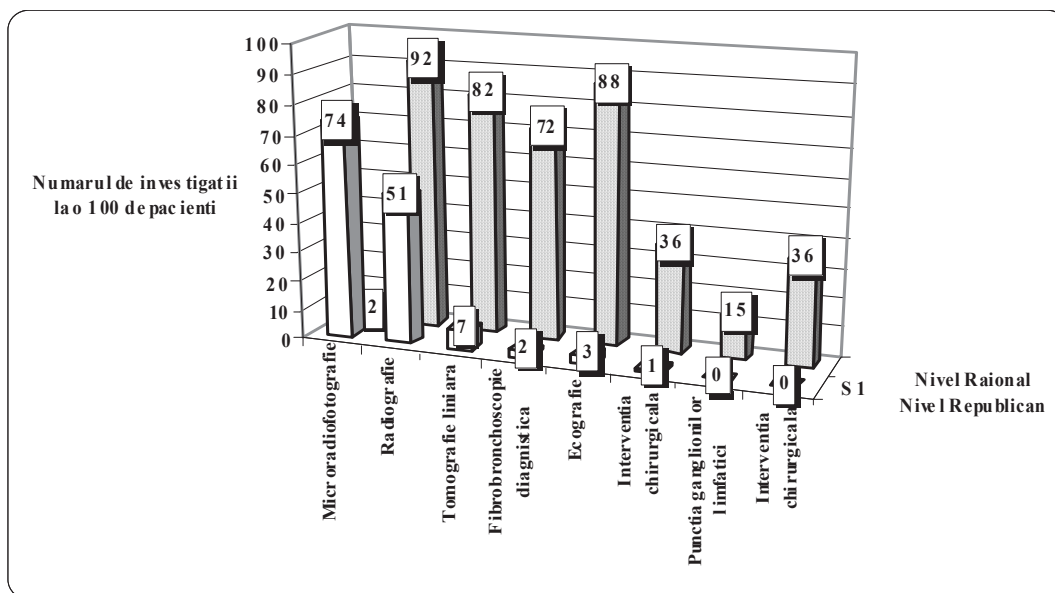


Figura 6. Criteriile de diagnosticare a cancerului pulmonar periferic (nivelurile raional și republican)

În (fig. 6) au fost indicate diferențele semnificative determinate pentru frecvența de aplicare a testelor de laborator la nivelul raional și la cel republican în diagnosticarea cancerului pulmonar cu sediu periferic.

Rezultatele evaluării statistico-matematice au demonstrat că pentru cancerul pulmonar periferic criterii diagnostice sunt:

- la nivelul raional – microradiografia;
- la nivelul republican – radiografia, tomografia liniară, fibrobronhoscopia diagnostică, ecografia, puncția ganglionilor limfatici, intervenția chirurgicală.

Rezultatele de calcul statistic nu au relevat nici un criteriu de diagnosticare a acestui tip de cancer la nivelul serviciilor municipale.

Tumorile mediastinale

Investigațiile procesului de diagnosticare a tumorii mediastinale au delimitat și validat 3 criterii valabile, și anume:

- pentru nivelul raional – microradiografia și radiografia;
- pentru nivelul municipal – tomografia computerizată;

În (fig. 7) au fost prezentate diferențele dintre frecvența de practicare la nivelul raional și cel municipal a celor trei criterii delimitate.

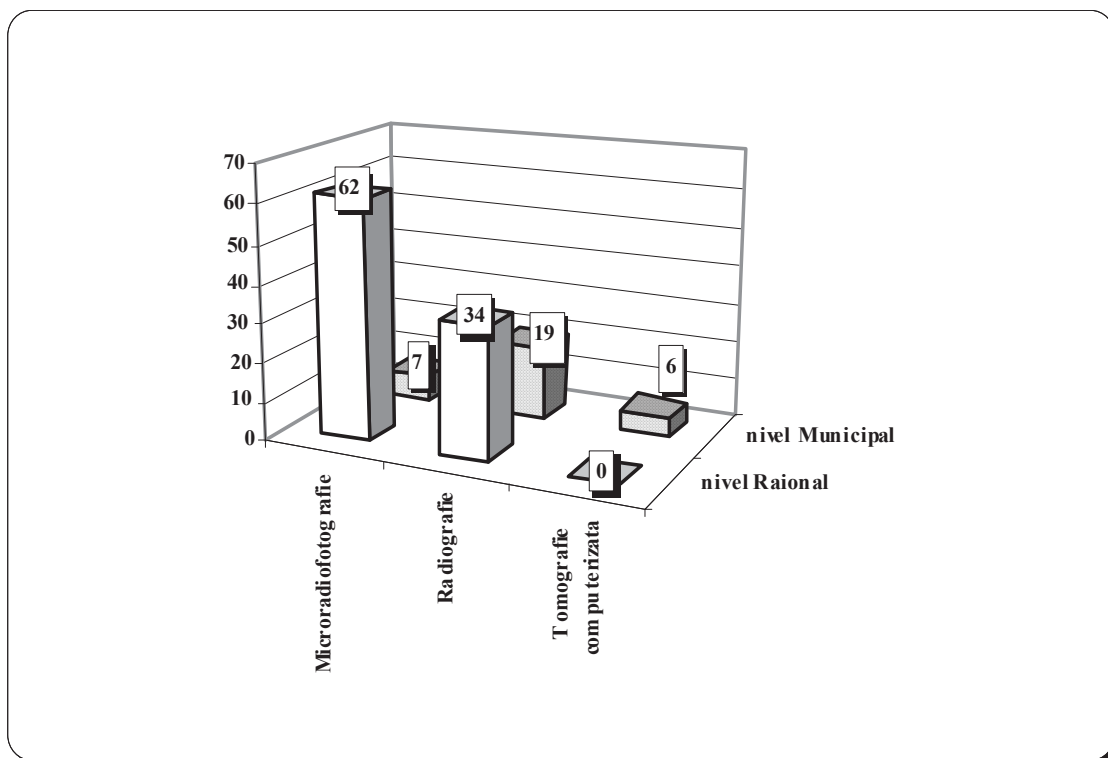


Figura 7. Criteriile de diagnosticare a tumorilor mediastinale (nivelurile raional și municipal)

Compararea nivelurilor de cercetare diagnostică a tumorului mediastinal la nivelul serviciilor municipale și republicane a delimitat criteriile doar pentru diagnosticul tumorului mediastinal la nivelul republican: radiografia, tomografia linară, fibrobronhoscopia diagnostică, ecografia, puncția ganglionilor limfatici, intervenția chirurgicală.

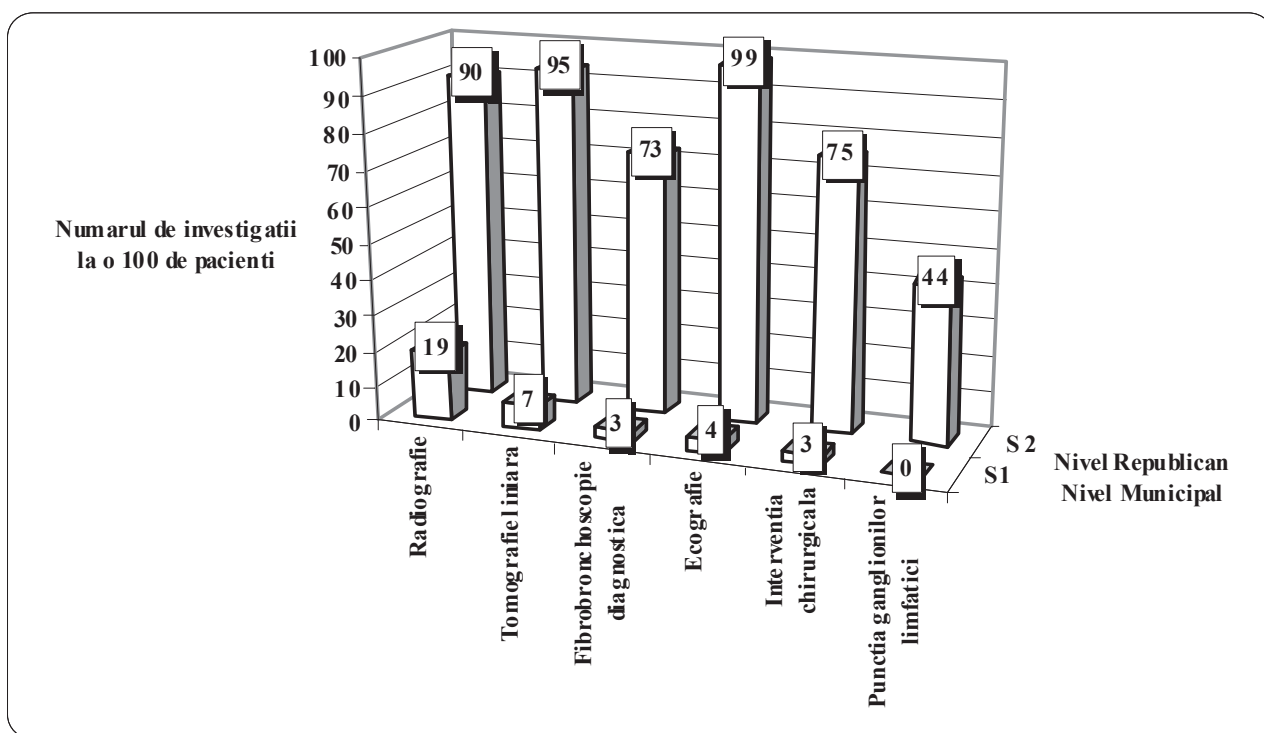


Figura 8. Criteriile de diagnosticare a tumorului mediastinal (nivelurile municipal și republican)

În (fig. 8) au fost prezentate criteriile pentru care au fost apreciate diferențe concludente între aplicabilitatea lor la nivel municipal și la nivel republican la diagnosticarea tumorului mediastinal.

Diferențele apreciate la nivelurile raional și republican au fost de concludență statistică, iar aceasta ne justifică să le atribuim valoarea de criterii diagnostice

- la nivelul raional – microradiofotografia;
- la nivelul republican – radiografia, tomografia liniară, fibrobronhoscopia diagnostică, ecografia, puncția ganglionilor limfatici, intervenția chirurgicală.

Diferențele considerabile între nivelul raional și cel republican pentru frecvența de aplicare a testelor de laborator pentru interceptarea tumorului angajat în mediastin sunt indicate în (fig. 9).

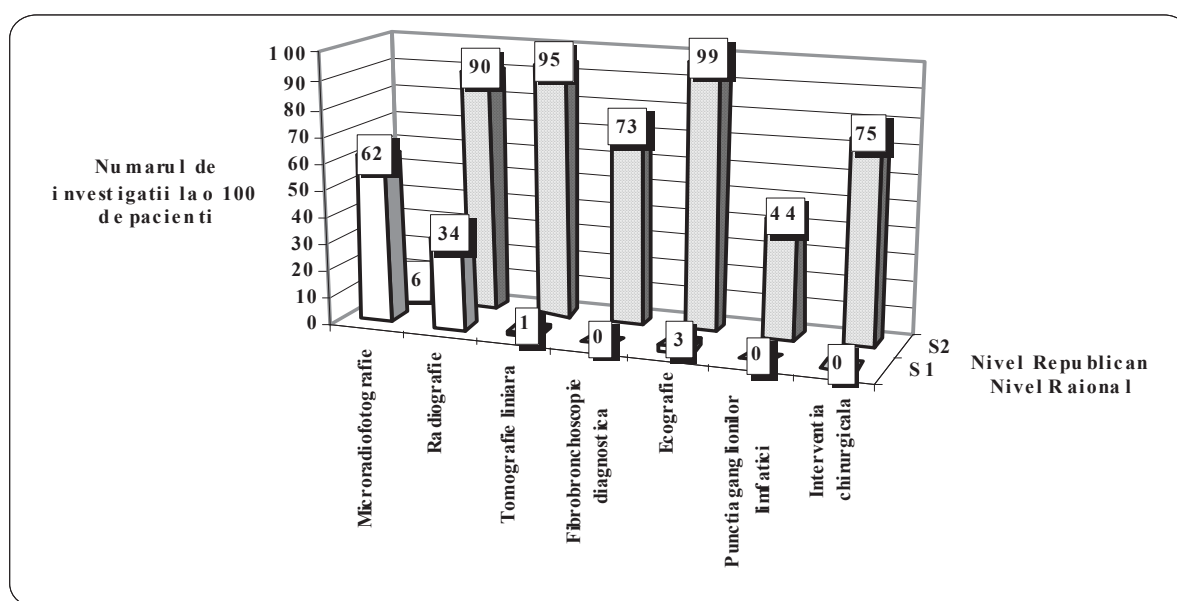


Figura 9. Criteriile de diagnosticare a tumorului mediastinal (nivelurile raional și republican)

Rezultatele testelor de evaluare statistico-matematică au demonstrat următoarele criterii pentru tumorul mediastinal:

- la nivelul raional – microradiofotografia;
- la nivelul republican – radiografia, tomografia liniară, fibrobronhoscopia diagnostică, ecografia, puncția ganglionilor limfatici, intervenția chirurgicală.

Calcululele statistice nu au scos în evidență nici un criteriu sugestiv pentru diagnosticarea acestei specii neoplazice la nivelul serviciilor municipale.

Concluzii

Au fost delimitate criteriile de cercetare, inerente procesului de diagnosticare a cancerului pulmonar la nivelul serviciilor policlinice raionale, municipale și republicane în temeiul a 10 genuri de teste instrumentale și de laborator, inclusiv: microradiofotografia, radiografia, tomografia liniară, fibrobronhoscopia diagnostică, ecografia, puncția ganglionilor limfatici, puncția pleurală, intervenția chirurgicală diagnostică, tomografia computerizată, rezonanța magnetonucleară. Aceste investigații au permis a delimita, în premieră pentru Republica Moldova, următoarele criterii:

1. Pentru diagnosticarea cancerului pulmonar cu sediu central:
 - la nivel de municipiu – microradiofotografia;
 - la nivel republican – radiografia, tomografia liniară, fibrobronhoscopia diagnostică, ecografia, puncția ganglionilor limfatici.
2. Pentru diagnosticarea cancerului pulmonar cu sediu periferic:
 - la nivelul raional – microradiofotografia;
 - la nivel republican – radiografia, tomografia liniară, fibrobronhoscopia diagnostică, ecografia, puncția ganglionilor limfatici, intervenția chirurgicală.

3. Pentru diagnosticarea tumorului mediastinal:

- la nivel raional – microradiofotografia;
- la nivel republican – radiografia, tomografia liniară, fibrobronhoscopia diagnostică, ecografia, puncția ganglionilor limfatici, intervenția chirurgicală.

Făcând o concluzie de totalizare, menționăm că cele mai multe criterii de diagnosticare a cancerelor pulmonare de toate localizările s-au dedus pentru nivelul republican. Astfel, la setul criteriilor de fundamentare științifică în diagnosticul cancerului de plămân la nivelul serviciilor de ambulator se pot referi următoarele:

- Radiografia, tomografia liniară, fibrobronhoscopia diagnostică, ecografia, puncția ganglionilor limfatici, intervenția chirurgicală.

Pentru nivelul de cercetare în condițiile policlinicilor raionale s-a definit drept criteriu concludent de diagnosticare a cancerelor pulmonare de toate sediile examenele microradiografic, radiografic.

La astfel de investigații ca: puncția pleurală, tomografia computerizată, rezonanța magnetonucleară, serviciile de ambulator-policlinice se poate apela ca la niște criterii diagnostice pentru cancerul pulmonar de diferită localizare, dacă sunt incluse în procesul de cercetare diagnostică complexă și individuală în calitatea de metode suplimentare de cercetare.

Bibliografie selectivă

1. Sofroni D., *Etapele dezvoltării serviciului oncologic în Moldova* // Culegere de articole și teze. Congresul II național de oncologie, 2005, 1-4.

2. Sofroni D., Cernat V., Țîbîrnă G., Godoroja N., *Aspecte ale asistenței medicale consultative oncologice acordate populației în Republica Moldova* // Culegere de articole și teze. Congresul II național de oncologie, 2005, 4-10.

3. Bideac I.V., *Diagnosticul și tratamentul cancerului bronhopulmonar*, Chișinău, 1997.

4. Bîlba V., *Diagnosticul tumorilor pulmonare și mediastinale în condiții de ambulator* // Culegere de articole și teze. Congresul II național de oncologie, 2005, 122-3.

5. Bîlba V., *Aspecte contemporane în diagnosticul tumorilor pulmonare și mediastinale* // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2005, 3(3): 123-4.

6. Блинов Н.Н., Шуткин В.А., Хонелидзе Г.Б., *Ошибки диагностики рака лёгкого на амбулаторном этапе*, Кишинэу, 1990.

7. Трахтемберг А.Х., Чисов В.И., *Клиническая онкопульмонология*, Москва, 2000.

Rezumat

S-a efectuat analiza comparativă a frecvenței de aplicare a cercetărilor de laborator pentru trei perechi de unități administrativ-teritoriale, și anume la: nivel raional – nivel municipal, nivel municipal – nivel republican, nivel raional – nivel republican. În urma procesării matematice a tuturor variantelor s-au selectat acele genuri de teste de laborator care se practică mai frecvent pacienților în raion, în municipiu și la nivelul serviciilor republicane cu scopul de a releva criteriile diagnostice.

Summary

Comparative analysis of application frequency of laboratory researches for three territorial-administrative units was carried out and namely: regional level - municipal level, municipal level-republican level, and regional level-republican level. After mathematical processing of all variants, those laboratory test types were selected, which are used more frequently to patients in the region, at municipal level and republican service level, aiming at diagnosis criteria revealing.

LEZIUNILE ULTRASTRUCTURALE DE COLON ȘI VALOAREA LOR INFORMATIV-DIAGNOSTICĂ ÎN SINDROMUL DE COLOSTAZĂ CRONICĂ (SCC) LA COPII

Gheorghe Boian, dr. în medicină, **Ion Fuior**, dr. h. în medicină, prof. univ., **Victor Macari**, dr. în medicină, **Veaceslav Boian**, cercet. științific, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică "Natalia Gheorghiu", Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

Implementarea în clinică a metodelor electrono-microscopice de examinare a schimbat esențial interpretarea patomorfologiei și patofiziologiei multor din maladiile organice și funcționale ale tractului digestiv și ale celorlalte sisteme de organe atât la adulți, cât și la copii [1, 2, 4]. În același timp, leziunile ultrastructurale la nivelul intestinului gros în SCC la copii au rămas și până în prezent incomplet elucidate [5, 6]. Publicațiile cu referință la acest compartiment reflectă doar în linii generale statutul modificărilor ultrastructurale ale formațiunilor celulare de colon, inclusiv ale epitelocitelor, miocitelor, neuronilor și fibrelor nervoase, fără detalierea specificului afecțiunilor degenerativ-distructive în funcție de nivelul biopsiei, caracterul patologiei în cauză și durata bolii [3, 5, 6]. În opinia noastră, o importanță deosebită din punct de vedere diagnostic-curativ prezintă verificarea caracterului modificărilor electrono-microscopice în segmentul de colon vizual intact, păstrat în timpul operației și folosit pentru substituirea colonului patologic afectat.

Scopul studiului a fost estimarea caracterului și valorii diagnostic-curative a modificărilor ultrastructurale de colon în segmentul lui vizual intact la copiii cu SCC.

Materiale și metode. Întru realizarea scopului trasat, electrono-microscopic a fost examinat materialul colectat intraoperator de la diferite niveluri de colon într-un lot de 55 (22,0%) de copii din cei 250 de copii cu SCC morfologic monitorizați în secția științifico-practică de morfopatologie a IMSP ICȘOSM și C pe perioada anilor 2004-2005, vârsta lor fiind cuprinsă între 6 luni-16 ani. La analiza datelor obținute am ținut cont de caracterul etiologic al patologiei în cauză, de dinamica procesului patologic (stadii bolii), nivelul biopsiei, durata procesului etc. Specimenele tisulare pentru acest studiu au fost prelevate la următoarele niveluri de colon: I – porțiunea considerată patologic afectată; II – porțiunea localizată nemijlocit cranial și III – caudal de ea; IV – zona de trecere de la porțiunea patologic modificată la cea intactă și V – nivelul de colon vizual sănătos. Din fiecare zonă de interes s-au efectuat secțiuni în serie ale țesuturilor recoltate cu selectarea ulterioară a 6-8 piese pentru studiul respectiv.

Structura nozologică a patologiilor incluse în studiu în 43,0% cazuri a fost prezentată de afecțiuni malformative neuronale intestinale (MNI) congenitale de colon, în 15,8% - de afecțiuni somatice complicate cu megadolicocolon, în 17,4% de anomalii congenitale dimensionale, de poziție, fixare și combinate de colon, în 10,8% - de acalazia sfincterului anal intern cu megadolicocolon, în 7,0% - de obstrucție infrarectală funcțională + megadolicocolon secundar, în 3,6% - de obstrucție infrarectală organică + megadolicocolon secundar și în 2,4% - de alte patologii complicate cu megadolicocolon secundar. Din numărul total al acestor copii 73,0% prezentau dificultăți de diagnostic diferențial la etapa preoperatorie, motiv pentru care au fost supuși biopsiei extemporanee prin metoda endoscopică și cea propusă de Swenson. În 82,6% din cazuri copiii timp îndelungat s-au aflat sub supravegherea medicilor din teritoriu, tratându-se empiric, fapt ce a condiționat dezvoltarea megadolicocolonului secundar. Indicație pentru intervenție chirurgicală a fost constipația severă, rebelă la tratament conservativ îndelungat, argumentarea clinico-paraclinică a patologiei și a complicațiilor organice limitrofe (megadolicocolonul secundar).

Drept martori au servit rezultatele atestate în urma studiului electrono-microscopic al țesuturilor recoltate din peretele colonic la 7 copii cu aceeași limită de vârstă, care aveau funcția de tranzit și

evacuare normală, decedați în urma altor patologii. Verificarea informativității diagnostice a datelor electrono-microscopice s-a efectuat prin confruntarea rezultatelor obținute cu cele ale examenului clinic general, radiologic și neurofiziologic.

Prelucrarea statistică a materialului s-a efectuat după programul „Epi Imfo 2002”, folosind calcularea ratei, indicatorilor de proporții și aprecierea veridicității studiului prin determinarea erorilor valorilor relative și a criteriului „t”-Student.

Rezultate și discuții. În urma studiului efectuat s-a constatat că în SCC ultrastructural au de suferit toate formațiunile anatomice de colon, atât în segmentul primar afectat, cât și în cele adiacente. Aceste modificări erau foarte pronunțate în sectorul primar afectat și nemijlocit mai sus de el.

În această analiză, pornind de la scopul studiului, ne vom referi la modificările ultrastructurale în segmentul vizual nemodificat, păstrat în timpul intervenției chirurgicale și folosit pentru substituirea colonului rezectat (nivelul V). Prelucrarea statistică a materialului arată că $93,5 \pm 4,2\%$ din piesele pregătite din țesuturile colonice prelevate de la acest nivel au manifestat leziuni ultrastructurale atât în mucoasă, cât și stratul muscular. De menționat că veridicitatea acestor date nu prezintă dubii, deoarece ele substanțial ($P < 0,001$) depășeau modificările respective relevate în grupa de control ($12,4 \pm 2,3\%$).

Electronmicroscopia tunicii mucoase la nivelul V denotă lărgirea spațiilor intercelulare, dereglarea integrității contactelor dense dintre epiteliocite, lezarea totală sau parțială a membranei citoplasmatică cu revărsarea conținutului citoplasmatic în spațiile intercelulare lărgite și chiar în lumenul intestinal, dislocarea figurilor mielinice condensate sau dilacerate în spațiile intercelulare, reducerea și fragmentarea cu detașarea în lumenul intestinal a microvilozităților epiteliocitelor, apariția prelungirilor citoplasmatică scurte între epiteliocitele prismatice, metaplazia epiteliocitelor superfeciale etc. (fig. 1).

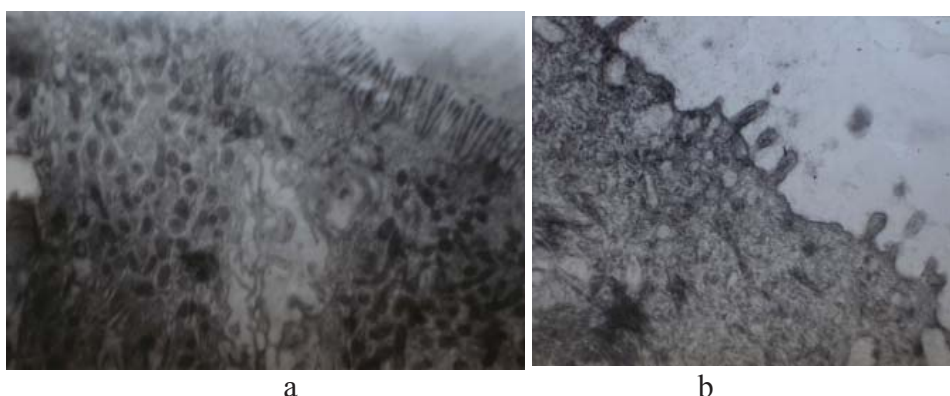


Figura 1. Modificările ultrastructurale ale tunicii mucoase în SCC la copii, nivelul V (1a X 10.000; 1b X 15.000)

Pe lângă modificările menționate, examenul ultrastructural a permis vizualizarea transformărilor degenerativ-distructive ale epiteliocitelor prismatice, celulelor caliciforme, celulelor Panet și ale celor enteroendocrine. Spectrul acestor afecțiuni era foarte larg, manifestându-se prin deformarea conturilor celulare, apariția excrescențelor deformate în porțiunea apicală a epiteliocitelor prismatice lipsite de microvilozități cu proeminarea lor în lumenul intestinal, alterarea enterocitelor cu citoplasma lucidă sau electrono-densă, degranularea parțială sau aproape completă a celulelor caliciforme și Panet, distrofia parenchimatosa a unor celule caliciforme și Panet cu un exces de granule secretorii care se contopeau între ele, o parte din aceste celule conțineau un secret omogen de densitate electronică medie, fiind lipsite de granulele caracteristice lor (fig. 2).

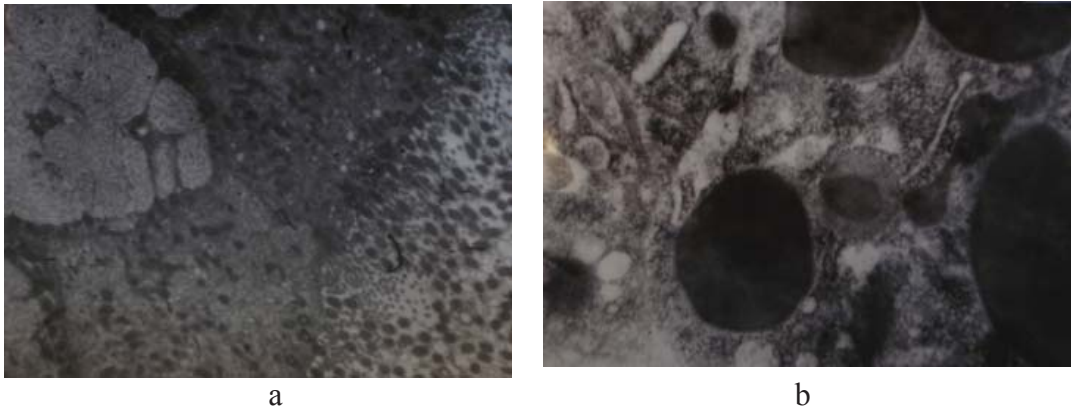


Figura 2. Modificările distrofice esențiale cu lipsa granulelor specifice și contopirea lor în celulele caliciforme (2a X 20.000). Modificări distrofice în celulele Panet (2b x 30.000)

Au fost înregistrate, de asemenea, leziuni ultrastructurale și la nivelul organelor celulare, alterarea cărora varia de la un grad moderat până la cel critic pentru viabilitatea și activitatea funcțională a lor. Aceste alterări se caracterizau prin micșorarea dimensională și deformarea nucleelor cu dereglarea integrității cariomei, fenomene de carioliză și cariorexis, decentrarea și deplasarea nucleului la periferia celulei, nuclee cu repartitie neuniformă a cromatinei, nuclee lipsite de nucleoli sau cu nucleoli dimensional măriți. În cazurile avansate ale bolii erau depistate nuclee veziculate și vacuolizate, care se contopeau cu plasmolema celulară (*fig.3*).

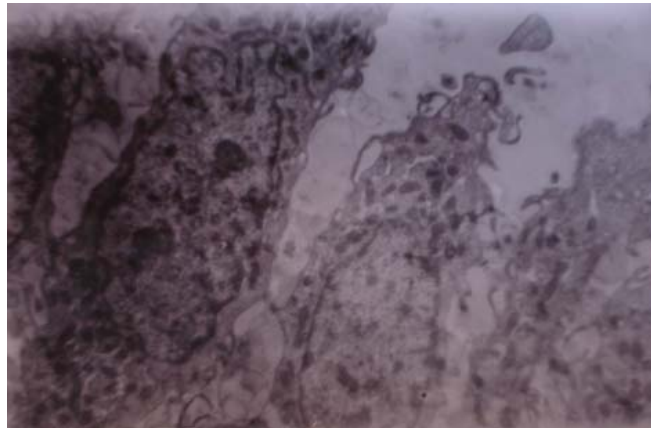


Figura 3. Alterări distrofice la nivelul organelor în epiteliocite prismatice X 10.000

În afară de transformările patologice ale nucleelor unele epiteliocite erau, practic, lipsite de organe intracelulare, lezate în urma influenței factorilor infecțioși, toxici și de stază (*fig.4*).

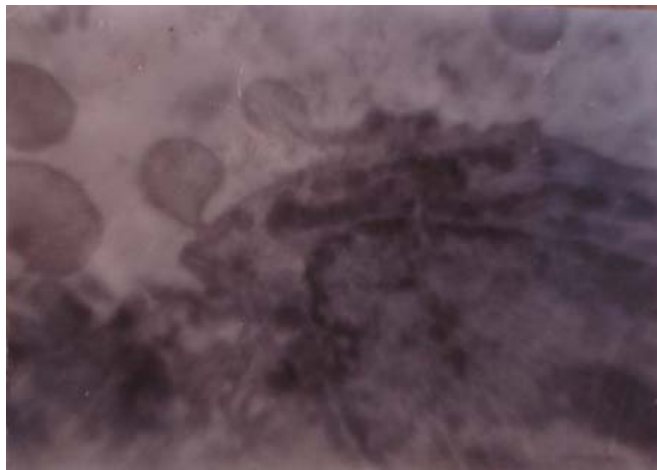


Figura 4. Epiteliocit lipsit de microorganite și microvilozități cu detașarea fragmentelor citoplasmice în lumenul intestinal X 10.000

Aceste modificări purtau un caracter nespecific, reversibil sau ireversibil în funcție de durata și gravitatea maladiei. La majoritatea copiilor examinați era distrus carcasul celulelor (microfilamentele și microtubulii), ceea ce subminează integritatea celulară. În vecinătatea nemijlocită cu celulele sănătoase și relativ nemodificate au fost identificate epiteliocite cu mitocondriile minuscule, distrofiat, lipsite de criste sau cu matricia omogenă (fig.5).

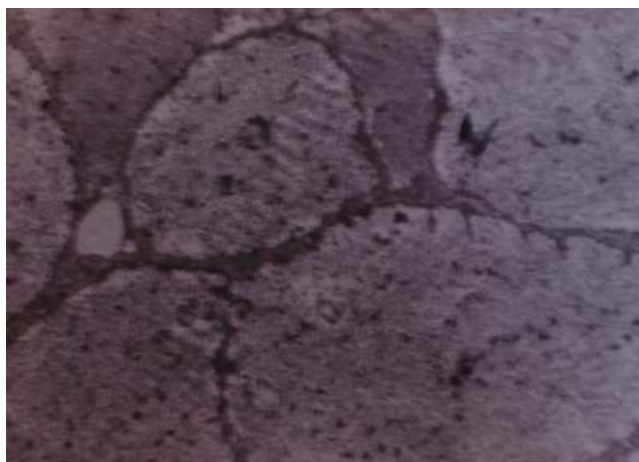


Figura 5. Celule caliciforme lipsite de granule secretorii specifice și matricia omogenizată X 20.000

În alte celule mitocondriile erau de dimensiuni majorate, având cristele reduse. Modificările relevate indică la dereglarea energeticii celulare și sortirea ei la peire. Fenomene patologice ultrastructurale au fost evidențiate și la nivelul lizosomilor, locul concentrației fermenților proteolitici și enzimelor celulare. La toate nivelurile biopatelelor colectate s-au depistat fie lizosomi dimensionali măriți, supraîncărcați cu conținut sau un număr majorat de lizosomi cu densitate electronică diferită. Toate acestea demonstrează activitatea funcțională încordată a celulelor, care, în unele cazuri, se finisa cu lezarea organelor respective însoțite de revărsarea conținutului lor biologic activ în citoplasmă, unde acesta își manifesta acțiunea sa patogenă, accelerându-le scindarea (fig.6).

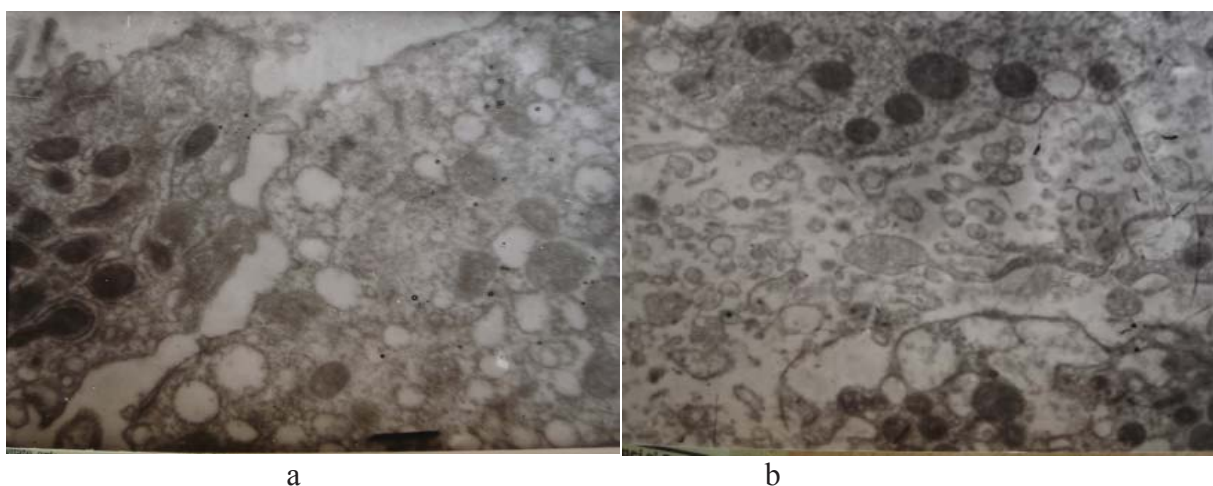


Figura 6. Modificările ultrastructurale diastrofice în epiteliocitele prismatice (a X 30.000, b X 20.000)

Ajungând în spațiile intercelulare, substanțele biologic active provocă o acțiune inflamatorie și degenerativ-distructivă locoregională. Pe lângă fermeții proteolitici și enzimele lizosomale în spațiile intercelulare pătrundea histamina celulelor Panet, anatomic lezate, serotonina produsă de celulele Ec și neuronii peptidergici intramurali, care, după cum au demonstrat examinările efectuate, sufereau și ele modificări, ce duce la pierderea integrității lor structurale.



Figura 7. Migrarea activă a T-limfocitelor în stratul epitelial al tunicii mucoase X 5.000

Ca rezultat, în raza acțiunilor patologice al acestor substanțe ajung vasele sangvine și limfaticе, provocându-le dilatare și stază cu dereglări microcirculatorii limitrofe și generale. Pe alocuri s-a relevat migrarea activă a T-limfocitelor din lamina proprie a mucoasei în stratul epitelial (*fig. 7*). Modificări electrono-microscopice au fost depistate în aparatul Goldgi și reticolul endoplasmatic, care prezentau cele mai variate leziuni degenerativ-distructive posibile până la distrugerea lor completă.

În contextul comentariilor ce elucidează modificările ultrastructurale generale ale epitelio-citelor mucoasei colonice. Necesită o atenție deosebită unele detalii specifice, care documentează caracteristicile electrono-microscopice funcționale ale celulelor enteroendocrine (Ec, D, ECL, L, N, S, P, IG), sistemul de semnalizare și reacționare momentană a organismului (sistemul APUD). Este cunoscut că cele mai numeroase endocrinocite în tractul gastrointestinal sunt celulele de tipul Ec, care dispun de un spectru larg de hormoni gastrointestinali cu o influență vastă asupra motilității, filtrației și secreției colonice. Anume în endocrinocitele Ec, care produc serotonină, substanța P, motilină, endorfine, encefaline, melatonină au fost depistate cele mai evidențiate modificări ultrastructurale. Pe lângă celulele în stare de acumulare fiziologică a secretului, având organitele normale, se vizualizau numeroase endocrinocite Ec supraîncărcate cu secret, formând conglomerate de granule secretorii, ceea ce indică la dereglarea proceselor secretorii. Totodată, se relevau endocrinocite Ec patologic degranulate, distrofiate, funcțional epuizate, ceea ce demonstrează o stare de suprasecreție și hiperfuncție îndelungată. Frecvent, în câmpul de vedere apăreau fenomene de extruzie ale acestor celule în lumenul intestinal (*fig. 8*).

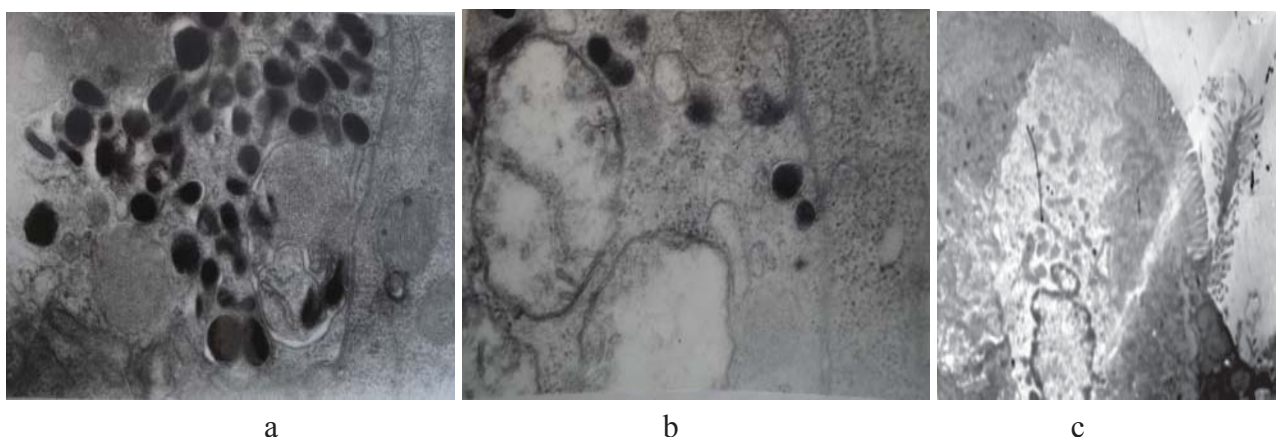


Figura 8. Celule enteroendocrine de tip Ec: a) supraîncărcare cu granule secretorii X 81.000;
 b) cu reducerea cristelor mitocondriale și elemente de distrofie X 64.000;
 c) detașarea celulei Ec epuizate în lumenul intestinal

Este important de subliniat activitatea funcțională și integritatea ultrastructurală a enteroendocrinocitelor de tipul D, care prin acțiunea neuropeptidelor secretate de ele modifică activitatea funcțională a celorlalte endocrinocite și a epitelocitelor, inducând inhibiția lor funcțională. În aceste cazuri majoritatea celulelor de tipul D erau funcțional vădit activate, conținând un număr sporit de granule secretorii. Posibil că activitatea lor era orientată spre protecția celorlalte endocrinocite, funcția cărora era suprasolicitată, motiv pentru care ele se epuizau funcțional. Este semnificativ faptul că în câmpul de vedere erau puține celule de tipul D ultrastructural lezate (*fig.9*).



Figura 9. Endocrinocit de tip D în stare funcțional activă X 96.900

Studiul celorlalte celule enteroendocrine (L, N, S, P, IG) demonstrează încordarea lor funcțională cu afectarea ultrastructurală a organelor. Dintre acestea, leziuni polimorfe deosebit de pronunțate au fost depistate în celulele de tip S, care produc secretină, ce stimulează activitatea secretorie a celulelor caliciforme și motricitatea intestinală (*fig.10*).

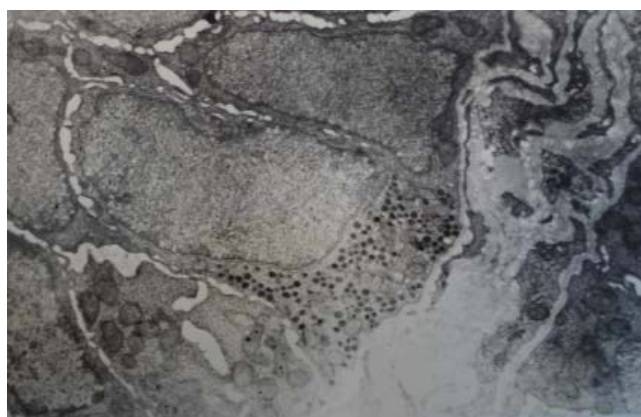


Figura 10. Celulă de tip S în stare funcțional activă cu elemente de distrofie X 12.000

Din cele prezentate anterior rezultă că celulele caliciforme erau funcțional foarte active și deseori ajungeau la o stare de epuizare funcțională cu lezarea lor organică. Nu se exclude faptul că insuficiența de secreție a celulelor de tip S poate condiționa starea de inhibiție a tranzitului intestinal, observată la majoritatea copiilor operați pentru colostază cronică. Paralel cu aceste modificări s-au relevat leziuni ultrastructurale la nivelul complexului Golgi, granulelor secretorii, care aveau o densitate electronică medie și se aflau în diferite faze de exocitoză, lărgirea cristelor reticolului endoplasmatic granular și agranular și alte leziuni ultrastructurale polimorfe. De menționat că dereglările de secreție în aceste celule (polipeptidul gastroinhibitor, neurotenzina, bombezina, motilina etc.) se răsfrâng negativ asupra tranzitului și evacuației intestinale.

Rezultatele studiului electronomicoscopic al celulelor enteroendocrine sugerează că modificările disfuncționale postoperatorii de colon la copiii operați pentru SCC pot fi generate de persistența tulburărilor hormonale locale regionale. Totodată, admitem cazul că aceste modificări poartă un caracter reversibil și funcțional recuperabil.

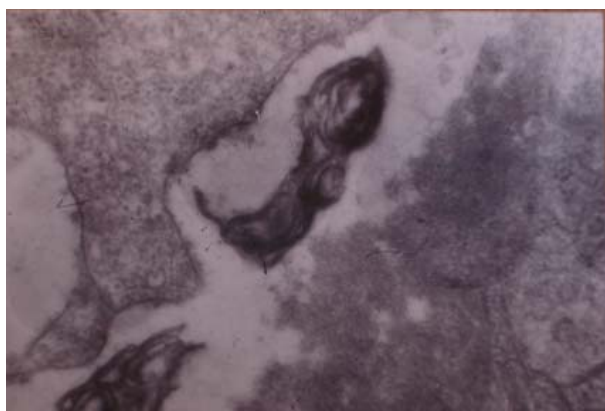
La nivelul colonului aparent sănătos au fost vizualizate modificări ultrastructurale și în stratul muscular cu componenții lui sateliți. La mărirea mare microscopia electronică a depistat sectoare extinse de afectare submicroscopică a miocitelor (*fig. 11*).



Figura 11. Modificări distrofice ultrastructurale în miocite X 300000

Aprofundarea studiului a relevat o varietate largă de leziuni degenerativ-distructive cu diferit grad de intensitate. Majoritatea miocitelor prezentau edem, vezicularea și vacuolizarea citoplasmei, aveau nucleeele dimensional micșorate, unele din ele chiar cu membrana nucleară lezată. O parte din miocite erau, practic, lipsite de organite, cu citoplasma electronodensă și rețeaua fibrilară redusă. Printre miocitele afectate se depistau fibroblaști funcțional activi cu un conținut majorat de secret colagenic, ceea ce indică la un proces de mioscleroză. La unele miocite, deși aveau organitele, în fond, păstrate, mitocondriile erau dimensional micșorate, având cristele reduse. Pe alocuri linia „Z” dintre miocite era substituită cu membranele reticolului sarcoplasmatic. În unele sectoare miocitele prezentau o masă dezorganizată și dezorientată, cu miofilamentele, miofibrilele și microtubulii fragmentați, pe alocuri omogenizați. În vecinătate cu miocitele relativ normale se identificau celule musculare dimensional modificate și deformate. S-au depistat și miocite cu granule plasate periferic sau în vecinătate nemijlocită cu mitocondriile. Aceste semne caracterizează distrofia musculară, cu atât mai mult că o parte din ele aveau nucleeele gigante, deformate cu cromatina dezintegrată. Concomitent se identificau și miocite cu reticulele sarcoplasmice vacuolizate, conținând vacuole subsarcolemice mari și având membrana sarcoplasmatică parțial lezată (miopatia secundară).

Patobiologia ultrastructurală la nivel de colon aparent sănătos implică și inervația intramurală (*fig. 12*).



a



b

Figura 12. Fibre nervoase condensate (*a*) și delacerată (*b*) în spațiile intercelulare lărgite X 10000

În majoritatea secțiunilor electronomicroscopice s-au depistat modificări patologice în fibrele nervoase, deformarea patologică a sinapselor neuromusculare senzitive și motorii, pentru care era

caracteristic lărgirea conexiunilor neuromusculare, lipsa veziculelor sinaptice, lezarea membranei interne etc. Într-o serie de cazuri axonii erau deformați, condensați sau dilacerați, cu reducerea lor numerică. Pe alocuri se vizualiza dezorientarea spațială a axonilor cu formarea anselor de diferite forme, necaracteristice straturilor normale ale acestor structuri. O parte din axoni și fibrele nervoase, deși, aparent integri, aveau neurolema ondulată sau deformată, pe alocuri alterată și fragmentată, neurofilamentele fiind spațial dezorientate și dimielinizate. Schimbări patologice ultrastructurale sau decelat și în ganglionii intramurali, care implicau atât neuronii, cât și gliocitele. Leziunile ultrastructurale ale neuronilor vizau organitele, nucleul, axonii și dendriții. O parte din neuroni își pierdeau contactele fiziologice, aveau filamentele fragmentate, membrana lezată și organitele cu diferit grad de modificări degenerativ-distructive. S-a constatat că în ganglionii cu un număr redus de neuroni (<50%), cei prezenți aveau modificări distrofice.

Astfel, biopsia intraoperatorie a colonului la nivel aparent sănătos (nivelul V) oferă o amplă și obiectivă informație, care demonstrează că colostaza cronică induce modificări patologice ultrastructurale, practic, pe întregul traseu colonic, care pot compromite rezultatele imediat postoperatorii. Din acest motiv este foarte important ca selectarea momentului optim pentru intervenția chirurgicală și aprecierea nivelului rezecției de colon să fie abordate cu mai multă precauție. Rezultatele obținute indică la necesitatea reabilitării funcționale postoperatorii după un program bine gândit, care s-ar realiza într-o perioadă de timp nu mai mică de 2-4 ani. Totodată, examinările electronomicroscopice scot în evidență patmorfologia și patfiziologia evoluției megadolicocolonului secundar, care, indiferent de geneza cauzală primară a colostazei cronice, se asociază la sigur. Din cele relatate rezultă importanța asigurării tratamentului precoce etiopatogenic, adaptat în toate cazurile de colostază cronică, pentru a evita lezarea secundară a colonului anatomic și funcțional primar sănătos, care, din cauza ineficienței diagnostic-curative și evoluției cronice a bolii, devine ulterior ținta acțiunilor degenerativ-distructive ale factorilor infecțioși, toxici și mecanici endogeni.

Concluzii

1. Sindromul de colostază cronică, indiferent de geneza sa cauzală, condiționează modificări morfopatologice grave de colon în structurile supraadiacente zonei primar afectate, care, atingând proporții majore, determină dezvoltarea megadolicocolonului toxic.
2. Examenul electronomicroscopic al specimenelor prelevate din peretele colonic la nivelul segmentului vizual intact relevă modificări ultrastructurale cu diferit grad degenerativ-distructiv în toate formațiunile anatomiche, valoarea informativă a cărora elucidează mecanismele dezvoltării megadolicocolonului toxic secundar.
3. Datele obținute obiectiv argumentează importanța înlăturării precoce a patologiei ce condiționează SCC și necesitatea recuperării funcționale programate de durată a copiilor operați.

Bibliografie selectivă

1. Haward E.R., Garrett J.G., *Electron microscopy of myenteric nerves in Hirschsprung's disease and in normal bowel*. Gut (1970) 11: 1007-1014.
2. Leffler A., Wedel Th., Busch L., *Congenital colonic hypoganglionosis in murine trisomy 16 – an animal model for Down's syndrome*. Eur J Pediatr Surg 9 (1999) 381-388.
3. P.Puri, *Variant Hirschsprung's disease* // Journal of Pediatric Surgery, vol. 32, 1997> 149-157.
4. Scharli A.F., *Further experiences with innervation disorders*. Pediatr Surg Int (1998) 13: 463.
5. Wedel Th., Holschneider A.M., Krammer H.-J., *Ultrastructural features of nerve fascicles and basal lamina abnormalities in Hirschsprung's disease*. Eur J Pediatr Surg 9 (1999) 75-82.
6. Wiedenmann B., Riedel C., John M. et al., *Qualitative and quantitative analysis of synapses in Hirschsprung's disease*. Pediatr Surg Int (1998) 13: 468-473.

Rezumat

Prin metoda electrono-microscopică a fost cercetat un material din diferite secțiuni ale colonului, inclusiv din porțiunile vizual sănătoase, obținute în timpul intervenției operative la 55 de pacienți cu SCC. Prelucrarea statistică a materialului obținut a demonstrat că la nivelul secțiunilor colonului vizual sănătoase în $93,5 \pm 4,2\%$ cazuri s-au înregistrat leziuni ultrastructurale, care ating formațiunile intracelulare ale țesuturilor straturilor mucoși și muscular, indiferent de factorul etiologic al maladiei. Afecțiunile depistate explică mecanismul megadolicolonului toxic secundar și argumentează obiectiv necesitatea înlăturării precoce a cauzei SCC și inevitabilitatea perioadei îndelungate de reabilitare funcțională în perioada postoperațională.

Summary

The electron microscopic method investigated a material from various sections of colon, including from visually healthy sites received during operative intervention at 55 patients with chronic constipation. The statistical processing of the received material has shown, that at the level of visually healthy sections of the colon in $93,5 \pm 4,2\%$ of cases ultra structural lesions, which touch intracellular formations of mucous and muscle tissues, indifferently from the etiological factor of the disease. The revealed damages explain the mechanism of secondary toxic megacolon and objectively motivate the necessity of early elimination of the reason of chronic constipation and the inevitability of the long period of functional rehabilitation in post-operational period.

DEFINIREA INTERVALULUI OPTIM ÎNTRE REVACCINĂRI CU VACCINUL DIFTERO-TETANIC

Victoria Bucov, dr. h. în medicină, Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă

La momentul actual cea mai efectivă măsură de prevenție a unor maladii transmisibile, cum ar fi poliomielita, rujeola, difteria, tetanos etc., este vaccinarea populației, realizată în mod sistematic după scheme speciale. La elaborarea calendarului de vaccinări o problemă prioritară este determinarea numărului de administrări ale vaccinului respectiv și a intervalului rezonabil între revaccinări, luând în calcul considerentele de eficiență și inofensivitate ale imunizărilor [1,4,6]. După opinia mai multor autori, definirea intervalului optim între revaccinări cu vaccinul diftero-tetanic trebuie să se bazeze pe analiza modificării titrurilor de antitoxină specifică în perioada postvaccinală [1-3,5].

În lucrarea realizată de S.Gottlieb ș.a. [5] este descrisă metoda matematică de evaluare a modificării titrului de antitoxină difterică (AD) și tetanică (AT), elaborată pe un eșantion de numai 100 de cercetări personale și în baza analizei datelor din literatura de specialitate la intervale de timp până la 2 ani după o singură revaccinare. Dezavantajul acestui procedeu constă în aceea că formulele propuse de autori sunt complicate, prevăd cercetarea titrului de antitoxină până la revaccinare de două ori, sunt elaborate în baza eșantionului de persoane care au numai o singură revaccinare și cu antecedentele vaccinale neidentificate. Evaluarea modelului respectiv la diferite intervale după revaccinare până la 5 ani a demonstrat eficiența lui la un nivel de numai 80%, adică este un procedeu laborios, durabil și puțin efektiv.

Scopul prezentei lucrări este examinarea evoluției titrului de antitoxină difterică și tetanică la persoanele cu diferite antecedente vaccinale.

Materiale și metode. În vederea aprecierii dinamicii titrului de antitoxină au fost analizate rezultatele examinărilor AD și AT la copiii care au primit 1, 2 și 3 revaccinări la intervalele după revaccinare de 1, 2, 3, 4 și 5 ani, în total 39583 de subiecți (*tab. 1*). Nivelul de antitoxină difterică și tetanică a fost examinat prin montarea reacției de hemaghtinare pasivă după metoda clasică cu utilizarea preparatelor diagnostice comerciale. Evaluarea dinamicii titrului s-a efectuat prin metode

statistice, inclusiv analiza regresională, calcularea timpului de reducere, aproximarea prin diferite ecuații și curbe evolutive [7,8].

Tabelul 1

Date referitor la volumul eșantionului analizat în vederea evaluării dinamicii antitoxinei difterice și tetanice

| Nr. revaccinărilor | Intervalul după ultima revaccinare, ani | | | | | În total |
|--------------------|---|-------|-------|-------|-------|----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| 1 | 4 577 | 4 100 | 948 | 2 164 | 1 163 | 15 952 |
| 2 | 6 538 | 3 536 | 2 888 | 2 114 | 2 048 | 17 118 |
| 3 | 3 589 | 1 079 | 1 077 | 469 | 299 | 6 513 |
| În total | 14 704 | 8 715 | 7 913 | 4 747 | 3 504 | 39 583 |

Rezultate și discuții. Din analiza ecuațiilor de regresie ($y=a+bx$), coeficienților de regresie (b) în grupe cu peisajul variat al vaccinărilor precedente și în diferite perioade se observă o legitate generală: indicele “b” este mai mare pentru titruri antitoxinei difterice, față de titrul antitoxinei, ceea ce evidențiază reducerea mai rapidă în timp a AD comparativ cu AT (tab. 2).

Tabelul 2

Ecuații de regresie a nivelului de AD și AT în funcție de timp și de anamneza vaccinală

| Nr. revaccinărilor | Antitoxina tetanică | Antitoxina difterică |
|--------------------|---------------------|----------------------|
| 1 | $y=1,9900-0,2923x$ | $y=0,8689-0,3127x$ |
| 2 | $y=2,1976-0,3585x$ | $y=0,9402-0,4534x$ |
| 3 | $y=2,3001-0,2381x$ | $y=0,6069-0,4887x$ |

Notă: y – titru de antitoxină
x – interval de timp în ani

Diferența indicată se menține permanent pe parcursul perioadei analizate și nu depinde de utilizarea diferitelor preparate vaccinale și a schemelor de imunizare. Rezultatele obținute se confirmă prin datele literaturii de specialitate referitor la imunogenitatea mai înaltă a anatoxinei tetanice față de cea difterică [1-5].

Analiza coeficienților de regresie în funcție de numărul revaccinărilor precedente a arătat că acest număr nu influențează legitim valoarea “b” la titruri AT, care sunt aproape identice după prima și a treia revaccinare și mai mare după a doua, dar legitim condiționează majorarea treptată a titrului de AD de la prima la a treia revaccinare. Aceasta se explică prin eficiența mai puternică a componentului tetanic în preparate vaccinale asociate, administrarea repetată a vaccinului se realizează pe fondul imunității înalte și nu produce o creștere esențială a nivelului de anticorpi comparativ cu componentul antidifteric. La revaccinarea antidifterică datorită nivelului mai redus al imunității se produce mărirea importantă a titrului de AD cu o stabilizare posterioară a lui. De menționat că cu cât este mai mare numărul revaccinărilor precedente, cu atât este mai pronunțat efectul creșterii titrului inițial de AD.

Majorarea esențială a titrului AT se produce imediat după prima revaccinare, el se menține la un nivel înalt pe tot parcursul intervalului dintre revaccinări și administrarea repetată a anatoxinei nu produce creșterea lui vădită.

Așadar, luând în considerare rezultatele obținute, se poate conchide că definirea intervalului

dintre revaccinările sistematice cu vaccinuri diftero- tetanice trebuie să fie bazată pe evaluarea dinamicii titrului de AD, care se reduce mai rapid în timp comparativ cu cel de AT. Plus la aceasta, nivelul AT poate fi condiționat nu numai de vaccinări sistematice, dar și de administrarea anatoxinei în cadrul profilaxiei specifice a tetanosului în caz de traumă.

În legătură cu faptul că analiza statistică prin ecuația de regresie linară reflectă numai tendința generală a modificării unui eveniment studiat și permite a efectua numai caracteristica ei calitativă în funcție de timp, am apelat la alte metode de examinare în scopul evaluării cantitative a modificării titrului de AD. Evoluția titrului AD a fost apreciată prin aproximarea datelor obținute pe eșantionul analizat la diferite curbe și ecuații de dinamică [7,8]. Curba exponențială de aspect $\lg y = \lg a + x \lg b$, unde y – titru de AD; x – interval ; a și b - coeficienți a fost aproape identică cu dinamica de facto a titrului AD. Având calculați coeficienții “a” și “b”, se poate aprecia valoarea titrului de AD în funcție de timp la persoanele cu diferite antecedente vaccinale (1,2,3 revaccinări precedente).

Tempul de modificare a titrului AD a fost calculat prin formula:

$$\lg T = \lg \sqrt[n-1]{\frac{t_1}{t_n}};$$

T – tempul de modificare,
 n - intervalul ani
 t_1 - titru inițial
 t_n – titru peste un interval egal cu n .

Tabelul 3

Dinamica titrului de antitoxină difterică în funcție de antecedentele vaccinale

| Nr. revaccinărilor | Valoarea indicelui T comparativ cu primul an după revaccinare peste: | | | | În total |
|--------------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| | 2 ani | 3 ani | 4 ani | 5 ani | |
| 1 lg %±2m | -0,2136 61,1 | -0,1436 71,9 | -0,0999 79,4 | -0,0816 82,8 | -0,1522 70,5±0,7 |
| 2 lg %±2m | -0,2723 53,5 | -0,1909 65,9 | -0,1483 71,1 | -0,1056 78,3 | -0,1793 67,1±0,7 |
| 3 lg %±2m | -0,3561 44,0 | -0,1508 70,6 | -0,1990 63,1 | -0,1316 73,8 | -0,2094 63,1±1,2 |

În baza indicelui T se poate estima dinamica titrului de AD de valori diferite. Ca exemplu este prezentată evoluția titrului AD la persoanele cu 1,2 și 3 revaccinări precedente (tab.3).

De menționat că curbele dinamicii titrului de AD, calculate de noi prin metode simple și pe un eșantion reprezentativ, coincid, în linii generale, cu prezentarea grafică a ecuațiilor lui Gottlib et. al. [5].

Concluzii

1. La persoanele vaccinate cu diferite vaccinuri diftero-tetanice și după variate cheme titrul de antitoxină difterică se reduce în timp mai rapid, comparativ cu titrul de antitoxină tetanică.

2. Defnirea intervalului dintre revaccinări sistematice cu vaccinuri diftero- tetanice trebuie să se bazeze pe evaluarea dinamicii titrului de AD, care se reduce mai rapid în timp comparativ cu cel de AT.

3. Curba exponențială de aspect $\lg y = \lg a + x \lg b$, unde y – titru de AD; x – interval ; a și b - coeficienți reflectă dinamica de facto a titrului AD și poate fi folosită la determinarea intervalului optim dintre ravaccinări cu vaccinuri diftero-tetanice.

Bibliografie selectată

1. Bayas J.M., Vilella A., Bertran M.J., Vidal J., Batalla J., Asenjo M.A., Salleras L.L., *Immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary?* // Epidemiol Infect. 2001, Dec.; 127(3), p.451-460.
2. Chevart B., Burgess M., Zepp F., Mertsola J., Wolter J., Schuerman L., *Anti-diphtheria antibody seroprotection rates are similar 10 years after vaccination with dTpa or DTpa using a mathematical model* // Vaccine. 2004, Dec. 2;23(3), p.336-342.
3. Damasco P.V., Pimenta F.P., Filardy A.A., Brito S.M., Andrade A.F., Lopes GS, Hirata R Jr, Mattos-Guaraldi AL, *Prevalence of IgG diphtheria antitoxin in blood donors in Rio de Janeiro* // Epidemiol Infect. 2005 Oct.;133(5), p.911-914.
4. Danilova E., Shiryayev A., Skogen V., Kristoffersen E.K., Sjurgen H., *Short-term booster effect of diphtheria toxoid in initially long-term protected individuals* // Vaccine. 2005, Feb. 10;23(12), p.1446-1450.
5. Gottlieb S., Martin M., Mc Laughlin P. et. al., *Long-term immunity to diphtheria and tetanos: a mathematical model* // American J. Epidemiol, vol. 85, №2, 1967, p.207-219.
6. Sliusari L.I., Romanenko T.A., Besedina E.I., Radomskaia F.S., Erokhina E.V., Martynenko I.V., *The effect of the initial level of immunity on the efficacy of antidiphtheria inoculations in children and adults* // Lik Sprava, 1999, Oct.-Dec.; (7-8), p.118-122.
7. Сепетлиев Д., *Статистические методы в научных медицинских исследованиях*, М.- Медицина, 1968,-419 стр.
8. Урбах В.Ю., *Биометрические методы*, М.- Наука,1964, 415 стр.

Rezumat

Obiectivul prezentei lucrări rezidă în examinarea evoluției titrului de antitoxină difterică (AD) și tetanică (AT) la persoanele cu diferite antecedente vaccinale. În vederea aprecierii dinamicii titrului de antitoxină au fost analizate rezultatele examinărilor AD și AT la copiii care au primit 1-2 și 3 revaccinări la intervalele după revaccinare de 1,2,3,4 și 5 ani, în total 39 583 subiecți.

La persoanele vaccinate cu diferite vaccinuri diftero-tetanice și după variate cheme titrul de AD se reduce în timp mai rapid comparativ cu titrul de AT. Definirea intervalului dintre revaccinări sistematice cu vaccinuri diftero- tetanice trebuie să se bazeze pe evaluarea dinamicii titrului de AD, care se reduce mai rapid în timp comparativ cu cel de AT. Curba exponențială de aspect $\lg y = \lg a + x \lg b$, unde y – titru de AD; x – interval; a și b - coeficienți reflectă dinamica de facto a titrului AD și poate fi folosită la determinarea intervalului optim între revaccinări cu vaccinuri diftero-tetanice.

Summary

The objective of this work is to evaluate the titers dynamics of Diphtheria (DA) and Tetanus (TA) antitoxins at persons with different vaccination anamnesis. With the view of appreciation of the titers dynamics of antitoxins, there were analyzed the level of DA and TA at 39583 persons with 1,2 and 3 boosters doses of diphtheria-tetanus vaccines after 1,2,3,4 and 5 years after the last revaccination.

For all the analyzed groups is characteristic, that the titer of DA is reduced more quickly as compared with TA. The determination of the interval between booster doses of the diphtheria-tetanus vaccines needs to be based on the evaluation of AD titer dynamics, which is reduced more quickly as compared with TA. The exponential equation $\lg y = \lg a + x \lg b$, where y is the titer DA; x is the interval, a and b are coefficients, that reflects de facto the dynamics of DA titer and may be used for the determination of the optimal interval between revaccinations and diphtheria-tetanus vaccines.

PATOGENIA CANCERULUI OVARIAN: PROBLEME ȘI PARADOXE

Anatolie Cernîi, dr. h. în medicină, prof. univ., **Diana Osadcii**, **Alexandru Gudima**, dr. h. în medicină, **Tatiana Cernîi**, **Ghenadie Djuromschi**, **Sergiu Roșca**, dr. în medicină, **Eugen Goroșenco**, Institutul Oncologic din Moldova

În acest studiu s-a întreprins o tentativă de a aduce la un numitor comun datele proprii și cele din literatura de specialitate referitor la cancerul ovarian – boală cu o patogenie foarte obscură. Datele proprii au fost obținute prin cercetarea histopatologică a materialului postoperator al 226 de bolnave de cancer ovarian primar și metastatic. O parte de piese tisulare (22 de cazuri) au fost investigate electronomicroscopic și imunohistochimic (detectarea expresiei colagenului IV).

Termenul „cancer ovarian” este aplicat în cazurile de tumoră malignă cu originea din mezoteliul peritoneal modificat, care acoperă suprafața ovarului [1]. Tumorile epiteliale maligne reprezintă 90% din toate neoplaziile ovariene maligne și manifestă numeroase aspecte histologice asemănătoare, de regulă, celor caracteristice epiteliiilor din endocervix, endometru sau trompelor uterine, care au aceeași origine embriologică ca și epiteliul de la suprafața ovariană [2, 3]. În studiul nostru, din 226 tumori epiteliale maligne, 174 (77%) au fost carcinoame seroase, 34 (15%) – carcinoame mucinoase, 10 (4,5%) – carcinoame endometrioide și 8 (3,5%) – carcinoame mezonefroide.

Pe Glob, cancerul ovarian este cea mai frecventă cauză de deces printre tumorile ginecologice maligne, pentru că este decelat în stadiile avansate, când s-au produs deja dereglări grave în organismul femeii [4]. Mai puțin de 1/4 de cancere ovariene sunt diagnosticate în stadiul I, când rata vindecărilor constituie aproape 90%, ea fiind mai mică de 20% în cazurile de cancer ovarian avansat. În Republica Moldova, cancerul ovarian în ceea ce privește mortalitatea ocupă locul II (5,6 cazuri de deces la 100 000 populație feminină în 2004), fiind întrecut de cancerul cervixului uterin (11,0 cazuri de deces la 100 000 populație feminină în 2004). De menționat că numai în 2004 în republică au fost diagnosticate 18% de cancere ovariene în stadiul I. Mortalitatea provocată de cancerul ovarian nu s-a micșorat semnificativ de-a lungul anilor, din cauza obscurității particularităților biologice ale acestuia, care duc, la rândul lor, la absența unor markeri biologici specifici, care ar permite depistarea la timp a acestei afecțiuni ovariene [5,6].

Sunt insuficiente datele despre evenimentele moleculare și genetice, asociate cu inițierea, promoția și progresia, începând cu o neoplazie precoce și terminând cu un cancer ovarian avansat. Totuși este știut [7] că în cancerul ovarian se produce un număr mare de schimbări genetice, ce au drept rezultat atât activarea oncogenelor celulare, cât și pierderea controlului desfășurării ciclului celular de antioncogenele alterate. Însă numai unele gene schimbate pot deveni markeri diagnostici sau o țintă a terapiei acestui cancer [8, 9].

În privința stărilor precursorare cancerului ovarian există opinii controversate: a chisturilor incluzionale, formate prin invaginarea epiteliului de la suprafața ovarului [10], a tumorilor benigne [11] și chiar a tumorilor la limita malignității [12]. Unii cercetători [3, 13] au revizuit concepția privind originea cancerului din epiteliul de acoperire a ovarului și au lansat o ipoteză alternativă, conform căreia cancerul ovarian se dezvoltă din structurile secundare (reziduale) ale sistemului Müllerian. H. Salazar și colab. (1996) [14] au fost printre primii care au analizat detaliat particularitățile histologice ale ovarelor extirpate cu scop preventiv la femeile sănătoase cu risc ereditar sporit de apariție a cancerului ovarian. În plus, la numărul sporit de chisturi incluzionale, ei au observat multe alte schimbări în ovarele studiate după ooforectomia profilactică: pseudostratificarea și papilomatoza epiteliului de acoperire, invaginări adânci ale acestuia în corticală și alterări în stroma ovariană.

Noi am cercetat particularitățile histologice ale ovarului controlateral cu cel afectat de cancer și am constatat devieri patologice în 44 (52,6%) din 76 de ovare examinate (*tab. 1*).

Schimbări histologice în ovarul controlateral celui afectat de carcinom seros

| <i>Schimbări histologice</i> | <i>Nr. de paciente</i> |
|------------------------------|------------------------|
| Chist folicular | 27 |
| Hiperplazie stromală | 6 |
| Chist paraovarian | 4 |
| Chist incluzional | 3 |
| Chist dermoid | 2 |
| Endometrioză | 1 |
| Tumora Brenner | 1 |

Cele mai frecvente schimbări în ovarul controlateral cu cel afectat de cancer sunt manifestate prin chisturi foliculare, hiperplazie stromală, chisturi paraovariene și incluzionale, ambele tipuri fiind acoperite la suprafața internă cu epiteliu identic cu cel de la suprafața ovarului. Chisturile foliculare ar putea menține o hiperestrogenimie cu schimbări proliferative în organele-țintă, inclusiv în ovar, iar chisturile epiteliale și hiperplazia stromală, ținând cont, de asemenea, de datele lui H.Salazar, pot fi considerate drept substrat precoce pentru un posibil cancer ovarian.

Conform ipotezei ovulației neîntrerupte (fără de sarcini și perioade de lactație), propuse în 1971 de M. F. Fathalla [15], multiple rupturi postovulatorii și reparările care urmează duc la apariția mutațiilor în epiteliul de la suprafața ovarului. Datele epidemiologice confirmă predispunerea la un cancer ovarian a femeilor cu un număr mare de cicluri menstruale în timpul vieții [16]. Contraceptivele orale, gestația și lactația protejază femeia de un eventual cancer ovarian prin reducerea numărului total de ovulații și prin existența perioadelor anovulatorii, când numeroase celule epiteliale de la suprafața ovarului se află în apoptoză – fenomen de eliminare a celulelor cu defecte genetice dobândite [17, 18].

Epiteliul normal al suprafeței ovariene nu conține markeri tisulari specifici, ale căror schimbări se au în evidență un început de dezvoltare a cancerului [19]. În cadrul oncogenezei ovariene, epiteliul suprafeței ovariene cu o morfologie simplă (*fig. 1, 2*) se transformă într-un epiteliu mai diferențiat cu o structură complexă, caracteristică pentru epiteliiile derivate din ductul Müller. Oncogeneza ovariană are, astfel, un început paradoxal, deoarece nu se încadrează în legitățile debutului cancerului din alte organe, în care epiteliiile neoplazice sunt mai puțin diferențiate decât epiteliiile normale.

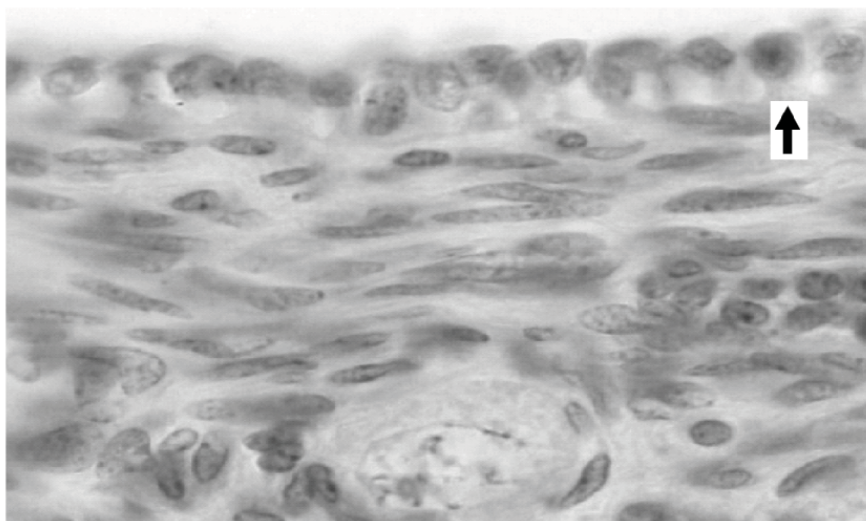


Figura 1. Structura histologică a suprafeței ovariene. Este indicat (→) epiteliul unistratificat cubic. Colorație cu hematoxilină și eozină x700

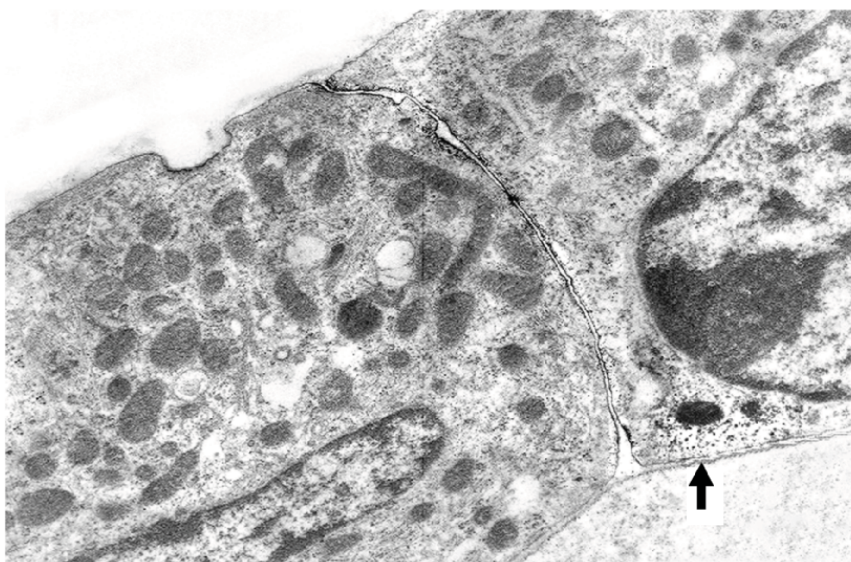


Figura 2. Celulele epitelului de la suprafața ovariană nu formează joncțiuni intercelulare specializate. Este indicată (→) membrana bazală. Electronografie x10000

Această diferențiere ieșită din comun a epitelului suprafeței ovariene este asociată cu expresia E-cadherinei, care nu este prezentă în epitelul ovarian normal [20]. De menționat că E-cadherina este o moleculă de adeziune intercelulară, un inductor și un marker al diferențierii epiteliale, posibil un supresor al oncogenezei, deoarece în toate carcinoamele, cu excepția celor ovariene, expresia E-cadherinei este defectă și deseori stopată. Conform datelor lui N. Auersperg și colab. (1999), markerul diferențierii E-cadherina apare în leziunile preneoplazice și indică schimbările precoce în oncogeneza ovariană. Diminuarea considerabilă a adeziunii intercelulare este una din condițiile declanșatoare ale procesului metastatic, numai nu pentru cancerul ovarian. Printr-o evoluție paradoxală, deocamdată neînțeleasă, cancerul ovarian avansat și metastazele lui abdominale continuă să expreseze E-cadherina și alte molecule de adeziune intercelulară [22].

Studiul nostru histopatologic, care include 114 cazuri de metastaze omentale ale cancerului ovarian, demonstrează că metastaze mici, cu dimensiunile până la 0,5 cm, reprezintă grupări celulare compacte, înconjurate de țesut adipos omental. Unele din acestea sunt diferențiate, conțin structuri glandulare și papilare, sunt înconjurate de stromă fibroasă, rareori decelându-se formarea corpusculilor psamomatoși. În metastazele omentare mari (cu dimensiunile de la 1 cm până la 15 cm și mai mult) parenchimul este diferențiat în structuri glandulare și/sau papilare, reflectându-se, în majoritatea cazurilor, structura tumorii primare. Trebuie de remarcat faptul că în cancerul ovarian primar relația parenchim-stromă este de aproximativ 3:1, iar în metastazele omentale – de aproximativ 2:3. Menționăm că până în prezent rămâne neabordată problema inducerii stromei de celulele ovariene canceroase, rămânând problema sursei stromei fibroase-fibroblastice în omentul constituit din adipocite, vase sangvine și limfatice, precum și din mezoteliul de la suprafață.

Din datele noastre electronomicroscopice rezultă că metastazele omentale mici sunt alcătuite din celule diferențiate, care aderă una la alta, formând joncțiuni specializate de tipul desmosomilor, zonelor aderente (ariile în care se află E-cadherina) și zonelor ocludente. Celulele neoplazice se grupează în formațiuni sferice cu „muguri” la exterior – aglomerări din câteva celule cu microvili, iar în unele cazuri cu cili, la suprafața liberă (fig. 6).

Prezența celulelor ciliate, constatate de noi, a celor mai diferențiate celule în derivatele ductului Müllerian este o altă ciudățenie a cancerului ovarian avansat, deoarece în adenocarcinoamele originare din epitelium ciliat este stopată diferențierea terminală – formarea cililor [23]. Cilii au fost depistați numai în metastazele cancerului ovarian, în tumorile primare investigate fiind absenți. În fine, un nou paradox al cancerului ovarian este absența frecventă a membranei bazale subepiteliale (*fig. 3, 4, 5*), confirmată de noi prin cercetări electronomicroscopice și imunohistochimice.

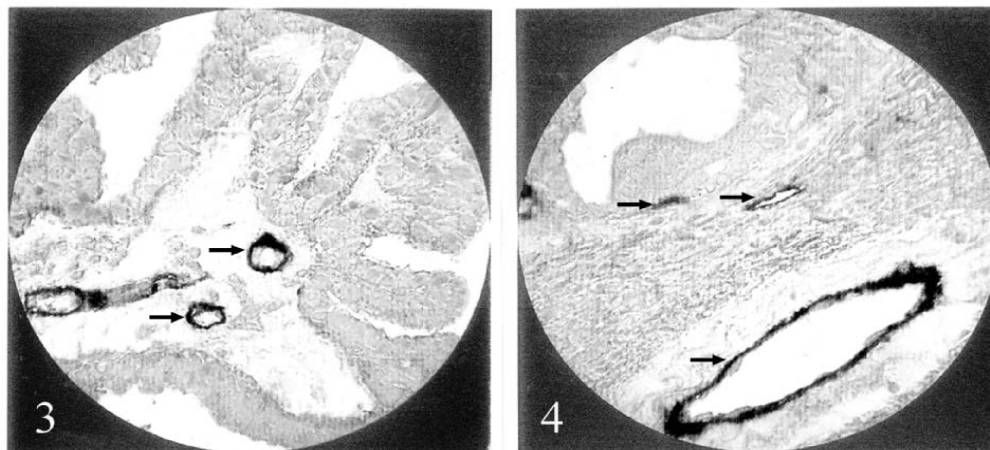


Figura 3 și 4. Evidențierea imunohistochimică a collagenului IV din membranele bazale în carcinomul seros ovarian. Este indicată prezența collagenului IV în vasele sangvine și prezența acestuia numai în unele arii sub epitelium neoplazic x320

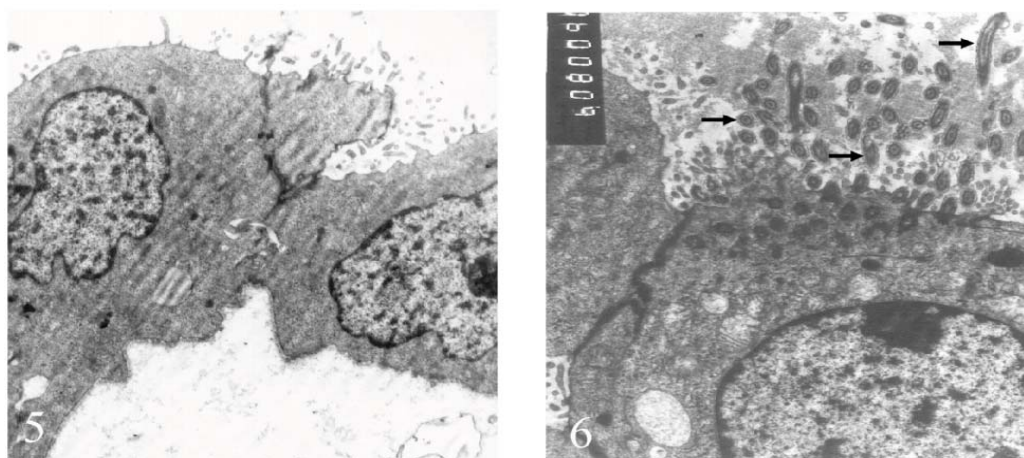


Figura 5. Absența aproape totală a membranei bazale sub epitelium neoplazic al carcinomului ovarian seros. Electronogramă x4800

Figura 6. Cilii (→) la suprafața celulei epiteliale din implantul metastatic în oment. Electronograma x5000

Trebuie făcută o remarcă: nu există epitelii normale și structuri epiteliale neoplazice fără de membrana bazală. Cert este faptul că în carcinoamele de diferită localizare membrana bazală subepitelială, deși e prezentă, poate avea rupturi, prin care celulele neoplazice se propagă în stroma conjunctivă, formând imediat o nouă membrană bazală. În cancerul ovarian și metastazele lui membrana bazală subepitelială deseori la distanță mare lipsește, fiind prezentă în permanență numai sub endoteliul vaselor sangvine din stromă (*fig. 3, 4*). Aceste date sunt, de fapt, o lămurire a tendinței de formare a membranei bazale defectate și a diferențierii celulare sporite în cancerul ovarian. Pe de o parte, absența în numeroase arii a membranei bazale facilitează ruperea mai ușoară de la substratul stromal a celulelor canceroase, iar, pe de altă parte, prezența moleculelor de adeziune (a cadherinelor) și a joncțiunilor intercelulare specializate permite a forma

mici grupe celulare, mai rezistente ca celulele solitare la acțiunea mediului, de asemenea a crea prin polarizare microvili și cili apicali, ceea ce este posibil numai în colectivele celulare, dar nu și în celulele izolate. De altfel, prezența cililor poate fi un factor care facilitează propagarea grupelor de celule neoplazice în lichidul ascitic.

Din datele expuse în acest studiu se poate concluziona că în cancerul ovarian cu o patogenie ieșită din comun poate fi aplicat un tratament neordinar.

Bibliografie selectivă

1. Fox H., *Pathology of early malignant change in the ovary* // Int. J. Gynecol. Pathol., 1993, 12, p. 153-155.
2. Ozols R.F., Schwartz P.E., Eifel P.J., *Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma*, în: "De Vita V.T. et al., editor. Cancer Principles and Practice of Oncology", Philadelphia, New York, Lippincott, Raven, 1997, p. 1502-1534.
3. Dubeau L., *The cell of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor have no clothes?* // Gynecol. Oncol., 72, 1999, p. 434-442.
4. Society, American Cancer, *Cancer facts and figures*, Atlanta G. A., American Cancer Society, Inc., 2003.
5. Bast R.C., Jr. *Status of tumor markers in ovarian cancer screening J.* // Clin. Oncol., 2003, 21, p. 200-205.
6. Ozols R.F., Daly M.B., Klein-Szanto A. et al., *Specific Keynote: chemoprevention of ovarian cancer: the journey begins* // Gynecol. Oncol., 2003, 88, S 59-66, discussion S 67-70.
7. Berchuck A., Kohler M.F., Bast R.C., Jr. *Molecular genetic features of ovarian cancer*. Prog. Clin. Biol. Res., 1966, 394, p. 269-284.
8. Aunoble B., Sanches R., Didier E., Bignon Y.J., *Major oncogenes and tumor suppressor genes involved in epithelial ovarian cancer (review)*. Int. J. Oncol., 2000, 16, p. 567-576.
9. Havrilesky L.J., Berchuck A., *Molecular alterations in sporadic ovarian cancer*, În: "Rubin S.C. and Sutton G.P., editor. Ovarian Cancer", Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins; 2001, p. 22-42.
10. Aoki Y., Awada N., Tanaka K., *Early form of ovarian cancer originating in inclusion cysts. A case report* // J. Reprod. Med., 45, 2000, p. 159-161.
11. Powell D.E., Puls L., Van Nagell J. // Jr. *Current concepts in epithelial ovarian tumors; does benign to malignant transformation occur?* Human Pathol. 23, 1992, p. 846-847.
12. Puls L.E., Powell D.E., DePriest P.D. et al., *Transition from benign to malignant epithelium in mucinous and serous ovarian cystadenocarcinoma* // Gynecol. Oncol., 47, 1992, p. 53-57.
13. Scully R.E., *Pathology of ovarian cancer precursors* // J. Cell. Biochem. Suppl., 1995, 23, p. 208-218.
14. Salazar H., Godwin A.K., Daly M.B. et al., *Microscopic benign and invasive malignant neoplasms and a cancer-prone phenotype in prophylactic oophorectomies* // J. Natl. Cancer Inst. 1996, 88, p. 1810-1820.
15. Fathalla M.F., *Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia?* // Lancet, 2, 1971, p. 163.
16. Riman T., Persson I., Nilsson S., *Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer. Review of epidemiological evidence*. Clin. Endocrinol. (Oxf.), 49, 1998, p.695-707.
17. Whittemore A.S., Haris R., Hnire J., *Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case – control studies*. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Colaborative Ovarian Cancer Group. Am. J. Epidemiol., 136, 1992, p. 1212-1220.
18. Rodrigues G.C., Walmer D.K., Cline M., Krigman H. Et al., *Effect of progestin on the ovarian epithelium of macaques: cancer prevention through apoptosis?* // J. Soc. Gynecol. Investig., 5, 1998, p. 271-276.
19. Auersperg N., Wong A.S., Choi K.C. et al., *Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology and pathology* // Endocr. Rev., 22, 2001, p. 255-288.

20. Auersperg N., Ota T., Mitchell G.W., *Early events in ovarian epithelial carcinogenesis: progress and problems in experimental approaches* // Int. J. Gynecol. Cancer, 12, 2002, p. 691-703.
21. Auersperg N., Pan J., Grove B.D. et al., *E-cadherin induces mesenchymal to epithelial transition in human ovarian surface epithelium* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 1999, p. 6249-6254.
22. Sundfeldt K., *Cell-cell adhesion in normal ovary and ovarian tumors of epithelial origin: an exception to the rule* // Mol. Cell Endocrinol., 202, 2003, p.89-96.
23. Черный А.П., *Изменение структур клеточной поверхности и организации эпителиальной ткани в процессе развития рака шейки матки*. Дисс. доктора мед. наук, Москва-Кишинэу, 1985.

Rezumat

Investigațiile materialului postoperator de la 226 pacienți și datele din literatura de specialitate confirmă că în cadrul oncogenezei ovariene epiteliul de la suprafața ovariană cu o structură simplă se transformă în structuri histologice diferențiate și complexe. Acest fenomen este în controversă cu transformarea neoplasică și apariția altor tumori epiteliale maligne, care sunt mult mai puțin diferențiate decât epiteliul de origine.

Summary

Our data on 226 patients and previous studies indicate, that during ovarian oncogenesis, morphologically simple surface epithelium is transformed into highly differentiated and complex histological structures. This phenomenon is opposite to majority of other epithelial malignant tumors, that during neoplastic transformation becomes less differentiated than the origin epithelium.

ROLUL EXAMENULUI CLINIC ȘI PARACLINIC ÎN DIAGNOSTICUL ȘI PLANIFICAREA TRATAMENTULUI CARCINOMULUI IN SITU MAMAR

Simona Chiaburu, dr. în medicină¹, **Vasile Jovmir**, dr. h. în medicină¹, **Natalia Rotaru**, dr. în medicină², Institutul Oncologic din R.Moldova¹, USMF „N. Testemițanu”²

Termenul carcinomul in situ (CIS, carcinomul neinfiltrativ, carcinomul neinvaziv) se folosește pentru a defini proliferarea celulelor epiteliale maligne în sistemul ductal-lobular fără depășirea membranei bazale și fără invazie în țesutul conjunctiv. Conform datelor unor autori, frecvența carcinomului in situ constituie 5-40% din totalitatea cancerilor glandei mamare primar depistate (12,13,14,20). În Moldova frecvența CIS alcătuiește 2- 2,2% .

În anul 1898 a fost publicată o lucrare documentală despre cancerul neinvaziv, iar în 1908 A.Cornil a descris asemănarea celulelor cancerului invaziv cu celulele canceroase delimitate de epiteliul ductal. G.Cheatle și M.Cutler printre primii au propus ca CIS să fie considerată o formă de cancer, reprezentată de un complex de celule maligne, delimitate de epiteliul, neincluzând în proces membrana bazală. CIS face parte din formele precoce de cancer. Conform clasificării internaționale după sistema TNM (2003, ediția 6 UICC), CIS se atribuie la stadiul 0, iar tumora primară este considerată T_{is}. Cancerul in situ este diagnosticat numai morfologic din cauza dimensiunilor micoscopice ale tumorii. În realitate manifestarea clinică a CIS poate atinge de la 5-10cm, chiar și mai mult, neavând la examenul morfologic semne de invazie (3,12,14,20). Din aceste considerente mulți autori au propus ca CIS să fie divizate în două grupe: clinică (tumoare palpabilă) și subclinică (depistată numai la examenul mamografic) (1,16,19,20). Există două tipuri de CIS: ductal (DCIS), ce se dezvoltă din epiteliul ductal și lobular (LCIS), ce se dezvoltă din epiteliul lobular. Cel mai frecvent este depistat carcinomul ductal in situ (DCIS).

Datele din literatura de specialitate (5,12,16,19,15) demonstrează că eficacitatea tratamentului bolnavilor cu cancer al glandei mamare depinde preponderent de stadiul bolii. Prin urmare, ar fi ideal

de efectuat diagnosticarea precoce la nivel de carcinom in situ, mai ales prin metode paraclinice de investigare.

Diagnosticul clinic și cel morfologic ale carcinomului in situ se efectuează dificil, dar în ultimii ani, datorită screeningului mamografic, IRM, USG, a crescut frecvența depistării carcinomului in situ prin stabilirea unor criterii de diagnostic. În prezent unele probleme legate cu carcinomul neinvaziv nu sunt clare: diagnosticul clinic și paraclinic, există divergențe și în privința metodei de tratament, alegerea tipului de tratament chirurgical (operații conservatoare de organ sau radicale), este sau nu necesară radioterapia, chimioterapia sau hormonoterapia.

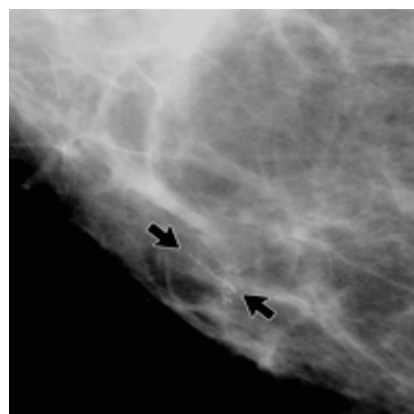
Simptomele clinice: clinic CIS, în majoritatea cazurilor, decurge asimptomatic, fiind deseori detectat prin examenul mamografic. Însă există cazuri în care CIS se manifestă prin anumite simptome clinice: tumoră palpabilă fără implicarea pielii și a țesuturilor adiacente, eliminări seroase, sangvinolente sau sero-sangvinolente din mamelon, maladia Paget.

Actualmente, deseori CIS, neavând nici un simptom clinic, este diagnosticat prin screeningul mamografic. Screeningul prin această tehnică determină reducerea mortalității prin cancer mamar cu 20-35%(9).

Evaluarea mamografică în caz de CIS al glandei mamare: microcalcinatele sunt cea mai frecventă caracteristică mamografică a CIS mamar (fig. 1). Microcalcinatele au caracter malign în aproximativ 35% din cazuri.



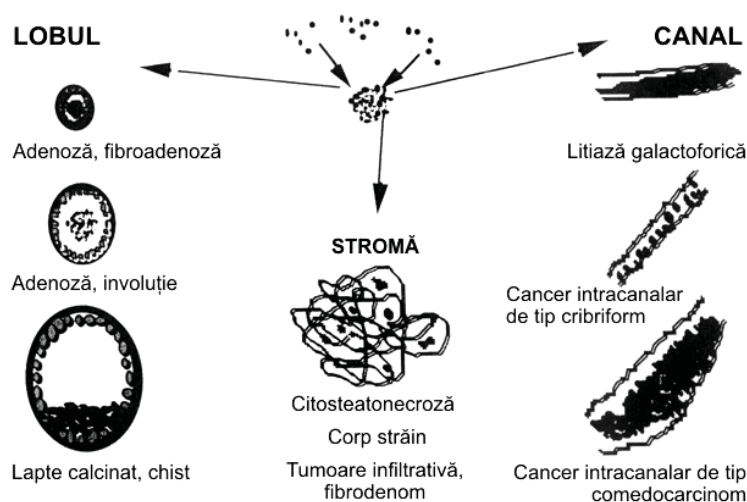
Carcinom ductal in situ, calcinatele sunt marcate prin săgeată- săgeată.



Carcinom ductal in situ la pacienta de 47 de ani, calcinatele sunt indicate prin săgeți

Figura 1. Tabloul mamografic al carcinomului in situ

Conform lui Lanyi, locul, unde se formează calcifierea, determină forma sa teoria scoicii (des. 1).



Desenul 1. Teoria scoicii (Lanyi). Forma microcalcinatelelor depinde de locul apariției (lobulare sau ductale)

Microcalcifierile reprezintă cel mai frecvent simptom radiologic în caz de DCIS. Până la 84 % din paciente cu DCIS prezintă microcalcifieri la mamografie, în 10 % se determină numai formațiuni și în 6% decurge absolut asimptomatic. Foarte dificil se diagnostichează LCIS (carcinom lobular in situ), deoarece microcalcifierile se întâlnesc cu mult mai rar decât la DCIS.

Focarele de microcalcifieri în caz de DCIS sunt diferențiate de calcinatele prezente la tumori benigne prin densitate, mărime, formă, cantitate și răspândire (fig. 2). Un semn veridic al malignității este prezența a 15 calcinate pe 1 cm². Mamografia trebuie efectuată pentru a aprecia și mărimea tumorii, care în caz de carcinom in situ poate atinge dimensiuni până la 5-10 cm și este extrem de importantă în procesul luării deciziilor în tratamentul chirurgical. Din păcate microcalcifierile la mamografie deseori subvaluează dimensiunile tumorii, în particular în cazurile pacientelor cu DCIS bine diferențiate în care arii tumorale substanțiale pot să nu conțină microcalcifieri. Concordanța aprecierilor dimensionale se poate ameliora prin utilizarea mamografiilor de magnificare la care subaprecierea tumorilor ca dimensiuni este cu mult mai mică.

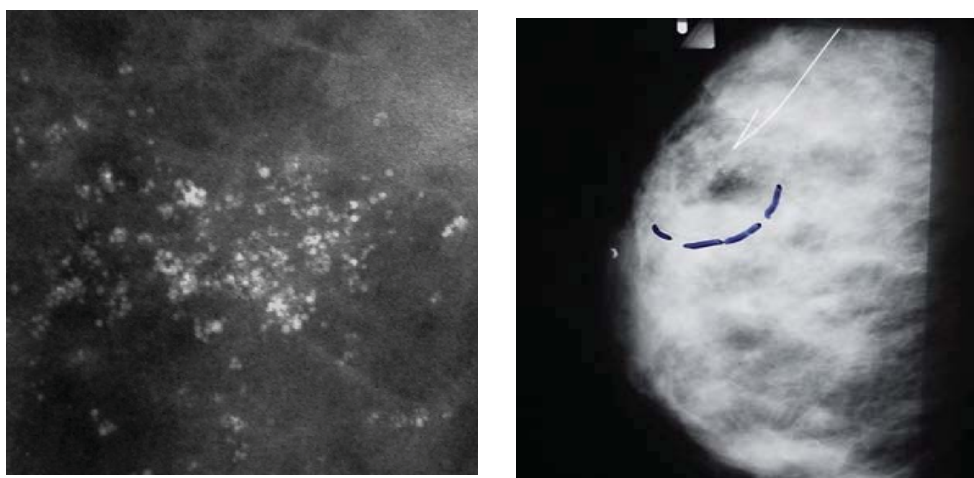


Figura 2. Mărirea geometrică duce la creșterea rezoluției, permițând, astfel, analiza microcalcinateilor

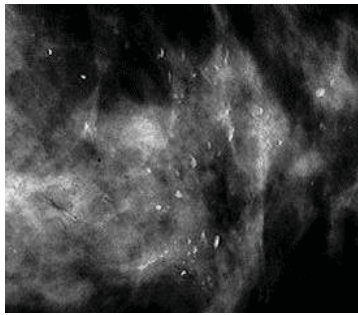
Aspectul microcalcifierilor evidențiate mamografic este sugestiv pentru caracteristicile histopatologice ale dcis (subtipul tumorii, topografia, extensia). această teorie se bazează pe clasificarea lui Le Gal [8, 10]. descrisă de Le Gal în 1984, ea conține 5 tipuri morfologice de microcalcifieri de valoare predictivă de malignitate în creștere (tab. 1, fig. 3). această clasificare poate indica dacă este necesar sau nu tratamentul chirurgical

Tabelul 1

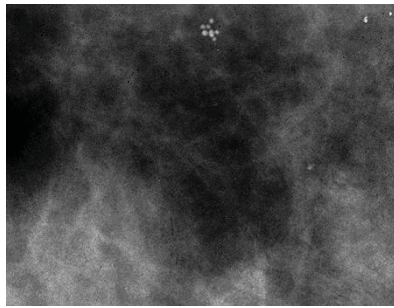
Clasificarea microcalcinateilor(Le Gal, 1984)

| | | | | |
|---|---|---|--|-----------------------------------|
| | | | | |
| Tipul I În ceașcă de ceai 0% cancer | Tipul II Punctiforme 20% cancer | Tipul III Pulverulente 39% cancer | Tipul IV Punctiforme iregulate 59% | Tipul V Vermiculare 96% |

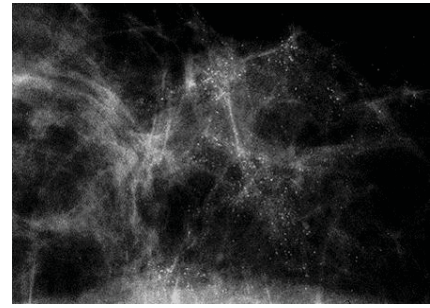
Această clasificare permite a distinge trei grupe mari: tipul 1,2- microcalcifieri benigne; tipul 3- microcalcifieri nedefinite; tipul 4,5- microcalcifieri maligne.



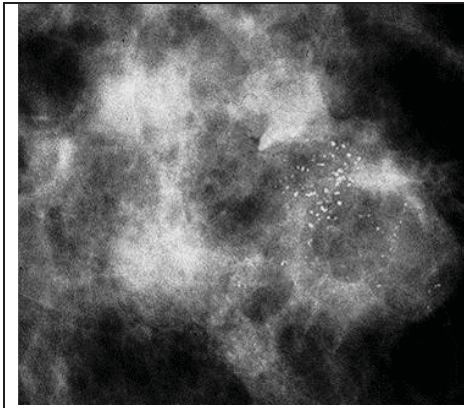
Calcifieri benigne, tipul I – în formă de ceașcă de ceai



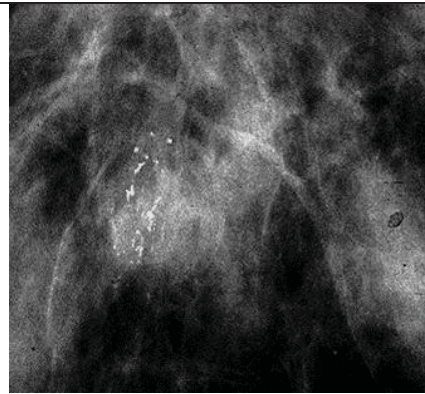
Calcifieri tipul II, punctiforme



Calcifieri tipul III, pulverulente



Calcifieri tipul IV, punctiforme iregulate



Calcifieri tipul V, vermiculare

Figura 3. Aspectul mamografic al microcalcinatelelor

Într-o serie de studii s-a încercat a dezvălui corelația dintre tipul histologic și aspectul calcifierilor, să li se atribuie o valoare predictivă. Calcifierile vermiculare de tipul V sunt mult mai frecvent asociate cu comedocarcinomul, în timp ce calcifierile punctiforme sunt, mai curând, în raport cu formele necomedocarcinomatose. Specificitatea acestor semne totuși nu este suficientă pentru a asigura o fiabilitate diagnostică, care ar modifica priza în sarcina terapeutică.

În linii generale, există o bună corelație între extinderea microcalcifierelor și extinderea comedocarcinomului, care, contrar carcinomului canalar in situ de tip cribriform ori papilar, pot fi mult mai extinși decât calcifierile, ce servesc ca un element diagnostic.

O altă clasificare a fost recent propusă de către American College of Radology (ACR) (tab. 2):

Tabelul 2

Clasificarea ACR

| | |
|-------|----------------------------------|
| ACR 1 | Mamografie normală |
| ACR 2 | Simptome tipic benigne |
| ACR 3 | Simptome probabil benigne |
| ACR 4 | Simptome suspecte la malignitate |
| ACR 5 | Simptome tipic maligne |

Această clasificare permite a stabili tactica de mai departe în funcție de imaginile obținute. Tipurile ACR1 și 2 necesită o supraveghere simplă, tipul ACR 3 o supraveghere minuțioasă frecventă. Pentru tipurile ACR 4 și 5 este necesar de efectuat analiza histologică pentru a determina carcinomul invaziv sau in situ.

Mai mulți autori [10,11] încearcă să stabilească o corelație între tipul microcalcinatelelor și tipul histologic al tumorii:

- 71% microcalcinate de tipurile 4 și 5 corespund cu comedocarcinomul.
- Microcalcinatele fine, granulare, organizate în cuiburi, se constată în leziuni de tip micropapilar și cribriform (cu grad nuclear scăzut și cu absența necrozei).

În fine, este obligatorie efectuarea mamografiei bilaterale, deoarece 10-20% din pacientele cu CDIS pot avea un proces bilateral [3, 13,21].

În caz de LCIS microcalcifieri, de obicei, nu se determină, iar dacă sunt, atunci în 60 % cazuri microcalcinatele apar nu în regiunea tumorii, dar în țesuturile din jur. Uneori structura calcinatelor și răspândirea lor se pot asemăna cu un proces benign. De aceea diagnosticul LCIS este dificil.

Galactografie: se recomandă de efectuat în cazul prezenței eliminărilor seroase sau sangvinolente din mamelon și în cazul mamografiilor cu suspiciune de cancer, pentru a preciza topografia leziunii și ghidarea corectă a chirurgului. În cazul DCIS este caracteristic ruptura de traiect sau de calibru, amputarea distală, stenoza completă sau incompletă. Deși aceste imagini sunt nespecifice, totuși ne permit a obține unele informații importante preoperator, pentru stabilirea tacticii de tratament.

Ecografia: nu trebuie de ignorat contribuția ecografiei în diagnosticul CIS. Ecografia mamară efectuată cu aparate de înaltă rezoluție poate fi luată în calcul ca o a doua metodă de screening a carcinomului in situ (fig. 4). Folosirea aplicației „Tissue Harmonic Imaging” duce la creșterea detectabilității microcalcificărilor și la aprecierea mai corectă a conturului tumoral. Detectabilitatea ecografică trebuie efectuată cu transductoare cu frecvență înaltă, 10-13MHz, care oferă ameliorarea rezoluției și a contrastului. Deși sensibilitatea acestei metode în detectarea cancerului mamar este mai redusă, comparativ cu rezonanța magnetică, avantajele ultrasonografiei față de rezonanța magnetică sunt disponibilitatea aparaturii, costul mult mai redus, timpul mai scurt pentru examinări. Însă ecografia evidențiază mai rar microcalcificările comparativ cu examenul mamografic și nu permite a efectua analiza rentghenologică a acestora.

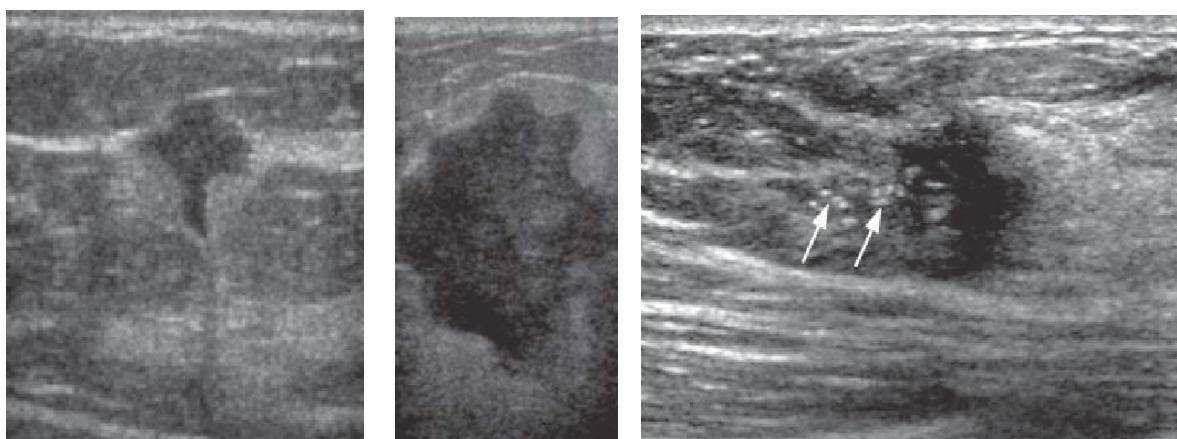


Figura 4. Aspectul ultrasonografic al carcinomului in situ al glandei mamare

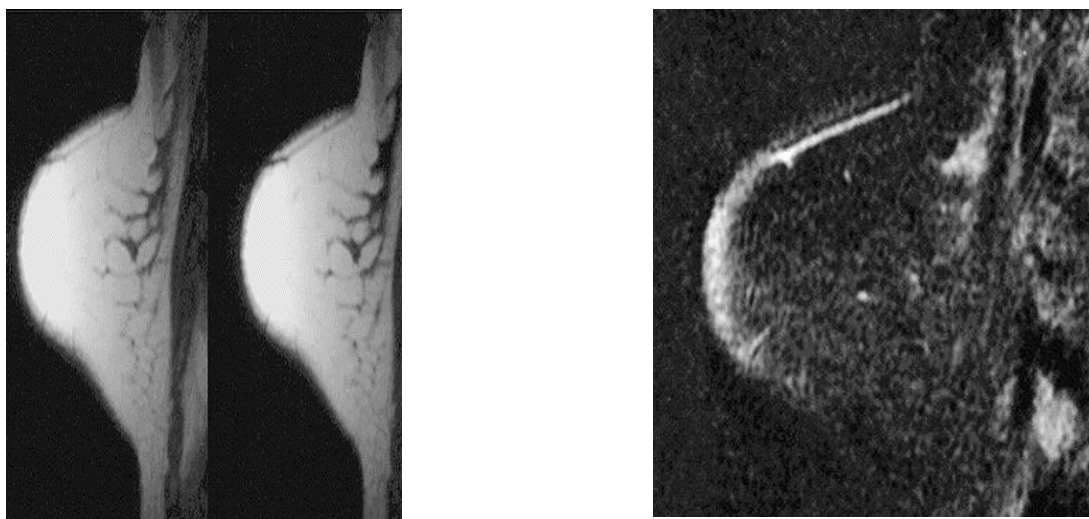


Figura 5. Mamografie și IRM tumoră nepalpabilă la pacienta L., 43 de ani. La mamografie se evidențiază un focar de microcalcinate. La IRM o priză de contrast precoce – 1 min 34 sec.

În formă de plagă cu prelungire în axilă

Rolul IRM în diagnosticul CIS încă nu este stabilit definitiv, dar datele preventive au demonstrat posibilitățile sporite în diagnosticul cancerului mamar in situ. (12). IRM este superioară mamograiei în diagnosticul cancerului mamar, nefiind influențată de structura sânului, de prezența cicatricilor postoperatoriale sau a implantelor mamare (fig. 5). Tehnica utilizată trebuie să fie optimală pentru a obține o sensibilitate de 70-95 % în detectarea CIS. Secțiunile se recomandă să fie subțiri cu grosimea sub 4 mm. Substanța de contrast paramagnetică cel mai frecvent utilizată este gadopentetate dimeglumine, care se administrează i/v. IRM este mai performantă în detectarea multifocalității (95%) în comparație cu mamografia, dar, totodată, este mai puțin performantă în CIS decât în cancerul invaziv pentru aprecierea dimensiunii tumorii, multicentricității și multifocalității. Alte dezavantaje ale IRM sunt disponibilitatea redusă a aparatului, raritatea aparatelor de IRM cu posibilitate de ghidare a manoperelor intervenționale, existența unor contraindicații, cum sunt claustrofobia, clipsurile postoperatorii etc., costul ridicat, timpul lung de examinare, lipsa vizualizării microcalcifierilor.

Biopsia ghidată: deoarece majoritatea cazurilor de CIS reprezintă tumori nepalpabile, detectate la mamografie, biopsiile cu imagine sunt necesare pentru a confirma diagnosticul și a determina tratamentul optim. Această metodă realizează excizia completă a tumorii(lor) suspecte și, în același, timp evită sacrificarea inutilă a țesutului glandular normal.

Biopsia cu fir metalic ghidată prin mamografie: în majoritatea centrelor oncologice biopsia excizională cu fir metalic rămâne a fi metoda standard de examinare a pacienților cu tumori nepalpabile detectate la mamografie (fig. 6). Mamografia este modalitatea de prezentare a imaginii, folosită pentru localizarea prechirurgicală a tumorilor suspecte. Aceasta este o metodă sigură, inofensivă, exactă și necostisitoare. Localizarea tumorii trebuie să fie exactă, nu mai departe de 5 mm de la tumoare. Există diverse metode de localizare, cum ar fi firele metalice în formă de cârlig (cu sau fără segmente îngroșate necesare pentru palpare), injectarea de colorant sau îmbinarea ambelor metode.

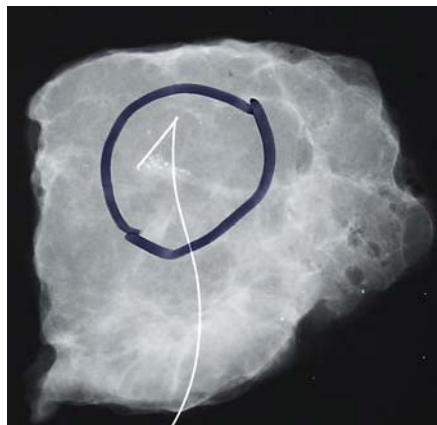


Figura 6. Radiografia piesei postoperatorie

Biopsia cu fir metalic ghidată prin ultrasonografie este aplicată în cazul în care tumorile pot fi văzute la USG. Această metodă poate fi folosită pentru tumorile nepalpabile, dar nu este sigură pentru biopsia microcalcifierilor. Totuși uneori în cazul CDIS la USG se vizualizează microcalcificări. În aceste cazuri USG poate fi folosită la ghidarea biopsiei. Localizarea tumorii poate fi realizată cu ghidarea IRM sau TC, în special în cazul tumorilor situate periferic în glanda mamară, dar această metodă nu se folosește frecvent.

Concluzii

Perfecționarea criteriilor de manifestare ale carcinomului in situ la investigarea USG, mamografică, tomografia computerizată spiralată, IRM în combinație cu simptomele clinice ar permite prognozarea prezenței posibile a acestor forme de carcinom până la operație, ar contribui la elaborarea preventivă a metodelor adecvate de tratament pentru fiecare caz. Aceasta ar face posibilă planificarea efectuării operațiilor conservatoare de organ, determinarea de indicații și contraindicații pentru aceste operații, evitarea dereglărilor anatomo-funcționale, a mutilării și invalidizării la bolnavele care au suportat mastectomii, minimalizarea stresului psihologic.

Bibliografie selectivă

1. Robert E. Mansel, *Ductal carcinoma in situ: surgery and radiotherapy*. The breast, 2003, 12, p. 447-450.
2. Vincent. T. De Vita, *Cancer Principles practice of oncology*. Jr. Samuel Hellman., vol. 5, Philadelphia, 1997.
3. Giard S., *Carcinome in situ du sein*. Encyclopedie Medico-Chirurgicale, 865-A-30.
4. Penault –Llorca F., Dauplat M.-M. et Arnould L., *Le point de vue du pathologiste*. Cancer du sein., Paris, 2003.
5. Nos C., Sigal-Zafrani B. et Clough K.-B., *Le traitement chirurgical*. Cancer du sein, Paris, 2003.
6. Liberman L., *Breast Cancer Screening with MRI-What Are the Data for Patients at High Risk?*, N Engl J Med, 2005, 35(5):497-500.
7. Anne de Roquancourt, *Carcinomes intracanalaires du sein*. Reproduction humaine et hormones, 1999, vol. 12, N 1, p. 19-23.
8. Le Gal M. Chavanne G., Pellier D., *Valeur diagnostique des microcalcifications groupées découvertes par mammographie*. Bull Cancer, 1984, 71, p. 57-64.
9. A.Chiorean, R.Roman, I.Agoston, *Screeningul prin rezonanță magnetică și ultrasonografie în depistarea cancerului mamar la femeile cu factori de risc // Radioterapie& Oncologie Medicală*, vol. 11, N 4, 2005.
10. Giatto S., Bianchi S., Vezzosi V., *Mammographic appearance of calcifications as a predictor of intraductal carcinoma histologic subtype // Eur Radiol*, 1994; 4: 23-26.
11. Evans A., Pinder S., Wilson R. et al., *Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between mammographic and pathologic findings*. Am J Roentgenol, 1994; 162: 1307-1311.
12. Sakofaras G.H, Farley D.R., *Optimal management of ductal carcinoma in situ of the breast // Surgical Oncology*, N 12, 2003.
13. Mihalache Ș., Urzică D., *Actualități și corelații în cancerul de sân*, 1996, p. 110-118.
14. Mihai Andrei Mureșean, *Chirurgie oncologică*. vol. 1, Cluj-Napoca, 2001, p.31-47.
15. Pricop M., Pricop Z., *Glanda mamară*, Iași, 1995, p. 279-281.
16. Лактионов К., Денисов Л., Коптяева И., *Роль скрининга в выявление доклинического рака*.
17. Нейштадт Э. , Воробьева О., *Патология молочной железы*. Санкт-Петербург, 2003, p. 44-6.
18. Семиглазов В., *Ранняя диагностика опухолей молочной железы*, Ленинград, 1989.
19. Семиглазов В., Веснин А., Моисеенко В., *Минимальный рак молочной железы*, 1992.
20. Семиглазов В., Нургазиев К., Арзуманов А., *Опухоли молочной железы (лечение и профилактика)*, 2001.
21. Семиглазов В., *Карцинома in situ молочной железы –морфологические и клинические проблемы // Практическая онкология*, т 3, №1, 2002.
22. Семиглазов В., *Лечение протокового рака in situ молочной железы*. Российский онкологический конгресс, 25-27 ноября, Москва, 2003.
23. Хайленко В., *Ранняя диагностика рака молочной железы*. VI Российская онкологическая конференция, 2002.

Rezumat

Depistarea cancerului mamar în forma neinvazivă are o mare importanță în aprecierea tacticii de tratament și sporește supraviețuirea bolnavilor. Diagnosticul clinic și cel morfologic ale carcinomului in situ sunt dificile. În ultimii ani, datorită efectuării screeningului mamografic, IRM, USG a crescut frecvența depistării carcinomului in situ prin stabilirea unor criterii de diagnostic. În studiu au fost evaluate datele din literatura de specialitate privind eficacitatea acestor metode în diagnosticul

preoperator al carcinomului in situ, s-a demonstrat necesitatea perfecționării criteriilor în cazul acestor metode.

Summary

The diagnosis of breast cancer in early non-invasive forms has a big importance in treatment planning and increases patients' survival. Clinical and morphological diagnosis of the breast carcinoma in situ is very difficult. During last years, thanks to mammography screening, MRI, and Ultrasound, the diagnosis of breast carcinoma in situ became more frequent. This study evaluates data from specialty literature, regarding the efficiency of these methods in the diagnosis of breast carcinoma in situ and the necessity of criteria improvement for the cases of these methods.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL MALADIILOR HIPERPLASTICE BENIGNE ALE GLANDEI TIROIDE, ASOCIATE CU SCHIMBĂRI AUTOIMUNE ÎN ȚESUTUL TIROIDIAN

Oleg Dubinin, dr. în medicină, **Andrei Țîbîrnă**, asistent la catedră, **Vladimir Hotineanu**, dr. h. în medicină, prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”, Institutul Oncologic

După datele OMOS, 7% din populația Globului suferă de gușă endemică (1984), iar sporirea contaminării radioactive în ultimul deceniu a dus la majorarea morbidității maladiilor glandei tiroide cu 2% anual (Mazafirri, Enest, SUA, 1993).

În ultimii ani în chirurgia gușii difuze toxice (GDT) și a diverselor forme ale gușii nodulare (GN) au fost obținute succese semnificative, ce a permis reducerea considerabilă a letalității, practic, până la 0%, și a micșorat procentul complicațiilor postoperatorii, legate cu tehnica intervenției chirurgicale - lezarea n. recurrens, hemoragii postoperatorii și tetania postoperatorie (F.S.Tcaci, 1985, I.D.Levit, 1981; V.T.Hotineanu, 1996).

Cu toate acestea, rezultatele funcționale postoperatorii nu satisfac cerințele practice. Aceasta este în legătură cu survenirea hipotiroidiei postoperatorii etc. După datele Institutului de Endocrinologie Experimentală (Moscova, 1989), hipotiroidia a fost depistată la 62,5% bolnavi operați peste o lună după intervenția chirurgicală, iar peste trei luni – la 69% și doar la 28% bolnavi purtând caracter tranzitoriu.

După Pamesler (1994), Condray (1994) dereglările funcționale ale glandei tiroide sunt în raport direct cu procesele autoimune în țesutul tiroidian, acestea fiind una din cele mai importante cauze în dezvoltarea hipotiroidiei.

Scopul lucrării a fost elaborarea unor metode informative de diagnosticare și tratament chirurgical al maladiilor hiperplastice benigne ale glandei tiroide, luând în considerare schimbările autoimune în țesutul tiroidian.

Materiale și metode. Lucrarea a fost realizată în clinica 1 a catedrei 2 chirurgie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Studiul se bazează pe analiza materialelor de observație clinică, a investigațiilor de laborator, instrumentale și morfologice aplicate și a rezultatelor tratamentului chirurgical efectuat pe un lot de 110 pacienți cu diferite forme ale maladiilor hiperplastice benigne ale glandei tiroide, supuși tratamentului chirurgical în perioada anilor 1996-1998 (*fig. 1*).

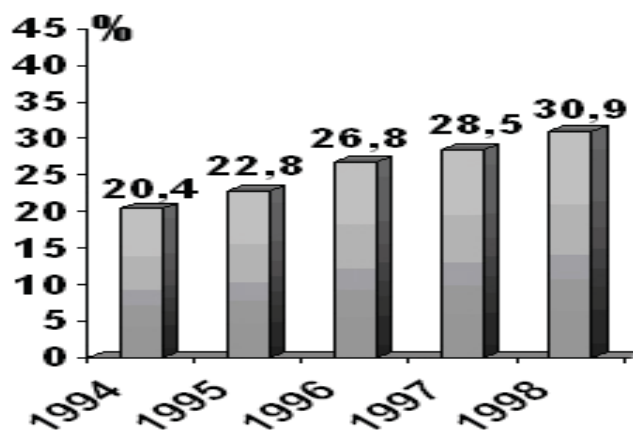


Figura 1. Dinamica tiropatiilor hiperplastice benigne cu schimbări autoimune în perioada anilor 1994-1998 (n. 630)

Obiectul principal de studiu a fost un lot de 80 de bolnavi, la care în țesutul tiroidian excizat au fost evidențiate morfologic schimbări autoimune de divers grad de pronunțare. La 30 de bolnavi, incluși în lotul general de studiu, modificări autoimune în țesutul tiroidian înlăturat nu s-au depistat, însă indicii clinici, de laborator și instrumentali nu se deosebeau de indicii obținuți la bolnavii din lotul de bază. Acești bolnavi au servit drept lot de control, ce a dat posibilitate de a evidenția semnele subiective și obiective caracteristice pentru prezența agresiunii autoimune în țesutul tiroidian la etapa diagnosticului preoperatoriu.

Lotul general de 110 pacienți a fost divizat în 3 grupe de studiu. Fiecare grupă, la rândul său, a fost alcătuită din lotul de bază de studiu (I, II și III) și din lotul de control (1, 2 și 3).

Lotul I de studiu (50 de pacienți) a fost marcat ca Tirohiperplazie difuză toxică (THDT) și se caracteriza prin mărirea difuză a glandei tiroide de gradele III-IV, asociată cu dereglarea stabilă a funcției de hormonogeneză a țesutului tiroidian de caracter hiperfuncțional – tirotoxicoză de gravitate medie sau gravă. Lotul I de bază a inclus 35 de pacienți, la care s-au depistat patomorfologic schimbări autoimune ale țesutului tiroidian înlăturat – acest complex simptomatic a fost marcat ca tirohiperplazie autoimună difuză toxică (THAIDT); la 15 pacienți patomorfologic nu s-au depistat schimbări autoimune în țesutul tiroidian excizat, ei fiind incluși în lotul I de control.

Lotul II de studiu (40 de pacienți) a fost marcat ca tirohiperplazie nodulară (THN) și se caracterizează prin mărirea de focar a glandei tiroide (gr. III,IV), indusă de formațiuni nodulare solitare sau multiple, localizate uni- sau bilobular, asociată cu funcția nedereglată clinic de hormonogeneză a țesutului tiroidian – starea de stabilitate funcțională (eutiroidie).

Lotul II de bază de studiu a cuprins 30 de pacienți, la care s-au depistat patomorfologic schimbări autoimune ale țesutului tiroidian înlăturat. Complexul simptomatic depistat a fost marcat ca tirohiperplazia autoimună nodulară (THAIN). În lotul de control 2 au fost incluși 10 pacienți.

Lotul III de studiu (20 de pacienți) a fost marcat ca tirohiperplazia mixtă (THM) și se caracteriza prin caracterul mixt (difuz-nodular) al mării glandei tiroide cu afectarea uni- sau bilobulară, asociată cu schimbări de larg diapazon ale funcției de hormonogeneză a țesutului tiroidian cu predominarea stării de insuficiență funcțională (hipotiroidie de diferit grad de pronunțare).

În acest lot au fost încadrați 15 pacienți cu schimbări autoimune în țesutul tiroidian confirmate patomorfologic, care au alcătuit lotul III de bază și complexul simptomatic evidențiat a fost marcat ca tirohiperplazie autoimună mixtă (THAIM). În lotul de control 3 au fost incluși 5 pacienți.

Corelația bărbați/femei: 8 bărbați (7,3%) : 102 femei (92,7%).

Limitele vârstei: 18-68 ani cu predominarea pacientelor cu vârsta medie sau avansată.

Durata maladiei: 1-30 de ani.

Gradul de mărire a glandei tiroide (GT): Gradul III – la 59 de bolnavi (53,6%); Gradul IV – la 51 de bolnavi (46,4%).

Starea funcțională a GT – tirotoxicoză gravă – 14 cazuri (12,7%), tirotoxicoză gravitate medie – 36 de cazuri (32,7%), eutiroidie – 53 de cazuri (48,2%), hipotiroidie – 7 cazuri (6,4%).

Din factorii cauzali ai declanșării THAI vom nota predominarea traumei psihice și a infecției cronice a căilor respiratorii superioare (*tab. 1*).

Tabelul 1

Factorii cauzali și frecvența lor în declanșarea și evoluția tirohiperplaziilor autoimune

| <i>Factorii cauzali</i> | <i>THAIDT Lot I (n=35)</i> | | <i>THAIN Lot II (n=30)</i> | | <i>THAIM Lot III (n=15)</i> | |
|--|--------------------------------|----------|--------------------------------|----------|---------------------------------|----------|
| | <i>abs</i> | <i>%</i> | <i>abs</i> | <i>%</i> | <i>abs</i> | <i>%</i> |
| 1. Trauma psihoemoțională (stresul) | 8 | 22,9 | 14 | 46,7 | 6 | 40,0 |
| 2. Sarcina | - | - | 2 | 6,7 | - | - |
| 3. Infecții cronice ale căilor respiratorii superioare | 10 | 28,6 | 6 | 20,0 | 1 | 6,7 |
| 4. Insolație înaltă | 3 | 8,5 | 4 | 13,3 | - | - |
| 5. Factorul ereditar | 5 | 14,3 | 2 | 6,7 | 2 | 13,3 |
| 6. Factorii neclarificați | 9 | 25,7 | 2 | 6,7 | 2 | 13,3 |

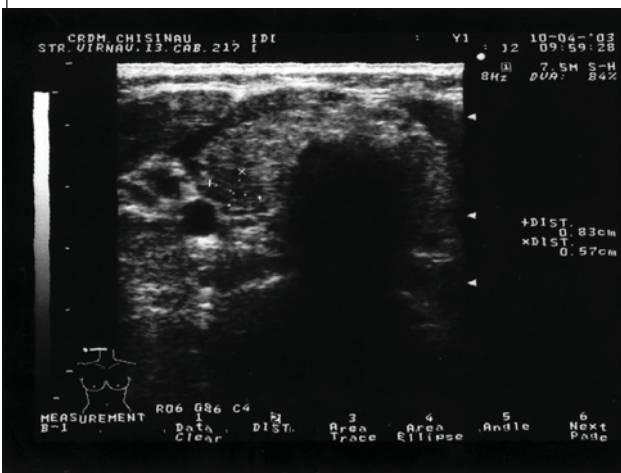
Diagnosticul clinic al tirohiperplaziilor benigne ale GT s-a realizat în baza: examenului clinic (acuzele, anamneză); examenului fizic (palparea GT); datelor investigațiilor de laborator (statusul hormonal - T3, T4, TSH; statusul imunologic – AcTg, T-, B-limfocite, IgA, IgM, IgG); datelor investigațiilor instrumentale (ecografie GT, scintigrafie GT); studiul citomorfologic. În cadrul fiecărei metode de investigare noi am evidențiat parametrii, care s-au manifestat cel mai frecvent în lotul de bază de studiu al THAI (I-II-III). Acești parametri ulterior au fost determinați drept markerii distinctivi ai agresiunii autoimune în țesutul tiroidian (*tab. 2*).

Tabelul 2

Indicii distinctivi, caracteristici pentru schimbările autoimune în țesutul tiroidian

| <i>Caracteristica manifestărilor THAI . Indicii și parametrii diagnostici</i> | <i>THAIDT Lot I (n=35)</i> | <i>THAIN Lot II (n=30)</i> | <i>THAIM Lot III (n=15)</i> |
|---|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 1. Predominarea schimbărilor autoimune la femei (b/f) | 1:16,5 | 0:30 | 1:14 |
| 2. Vârsta medie ori avansată | 26-66 ani | 26-65 ani | 35-68 ani |
| 3. Factorii cauzali: | | | |
| - factorul ereditar | 14,3 | 20,0 | 13,3 |
| - infecții cronice ale căilor respiratorii superioare | 28,6 | 6,7 | 6,7 |
| 4. Durata lungă a maladiei | 5,9±0,3 | 11,0±0,2 | 5,2±0,0 |
| 5. Mărirea considerabilă a GT: | | | |
| Gr. III | 44,3 | 26,7 | 46,7 |
| Gr. IV | 45,7 | 73,3 | 53,3 |
| 6. Un diapozon larg al schimbărilor funcționale în GT: | | | |
| - tirotoxicoză | 100,0 | - | - |
| - stare de hiperfuncție | - | 13,3 | - |
| - stare de normofuncție | - | 40,0 | - |
| - stare de hipofuncție | - | 46,7 | 60,0 |
| - hipotiroidie | - | - | 40,0 |
| 7. Afectarea mai frecvent este bilobulară | 100,0 | 23,3 | 73,3 |

| | | | |
|---|--------|--------|--------|
| 8. Poartă un caracter multiplu (multifocal) | - | 36,7 | 86,7 |
| 9. Caracterul acuzelor | SDF>SM | SM>SDF | SM=SDF |
| 10. Indicii de palpate: | | | |
| - mărirea GT | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| - îndurația țesutului tiroidian | 34,3 | - | 93,3 |
| - schimbarea reliefului GT | - | 33,3 | 86,7 |
| - ganglionii limfatici regionali | - | - | 6,7 |
| - dureri în GT | - | - | 20,0 |
| 11. Schimbări imunologice: | | | |
| - AcTg „+” | 83,0 | 36,7 | 93,3 |
| - scăderea T – limfocitelor | 100,0 | 80,0 | 100,0 |
| - creșterea B – limfocitelor | 100,0 | 80,0 | 100,0 |
| - creșterea IgG | 100,0 | 80,0 | 100,0 |
| 12. Indicii sonografiei GT: | | | |
| - conturările neregulate ale GT | - | 6,7 | 26,7 |
| - afectarea bilobulară a GT | 100,0 | 23,3 | 73,3 |
| - afectarea multinodulară a GT | - | 36,7 | 86,7 |
| - hipoecogenitatea țesutului GT | 60,0 | 26,7 | 73,3 |
| - existența microcalcificărilor | 5,7 | 6,7 | 13,3 |

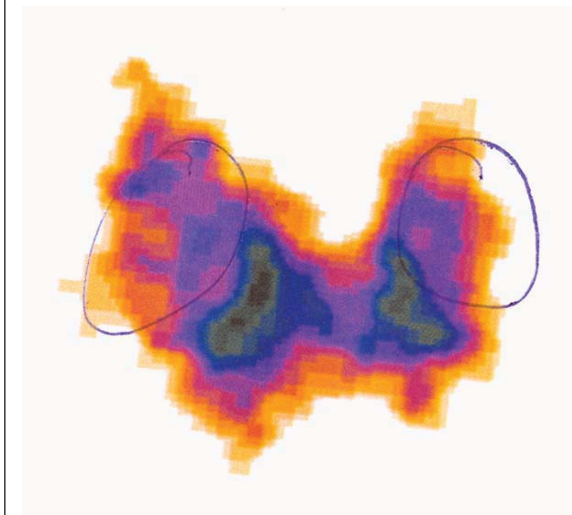


Sonografia glandei tiroide

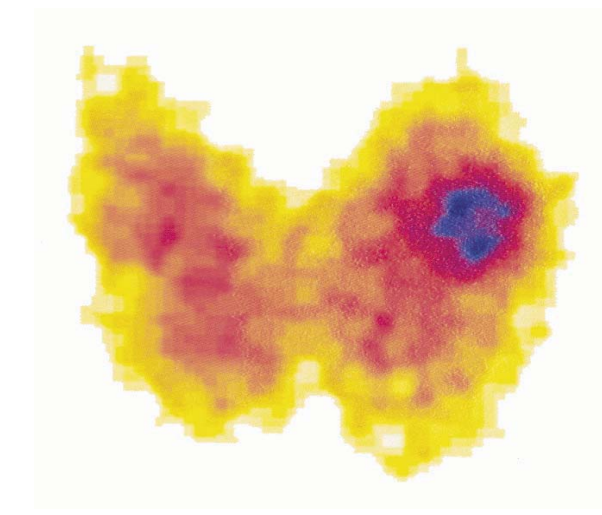


Sonografia glandei tiroide

| | | | |
|--------------------------------|------|------|------|
| 13. Indicii scintigrafiei GT: | | | |
| - mărirea asimetrică a GT | 57,2 | 96,7 | 73,3 |
| - repartizarea neomogenă a ARF | 45,7 | 16,7 | 40,0 |
| - acumulare redusă a ARF | 46,7 | 36,7 | 93,3 |

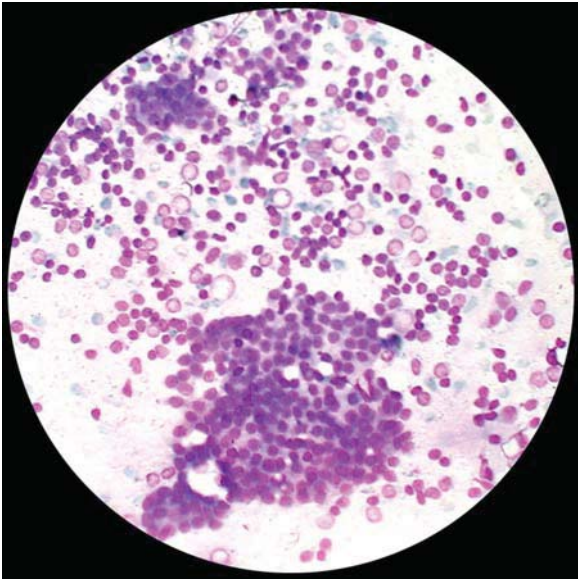
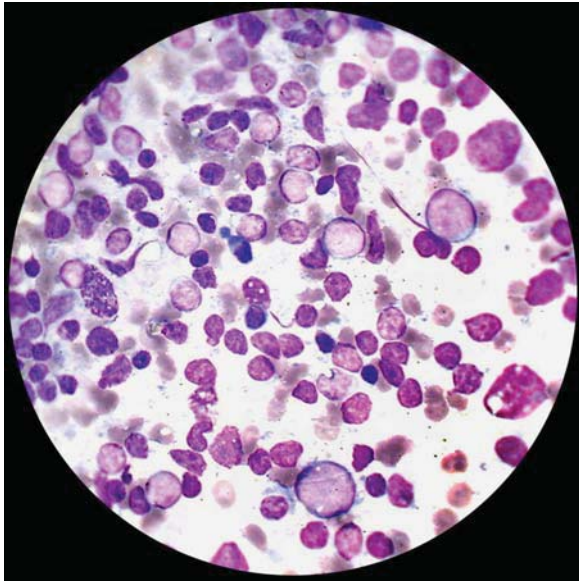


Scintigrafia glandei tiroide



Scintigrafia glandei tiroide

| 14. Citograma: | | | |
|---|------|------|-------|
| - scăderea numărului celulelor foliculare | - | 63,3 | 100,0 |
| - creșterea numărului de plasmocite | 74,3 | 53,3 | 93,3 |
| - creșterea numărului de limfocite | 74,3 | 66,7 | 93,3 |
| - creșterea numărului de prolimfocite | 20,0 | 30,0 | 53,3 |
| - creșterea numărului de limfoblaști | 17,0 | 26,7 | 66,7 |

| | |
|---|--|
|  |  |
| Citograma glandei tiroide | Citograma glandei tiroide |

Drept rezultat al totalizării și analizei datelor obținute la fiecare etapă de diagnosticare a lotului general de studiu (n=110), am ajuns la concluzia că nici o metodă de investigare nu prezintă o constantă clinicoparaclinică, care ar caracteriza numai prezența schimbărilor autoimune în țesutul tiroidian.

Eficacitatea diagnostică a metodelor de investigare, aplicate în studiu, este prezentată în *tab. 3*.

Tabelul 3

**Eficacitatea diagnostică a metodelor de investigare pentru
evidențierea schimbărilor autoimune în glanda tiroidă**

| <i>Metoda de investigare</i> | <i>Eficacitatea diagnostică</i> |
|--------------------------------|---------------------------------|
| Examenul clinic | 39% |
| Examenul fizic: | 54% |
| • statusul hormonal | 35% |
| • statusul imunologic | 45% |
| • ecografia GT | 47% |
| • scintigrafia GT | 61% |
| • scanografia GT | 20% |
| Investigațiile citomorfologice | 80% |

Luând în considerare datele eficacității diagnostice a metodelor de investigare aplicate în studiul nostru, a fost elaborat un algoritm de studiu complex al pacienților cu maladii hiperplastice benigne ale GT în perioada preoperatorie (*fig.2*).

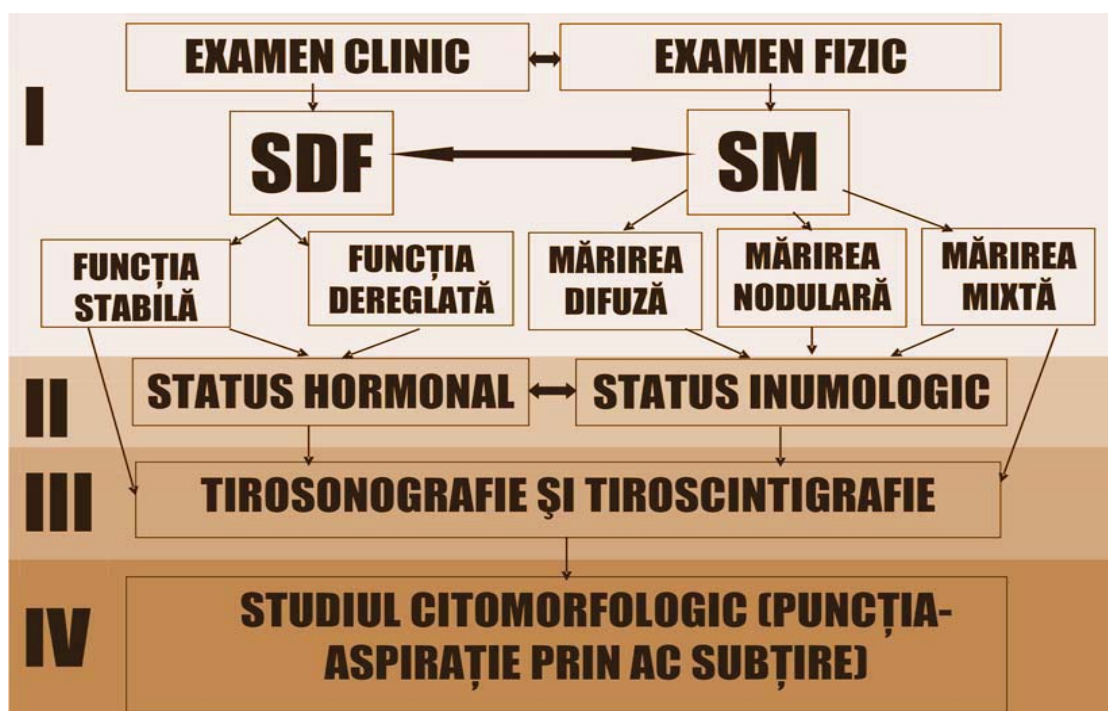


Figura 2. Algoritm de diagnostic al pacienților cu tireohiperplazii benigne.
Algoritmul diagnostic include următoarele etape: I. Etapa clinică – II;
Etapa de laborator – III; Etapa instrumentală – IV; Etapa citomorfologică

În algoritm au fost incluse metodele de cercetare larg răspândite în diagnosticare și suficient de informative, care nu se dublează între ele, au caracter inofensiv și sunt accesibile pentru pacienți. Aplicarea acestui algoritm la pacienții cu maladii hiperplastice benigne ale glandei tiroide în perioada preoperatorie a permis evidențierea schimbărilor autoimune în țesutul tiroidian și stabilirea diagnosticului corect la pacienții cu THAIDT în 43 (86%) de cazuri; la pacienții cu THAIN în 32 (80%) de cazuri; la pacienții cu THAIM în 14 (93,3%).

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical: ineficacitatea tratamentului conservativ, intoleranța individuală la preparatele tirostatice, mărirea glandei tiroide cu dezvoltarea sindromului de compresiune în regiunea cervicală.

Pacienții au fost pregătiți pentru operație în clinica de endocrinologie USMF „N. Testemițanu” (conducător prof. Z. Anestiadi): farmacoterapie care asigură jugularea sau atenuarea gradului de tirotoxicoză și diminuarea schimbărilor apărute în organism în urma dezvoltării tirotoxicozei și a maladiilor asociate.

Tratamentul chirurgical al pacienților din lotul I - tirohiperplazie autoimună difuză toxică (n=35) – a constat în rezecția subtotală a GT cu modelarea rezidului tiroidian (fig. 3A) după etalonul artificial (inovație nr.4034 20.11.2003):

- La 18 (51,4%) pacienți a fost lăsat un volum de 6g de țesut tiroidian (3+3), câte 3 grame din ambele părți ale traheei.
- La 10 (28,5%) pacienți a fost lăsat un volum de 8g de țesut tiroidian (4+4), câte 4 grame din ambele părți ale traheei.
- La 7 (20,1%) pacienți a fost lăsat un volum de 10g de țesut tiroidian (5+5), câte 5 grame din ambele părți ale traheei.

Tratamentul chirurgical al pacienților din lotul II - tirohiperplazie autoimună nodulară (n=25) a fost în raport direct cu gradul și volumul afectării:

1. Nodul solitar –rezecția subtotală a unui lob al glandei tiroide, 16-53,3 % pacienți.
2. Noduli multipli unilobar – hemitiroidectomia, 8-26,7% pacienți (fig. 3B).
3. Noduli multipli bilobar – rezecția subtotală a unui lob cu rezecția parțială a lobului opus, 4-13,3% pacienți, și rezecția subtotală atipică a glandei tiroide, 2-6,7% pacienți (fig. 3C).

Tratamentul chirurgical al pacienților lot III tirohiperplazie autoimună mixtă (n=15):

1. Rezecția subtotală a GT cu modelarea reziduului tiroidian (fig. 3A) după etalonul artificial:

- La 2 (13,3%) pacienți reziduul tiroidian a avut un volum de 12g (6+6).
- La 2 (13,3%) pacienți a fost lăsat un volum de 14g (7+7) de țesut tiroidian;
- La 4 (26,7%) pacienți a fost lăsat un volum de 16g (8+8) de țesut tiroidian.

2. Rezecția subtotală atipică a GT (fig. 3C) – 1 (6,7%) pacient cu lăsarea unui volum de 14g (7+7) de țesut tiroidian.

3. Rezecția subtotală a unui lob tiroidian cu rezecția sectorală a lobului opus – 4 (26,7%) pacienți.

4. Hemitiroidectomie – 2 (13,3%) pacienți.

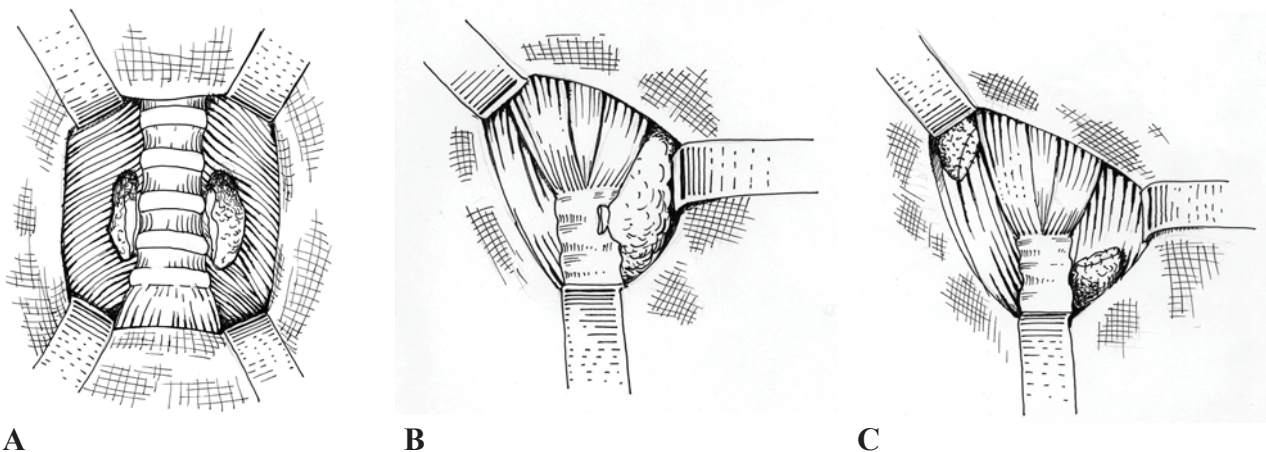


Figura 3. (A, B, C) Metodele tratamentului chirurgical a GT: A) Rezecția subtotală a GT cu modelarea reziduului tiroidian; B) Hemitiroidectomia; C) Rezecția subtotală atipică a GT

Rezultatele studiului morfopatologic al pieselor operatori THAI (Loturile I, II, III):

Lotul I. Analiza rezultatelor a 35 biopate a evidențiat prezența tuturor formelor de manifestare ale agresiunii autoimune la bolnavii cu THAIDT. La 8 (22,9%) bolnavi s-a depistat un proces autoimun difuz, la 13 (37,1%) – un proces autoimun focal și la 14 (40%) - infiltrația limfocitară focală.

Lotul II. Studiul morfopatologic a inclus 40 de investigații macro- și microscopice ale țesutului tiroidian, înlăturat la pacienții cu tirohiperplazie nodulară. Obiectul principal al studiului au fost 30 de piese, în care s-au depistat microscopic leziuni autoimune.

Analiza rezultatelor investigațiilor morfopatologice a evidențiat că pentru THAIN sunt caracteristici nodul microfolicular, adenomatos cu leziuni autoimune focale în țesutul tiroidian paranodular. La 11 (36,7%) bolnavi s-a depistat microscopic proces autoimun focal și la 19 (63,3%) - infiltrație limfocitară focală.

Lotul III. Studiul morfopatologic a inclus examenarea macroscopic și microscopică a preparatelor glandei tiroide, obținute drept rezultat al intervenției chirurgicale la bolnavii din lotul III de studiu – 20 de cazuri. În 15 cazuri (75%) microscopic s-a depistat un proces autoimun difuz.

Rezultatele tardive ale tratamentului chirurgical al MHBGT:

Au fost supravegheați în dinamică, după intervenția chirurgicală, 52 (63,8%) de pacienți cu THAI, în termenul de la 1 an până la 5 ani. Studiul a fost efectuat în condiții de ambulator.

Rezultatele supravegheerii în dinamică la momentul ultimei investigații:

- Pacienții s-au repartizat conform formei de tirohiperplazie autoimună în felul următor: 21 (60%) de pacienți operați din lotul I cu tirohiperplazie autoimună difuză toxică; 16 (53,3%) pacienți operați din lotul II cu tirohiperplazie autoimună nodulară; 15 (100%) pacienți operați din lotul III cu tirohiperplazie autoimună mixtă.

- S-au efectuat observații asupra stabilității psihofiziologice, „calitatea vieții”, la momentul examenului. Se luau în considerare următoarele criterii:

1. Prezența sau absența acuzelor legate cu patologia tiroidiană.
2. Stabilizarea (echilibrarea) statusului hormonal.
3. Prezența efectului cosmetic bun în regiunea cicatricei posoperatorii.
4. Restabilirea capacității de muncă.

Criteriile rezultatelor postoperatorii obținute

1. Rezultate bune – la pacienții în stare de eutiroidie clinică, confirmată prin rezultatele studiului de laborator al statusului hormonal; la pacienții în stare de hipotiroidie subclinică și care nu prezintă acuze; la pacienții fără defecte cosmetice în regiunea cicatricei postoperatorii și cu restabilirea completă a capacității de muncă.

2. Rezultate satisfăcătoare – la pacienții în stare de hipotiroidie subclinică, cu complicații postoperatorii de caracter tranzitoriu și cu acuze, ce nu sunt legate cu patologia tiroidiană.

3. Rezultate nesatisfăcătoare – la pacienții cu hipotiroidie, compensată prin administrarea de hormoni tiroidieni în doze mari, cu hipoparatiroidie pronunțată, cu leziuni necompensate ale nervilor laringieni, care duc la invalidizarea pacienților; cu defecte cosmetice în regiunea cicatricei postoperatorii în regiunea cervicală, ce necesită corecția chirurgicală.

Paralel au fost efectuate cercetări în direcția corelației dintre adenom (cu afectarea unui singur lob de dimensiunea până la 2 cm în diametru) și a cancerului incipient al glandei tiroide. Aceste cercetări s-au efectuat în clinica Institutului Oncologic, departamentul „tumorilor capului și gâtului”, care este, totodată, și baza clinică pentru catedra de hematologie și oncologie a USMF „N. Testemițanu”.

Studiul a fost realizat pe parcursul a 5 ani (2000-2005). Lotul de bolnavi a fost constituit din 107 pacienți cu vârsta cuprinsă între 18-77 de ani de ambele sexe. Forma histologic confirmată de adenomul papilar și folicular al glandei tiroide.

S-a observat următoarele semne clinice de malignizare a adenomului tiroidian:

1. Creșterea bruscă a adenomului.
2. La palpație adenomul devine dur.
3. Apariția senzației de nodul în timpul actului de deglutiție.
4. Relieful adenomului devine noduros.

Acestor pacienți li s-au efectuat intervenția chirurgicală în volum de rezecția glandei tiroide (înlăturarea lobului afectat cu includerea în preparat a istmusului).

Evaluarea stării clinicofiziologice preoperatorii și postoperatorii a pacienților cu THAIDT (Lotul I). În urma efectuării rezecției subtotale a glandei tiroide cu modelarea rezidului tiroidian, la toți pacienții au fost jugulate manifestările tirotoxicozei și obținută starea de echilibru funcțional – eutiroidia (tab. 4).

Tabelul 4

Parametrii clinicofiziologici pre- și postoperatorii în THAIDT

| <i>Parametrii studiați</i> | <i>Până la operație</i> | <i>După operație</i> |
|--|-------------------------|----------------------|
| | <i>THAIDT n=35</i> | <i>THAIDT n=21</i> |
| Tirotoxicoză de gravitate medie și gravă | 100% | - |
| St. Eutiroidie sau hipotiroidie compensată | - | 76,1% |
| | - | 19,1% |
| Recidiva tirotoxicozei | - | 4,8% |
| AcTg „+” | 83,3% | 28,5% |
| Scăderea capacității de muncă | 80,0% | 14,2% |

Hipotiroidia, ce se compensează ușor prin terapia substitutivă, se evedențiază la 19,1% pacienți. O recidivă veritabilă a tirohiperplaziei autoimune difuze toxice a fost evidențiată peste 4 ani după prima operație, ce demonstrează păstrarea funcției de regenerare a epitelului tiroidian în rezidul tiroidian și stabilizarea procesului autoimun.

Considerabil a scăzut numărul pacienților cu AcTg „pozitiv”, ce demonstrează că tratamentul chirurgical este patogenetic și permite să diminuăm agresiia autoimună în țesutul tiroidian. Rezultatele tratamentului chirurgical al pacienților din lotul I s-au repartizat în modul următor :

Rezultate bune – 16 (78,3%) pacienți.

Rezultate satisfăcătoare – 4 (19,0%) pacienți.

Rezultate nesatisfăcătoare – 1 (4,7%) pacient.

Ca rezultat nesatisfăcător noi considerăm recidiva THAIDT la un pacient. Însă după intervenția chirurgicală repetată în clinica noastră, starea pacientului s-a ameliorat și s-a atins un echilibru funcțional.

Evaluarea stării clinicofiziologice preoperatorii și postoperatorii a pacienților cu THAIN (Lotul II). Tratamentul chirurgical a permis să păstrăm stabilitatea hormonală, a diminuat agresiia autoimună (AcTg↓) în țesutul tiroidian și a fost păstrată capacitatea de muncă la pacienții cu tirohiperplazia autoimună nodulară (*tab. 5*).

Tabelul 5

Parametrii clinicofiziologici pre- și postoperatorii în THAIN

| <i>Parametrii studiați</i> | <i>THAIN până la operație n=30</i> | <i>THAIN după operație n=16</i> |
|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| St. de eutiroidie | 100% | 100% |
| AcTg „+” | 36,7% | 12,4% |
| Scăderea capacității de muncă | 6,7% | - |

Rezultatele tardive ale tratamentului chirurgical la această grupă de pacienți pot fi apreciate ca „bune” la toți 100% bolnavi.

Evaluarea stării clinicofiziologice preoperatorii și postoperatorii la pacienții cu THAIM (n=15) (Lotul III). În urma tratamentului chirurgical n-am reușit să păstrăm starea de eutiroidie, care s-a depistat în perioada preoperatorie (*tab. 6*).

Tabelul 6

Parametrii clinicofiziologici pre- și postoperatorii în THAIM

| <i>Parametrii studiați</i> | <i>THAIM până la operație n=15</i> | <i>THAIM după operație n=15</i> |
|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| St. de eutiroidie | 60,0% | 40,0% |
| St. de hipotiroidie: | | |
| Compensată | 20,0% | 53,3% |
| Decompensată | 20,0% | 6,7% |
| AcTg „+” | 93,3% | 60,0% |
| Scăderea capacității de muncă | 73,3% | 46,7% |

Însă predominarea stării de hipotiroidie compensată față de cea decompensată, diminuarea numărului pacienților cu AcTg „+” și restabilirea capacității de muncă la o parte din acești pacienți sunt indicii unui efect pozitiv al tratamentului chirurgical.

Analiza retrospectivă a rezultatelor obținute a permis să delimităm pacienții cu THAIM în următoarele 3 grupe:

- rezultate bune la 7 pacienți – 46,7%.
- rezultate satisfăcătoare la 7 pacienți – 46,7%.
- rezultate nesatisfăcătoare la un pacient – 6,6%.

Evaluarea rezultatelor tardive ale tratamentului chirurgical la pacienții cu tirohiperplazie autoimună n=52 (*fig. 4*).

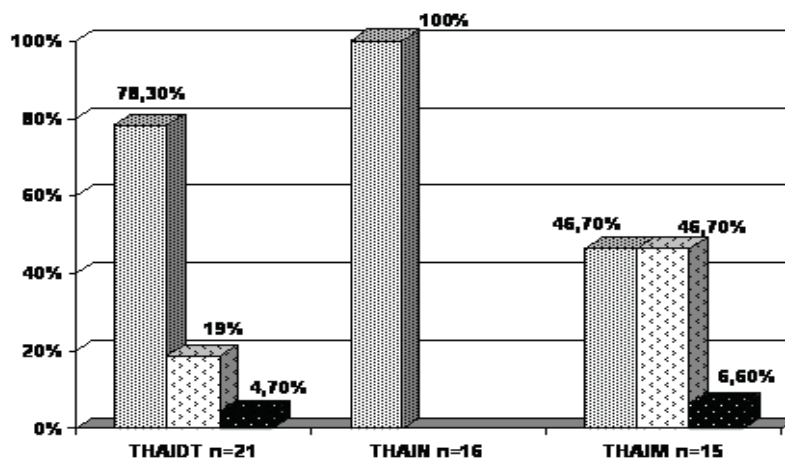


Figura 4. Rezultatele tratamentului chirurgical al THAI

■ bune (n=39) □ satisfăcătoare (n=11) ■ nesatisfăcătoare (n=2)

S-a constatat efectul pozitiv incontestabil al intervenției chirurgicale asupra rezultatelor tratamentului THAI. În funcție de forma THAI rezultatele variau: în cazul THAIN rezultatele au fost bune în 100%; în cazul THAIDT rezultatele au fost bune în 78,3%; în cazul THAIM rezultatele au fost bune în 46,7%.

După noi, rezultatele tratamentului chirurgical ar fi mult mai bune, dacă:

1. Tratamentul chirurgical ar fi efectuat la o etapă mai precoce a dezvoltării maladiei, când în glanda tiroidă se păstrează un volum de țesut neafectat mai mare și gradul agresiei autoimune este minimal; în cazul ineficienței tratamentului conservativ timp de 6 luni; în cazul proceselor difuze toxice în glanda tiroidă; în cazul procesului nodular sau mixt în glanda tiroidă – după 3 luni de tratament conservativ neefectiv.

2. Pacienții în perioada postoperatorie s-ar supraveghea regulat în dinamică și ar îndeplini strict recomandările medicului în privința tratamentului medicamentos restituitiv:

Primul an – peste 1 lună, peste 3 luni, peste 6 luni, peste 1 an.

Anii 1-3 – fiecare 6 luni.

După 3 ani – fiecare an.

Respectarea acestor recomandări permite să ameliorăm rezultatele tratamentului chirurgical, prin păstrarea unui reziduu tiroidian neafectat ori cu schimbări morfologice mai puțin pronunțate, să evidențiem la timp schimbările funcționale sau hiperplastice în țesutul tiroidian restant în perioada postoperatorie și să indicăm la timp un tratament substituitiv.

Concluzii

1. Tirohiperplazia autoimună reunește un spectru larg al maladiilor hiperplastice benigne ale glandei tiroide cu caracter diferit al măririi în volum a țesutului tiroidian (difuz; nodular; mixt) și cu diferite variante ale tulburărilor funcției de hormonogeneză a GT (hipofuncție; hiperfuncție).

2. Algoritm diagnostic al investigației bolnavilor cu tirohiperplazii autoimune include consecutiv și obligatoriu studiul clinic (anamneza; palparea); studiul de laborator (statusul hormonal; statusul imunologic); studiul imagistic (tirosonografia; tiroscintigrafia) și studiul citomorfologic, care permite într-un termen scurt de timp evidențierea schimbărilor structurale ale țesutului tiroidian și determinarea tacticii tratamentului optim.

3. În depistarea schimbărilor autoimune ale țesutului tiroidian mai informativ este studiul citomorfologic preoperator (puncția-biopsie prin aspirație cu ac subțire) - 80% de rezultate corecte. Corectitudinea altor metode de diagnosticare este mai mică.

4. Studiul patomorfologic al preparatelor țesutului tiroidian excizat a evidențiat un caracter

morfolopatologic diferit al schimbărilor structurale în tiroidă: difuz, de focar și infiltrația limfocitară focală a țesutului tiroidian, ce orientează diagnosticul și conduita de tratament.

5. Tratamentul chirurgical al tirohiperplaziilor autoimune este argumentat și corect din punct de vedere al etiopatogeniei acestor maladii, deoarece chirurgical este înlăturat un volum considerabil de țesut tiroidian antigenproducător (substratul maladiei), ce duce la micșorarea bruscă a agresiiei autoimune în reziduuil tiroidian restant.

6. Studiul parametrilor calității vieții la pacienții cu tirohiperplazii autoimune în termenii tardivi (1-5 ani) după tratamentul chirurgical a confirmat eficacitatea tratamentului complex al THAI. Au fost obținute rezultate bune și satisfăcătoare la 96% bolnavi operați.

7. Din punct de vedere clinic s-au evidențiat următoarele criterii de malignizare ale adenomului glandei tiroide:

- Creșterea bruscă a adenomului în lobul afectat.
- La palpație adenomul devine dur.
- Apariția senzației de nodul în timpul actului de deglutiție.
- Relieful adenomului devine noduros.

Bibliografie selectivă

1. Hotineanu V., Dubinin O., *Tratamentul chirurgical al gușii difuze toxice cu component autoimun. Al III-lea Simpozion Național de Chirurgie. Progrese și realizări deosebite în chirurgie.* Târgu-Mureș, România, 1996, p. 81-82.

2. Ahmed Me., Elwasila AA., Sanhoury M., Yagi K., *Surgical management of toxic goiter in Khartoum // Tropical & Geographical Medicine*, 1993, 45 (3), p.124-125.

3. De Groot L.J., Stanbury J.B., *The thyroid and its diseases // J. Wiley&Sons*, NY, 1975, p.249-404.

4. Ganchev G., Sechanov T., Velkov M., *Operativno lechenie na knipertireoidnite strumi – suvremen podkhod I tendentsii // Khirurgiia*, 1994, 47 (2), p.14-16

5. Mazzaferri, Ernest L., Management A., *Solitary Thyroid Rude // New England Journal of Medicine*, Feb., 328 (8), 1993, p.553-559

6. Pilegaatd H.K., Christiansen P.M., Hesson I., *Hemithyroidectomy. A consecutive series of 100 patients // Ugeskrift for Laeger*, Apr., 153 (14), 1991, p.972-974.

7. Привалов В.А., *Особенности клинико-морфологической динамики и результаты оперативного лечения некоторых заболеваний щитовидной железы в сочетании с аутоиммунными процессами // Автореферат диссертации ... канд. мед. н., Челябинск*, 1974.

8. Серпуховитин С.Ю., *Хирургическое лечение аутоиммунного тиреоидита (лекция) // Проблемы эндокринологии*, №1, 1992, с.37-39.

9. Цариковская Н.Г., Ткач Ф.С., Горбенко В.Н., *Хирургическое лечение Д.Т.З. сочет. с аутоиммунным тиреоидитом // Вестник хирургии*, № 5, 1987, с.13-16

Rezumat

Scopul lucrării a fost perfecționarea metodelor de diagnosticare pentru a evidenția schimbările autoimune în țesutul tiroidian în perioada preoperatorie, optimizarea tehnicii intervenției chirurgicale și determinarea volumului necesar al țesutului tiroidian înlăturat în funcție de gradul dezvoltării schimbărilor autoimune evidențiate.

A fost elaborat un complex de studii la pacienții cu maladii hiperplastice benigne ale GT, ce includ următoarele etape: clinică; de laborator; instrumentală; citomorfoloică.

Tratamentul chirurgical al maladiilor hiperplastice benigne ale glandei tiroide, asociate cu schimbări autoimune în țesutul tiroidian, efectuând un monitoring ulterior la acești pacienți, asigură un rezultat pozitiv și garantează pacienților o reabilitare socială și profesională deplină.

Summary

Thesis goal was the improvement of diagnosis methods for highlighting autoimmune changes in thyroid tissue in preoperative period; surgery intervention technique optimization and determining of the necessary quantity of thyroid tissue excised, depending on the degree of evolution of highlighted autoimmune changes.

There has been elaborated a complex of studies to the patients with hyperplastic benign diseases of TG that includes the following stages: clinical stage; laboratory stage: instrumental stage and cytomorphological stage.

Surgery treatment of benign hyperplastic diseases of thyroid gland, associated with autoimmune changes in thyroid tissue with a further monitoring of patients, provides a positive result and guarantees to patients a complete social and professional rehabilitation.

POSSIBILITĂȚI DE TRATAMENT AL CANCERULUI GLANDEI MAMARE, STADIILE II-III

Ludmila Dudareva-Istru, dr. h. în medicină, prof. cercet., **Angela Munteanu**, dr. în medicină, **Alexandru Zabunov**, dr. în medicină, **Svetlana Sidorova**, cercet. științ.,
Institutul Oncologic din Moldova

De studiul cancerul glandei mamare (CGM) sunt preocupați mulți savanți din toate țările lumii. Eforturile oncologilor sunt îndreptate spre majorarea eficacității tratamentului acestei patologii [3,7], deoarece incidența ei este în creștere permanentă [1,9], de asemenea și în Republica Moldova (anii 2000 - 35,4%; 2003 – 42,6%; 2004 - 46%), care deține locul întâi în structura morbidității oncologice.

Mortalitatea relativ constantă în ultimii ani pe fundalul morbidității în creștere și al numărului mare de cazuri avansate (stadiile III și IV au constituit în anul 2004 - 43,9%, iar stadiul II – 47,2%) la fel se consideră un proces răspândit ($T_1N_1M_0$, $T_2N_1M_0$) sau „nod-pozitive”, care demonstrează importanța metodelor contemporane complexe de tratament al cancerului mamar [2,4]. Rămâne în discuție problema importanței polichimioterapiei în plan neoadjuvant și adjuvant drept componentă a tratamentului complex radical și a influenței acesteia asupra rezultatelor la distanță [5,6,8].

Cele expuse mai sus, demonstrează necesitatea revizuirii strategiei tratamentului CGM, optimizării și standardizării tratamentului acestei patologii.

Scopul acestei investigații a fost ameliorarea rezultatelor la distanță ale tratamentului radical la pacienții cu CGM, stadiile II-III, prin optimizarea și standardizarea programelor de tratament specific.

Materiale și metode. În investigația dată, care reprezintă o temă a programului de stat, au fost incluse 584 de pacienți cu cancer la glanda mamară (CGM), stadiile II-III, confirmat citologic, care s-au tratat la Institutul Oncologic din Moldova în anii 1995-2005.

Din numărul total de pacienți – 172 au administrat tratament după program complex (PCHTN+TGT+MER+PCHTA) - lotul I, 203 pacienți după program complex nedeplin – lotul II, iar 209 pacienți au constituit lotul de control (III), deoarece tratamentul specific al acestora a început cu TGT preoperatorie și mastectomie. Grupele incluse în cercetarea noastră au fost identice după toți parametrii clinici analizați (vârsta, stadiul, dimensiunile tumorii primare, localizarea tumorii, afectarea sau neafectarea ganglionilor limfatici regionali, statusul ovarian menstrual etc.). Materialul primar a fost acumulat prin randomizare.

Majoritatea pacienților au constituit intervalul de vârstă de 41-60 de ani – 69,33% cazuri cu vârsta medie pe loturi de $49,3 \pm 0,65$ de ani. Și-au păstrat funcția ovarian-menstruală 58,4% pacienți, în menopauză de până la 1 an s-au înregistrat 33,6% cazuri.

Cele mai multe pacienți au avut proces canceros local, răspândit la glanda mamară (st. IIb + IIIa + IIIb) - 93,3% cazuri cu prezența ganglionilor limfatici axilari măriți (nod pozitiv).

Toate pacienții din loturile I și II (375) au început tratamentul specific cu PCHT neoadjuvantă,

care s-a efectuat după scheme-standard de PCHT: CMF și CAF. Numărul de cure a variat de la două la patru în funcție de stadiul inițial și eficacitatea curelor de PCHTN precedente cu un repaus între cure de 21-28 de zile în funcție de indicii hemodinamici. Tratament neoadjuvant după schema CMF au administrat 232 (61,87%) de paciente, iar după schema CAF - 143 (31,13%) de paciente. Deoarece schemele de PCHTN aplicate au fost standard, toxicitatea acestora era moderată și reacțiile adverse se îmbinau satisfăcător cu terapia de corecție.

După 2-3 săptămâni de la PCHTN, la bolnave a fost inițiat TGT preoperatorie la focarul primar și căile limfatice adiacente în DST = 40- 52 Gy. Din numărul total de paciente investigate (375), TGT preoperatorie au administrat 332 (88,5%). După finalizarea TGT preoperatorii, la 2-3 săptămâni s-a efectuat mastectomie radicală tip Madden – în 268 (71,42%) de cazuri – cu investigarea rezultatului morfologic definit și determinarea gradului de patomorfoză, a numărului de ganglioni limfatici regionali afectați de metastaze. Din diferite motive obiective n-au administrat etapa chirurgicală de tratament 107 (28,53%) paciente.

La 2-3 săptămâni după mastectomie se inițiază PCHT adjuvantă după schemele CMF – 2 și FAC – 2 (nu mai puțin de 4 cure cu repaus de 28 de zile). PCHTA au administrat în program deplin 249 (66,4%) de paciente și 126 (33,6%) necomplet.

Din 375 paciente incluse în cercetare, program complex (PCHTN + TGT + MER + PCHTA) au administrat în volum deplin 172 (45,87%) și nedeplin (din diferite motive obiective lipsea una din etapele de tratament descris după PCHTN) 203 (54,13%) paciente.

Rezultatele tratamentului au fost apreciate conform datelor clinice, oentgenologice (mamografic) și histologice. Aprecierea eficacității tratamentului și a efectelor toxice s-a efectuat conform recomandărilor OMS. Prelucrarea statistică a materialului s-a realizat la computerul „Pentium” – IV, fiind folosite diferite metode de apreciere a veridicității. În aprecierea rezultatelor la distanță s-a utilizat testul Caplan-Meier de formare a curbilor de supraviețuire și criteriile Cox – Mantel (Log-Rank) și Wilcoxon (Breslow) pentru compararea acestora.

Rezultate și discuții. Pacientele din loturile I și II (375) au început programul complex de tratament cu PCHTN. Eficacitatea nemijlocită a curelor de PCHTN a fost următoarea: eficacitatea globală (RC+RP>50%) a PCHTN a constituit 187 (49,9%) de cazuri, iar stabilizarea procesului s-a înregistrat în 186 (49,6%) de cazuri.

La administrarea schemei CMF efect obiectiv s-a obținut la 104 (44,9%) paciente și stabilizare – la 126 (54,2%) de paciente. La PCHTN după schema CAF – respectiv, 83 (58%) și 60 (42%).

Cele expuse mai sus nu relevă diferența statistic veridică dintre schemele de PCHTN (cu antracicline și fără) după eficacitatea nemijlocită ($P>0,05$), însă durata medie a remisiunii a fost mai mare la schema CMF – $48,5\pm 1,8$ luni față de cea la schema CAF – $30,0\pm 1,5$ luni ($P<0,001$). După finalizarea PCHTN, peste 2-3 săptămâni pacientele au administrat TGT preoperator. Din 375 de paciente din loturile I și II 43 (11,5%) de paciente n-au administrat TGT preoperatorie (din diferite motive). Astfel, eficacitatea terapiei preoperatorii (PCHTN + TGT) a fost evaluată la 332 (88,5%) de paciente (tab. 1).

Tabelul 1

**Eficacitatea nemijlocită a tratamentului preoperator
(PCHTN + TGT) în cancerul glandei mamare**

| Eficacitatea | Numărul de bolnavi | |
|-----------------|--------------------|------------|
| | Abs. | % |
| RC | 4 | 1,21 |
| RP> 50% | 219 | 66,16 |
| RC + RP > 50% | 223 | 67,37 |
| Stabilizare | 107 | 32,33 |
| Avansare | 2 | 0,3 |
| În total | 332 | 100 |

Astfel, eficacitatea obiectivă (RC + RP > 50%) în tratamentul preoperator (PCHTN + TGT) a constituit 223 (67,37%) de cazuri, stabilizare s-a înregistrat la 107 (32,33%) paciente, iar în 2 (0,3%) cazuri avansare în continuare a procesului pe fond de tratament.

La 2-3 săptămâni după finisarea TGT preoperatorii se îndeplinea mastectomie radicală. Din 375 de paciente au administrat etapa chirurgicală de tratament 268 (71,47%).

După mastectomie toate pacientele au administrat PCHTA conform schemei CMF – 2 sau FAC – 2. În lotul I PCHTA a fost efectuată în program deplin (CMF – 2 – 6 cure și la FAC - 2 - 4 cure cu repaus de 28 de zile), durata medie de viață la aceste paciente constituind $48,9 \pm 1,6$ luni. În lotul II au administrat PCHTA în program nedeplin (3-5 cure) 126 de paciente, durata medie de viață a acestora fiind mai joasă – $35,8 \pm 1,8$ luni ($P < 0,01$). Cele expuse mai sus sunt în favoarea efectuării PCHTA în program deplin.

Rezultatele la distanță în tratamentul cancerului glandei mamare, st. II-III, au fost evaluate la toate 584 de paciente. Analizând durata medie de viață pe loturi și supraviețuirea de 1, 3, 5 ani, am determinat că la lotul I (172 de paciente) (29,45%) durata medie de viață a fost de $50,0 \pm 2,8$ luni, la lotul II (203 (34,76%) – de $39,8 \pm 1,6$ luni și la lotul III (209 (30,79%) – numai de $28,6 \pm 1,9$ luni. Comparând durata medie de viață între loturi, am evidențiat o corelație statistică veridică în favoarea pacienților tratați cu programul complex de tratament (PCHTN+TGT+MER+PCHTA) - $P < 0,001$. Cele expuse mai sus sunt prezentate în *tab. 2*.

Deoarece una din sarcinile investigației a fost evaluarea eficacității tratamentului în funcție de schemele de PCHTN (CMF sau CAF), a fost analizată supraviețuirea pacienților și în funcție de aceasta.

Tabelul 2

Rezultatele la distanță ale tratamentului cancerului glandei mamare în funcție de programele complex și necomplex

| Program de tratament (loturi) | Nr. total | | Durata supraviețuirii (luni) |
|----------------------------------|-----------|-------|------------------------------|
| | abs. | % | $M \pm m$ |
| I complex | 172 | 29,45 | $50 \pm 2,0$ |
| II necomplex | 203 | 34,76 | $39,8 \pm 1,6$ |
| III control | 209 | 35,79 | $28,6 \pm 1,9$ |
| În total | 584 | 100,0 | $44,5 \pm 1,3$ |
| P | | | $P < 0,001$ |

Fiindcă PCHTN au administrat 375 de paciente, supraviețuirea acestora a fost analizată în funcție de schema de PCHTN (*tab. 3*).

Tabelul 3

Rezultatele la distanță a PCHTN conform schemelor

| Schema de PCHTN | Nr. total | | Supraviețuirea | P |
|-----------------|-----------|-------|----------------|--------|
| | abs. | % | $M \pm m$ | |
| CAF | 143 | 38,1 | $33,3 \pm 1,5$ | <0,001 |
| CMF | 232 | 61,9 | $51,9 \pm 1,7$ | |
| În total | 375 | 100,0 | $44,8 \pm 1,3$ | |

Astfel, durata medie de viață a pacienților care au administrat schema CAF a fost de $33,31 \pm 1,5$ luni cu supraviețuirea peste 1,3 și 5 ani: 97,8%; 84,6% și 80,4%, iar la pacientele tratate după schema CMF durata medie de viață a alcătuit $51,9 \pm 1,7$ luni cu supraviețuirea peste 1,3 și 5 ani: 98,3%; 80,9% și 76,3%.

Analiza comparativă a duratei medii de viață pe scheme a determinat o corelație statistic veridică ($P < 0,001$) în favoarea schemei CMF, pe când supraviețuirea peste 1,3 și 5 ani a fost, practic, identică ($P > 0,05$). Comparând supraviețuirea pacienților peste 1,3 și 5 ani, care au administrat PCHTN (loturile I și II) și a celor care n-au administrat (lotul III), s-a constatat că supraviețuirea peste 1,3 și 5 ani la aplicarea PCHTN a constituit: 98,1%; 82,8% și 78,4%, iar fără PCHTN: 92,8%; 49,9% și 33,5% respectiv. Cele expuse mai sus sunt în favoarea tratamentului complex cu includerea PCHTN – corelație statistic veridică ($P < 0,01$) (fig. 1). Supraviețuirea pacienților în funcție de programul de tratament aplicat este prezentată în fig. 2. După cum se vede din figură, curba de supraviețuire a pacienților tratate după program complex este cea mai majoră, apoi urmează curba de supraviețuire a pacienților cu program complex nedeplin, cea mai joasă fiind curba de supraviețuire a pacienților care au administrat inițial TGT preoperatorie și mastectomie. Comparând curbele de supraviețuire după criteriile Cox-Mantel (Log-Rank) și Wilcoxon (Breslow), s-a constatat o corelație statistic veridică între acestea ($P < 0,001$).

Supraviețuirea peste 1,3 și 5 ani în funcție de programul de tratament a fost următoarea: la programul complex (lotul I) - 98,8%; 91,6% și 90,0%; la programul complex nedeplin (lotul II) – 96,5%; 73,8% și 66,1%; la lotul de control, respectiv: 92,8%; 49,9% și 33,5%.

Analiza comparativă a supraviețuirii peste 1,3 și 5 ani la diferite programe de tratament a determinat că cele mai bune rezultate au fost obținute la programul complex, comparativ cu cel nedeplin sau cu lotul de control (fără PCHTN) - $P < 0,01$.

Cele expuse mai sus demonstrează necesitatea tratamentului cancerului glandei mamare, st. II-III, în program complex.

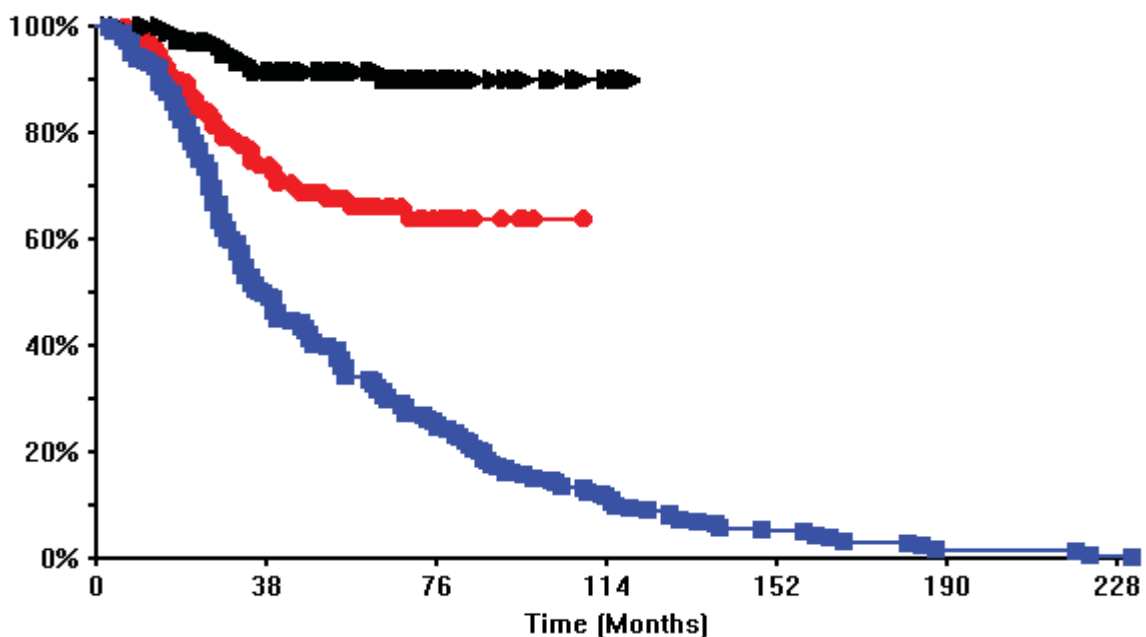


Figura 1. Supraviețuirea pacienților cu CGM în funcție de metoda de tratament

- 1 Schema CAF, 143 de bolnave
- ▶ 2 Schema CMF, 232 de bolnave
- 3 Fără PCHTN, 209 bolnave

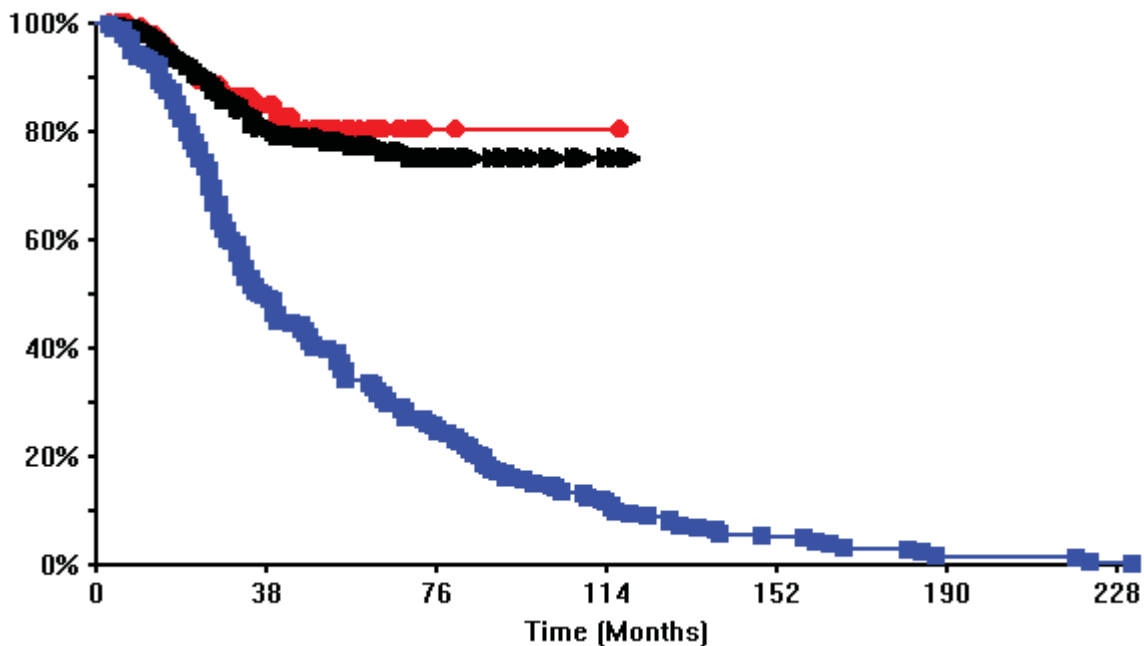


Figura 2. Supraviețuirea pacienților cu CGM în funcție de programul de tratament

- ▶ 1 Program complex, 172 de bolnave
- 2 Program ne deplin, 203 bolnave
- 3 Lotul de control, 209 bolnave

Concluzii

1. Evoluția agresivă a cancerului glandei mamare impune necesitatea tratamentului complex cu includerea polichimioterpiei la diferite etape de tratament, a radioterapiei și a metodei chirurgicale.
2. Polichimioterapia neoadjuvantă permite a obține o eficacitate obiectivă în 49,9% cazuri cu randamentul eficacității schemei CMF de 44,9% și al schemei CAF - în 58% cazuri, iar la continuarea tratamentului cu TGT preoperatorie eficacitatea obiectivă globală a crescut până la 67,4% cazuri cu înregistrarea patomorfozei de gradul III+IV în 33,6% cazuri.
3. Polichimioterapia adjuvantă în program deplin permite veridic a îmbunătăți supraviețuirea pacienților, comparativ cu supraviețuirea celor cu program nedeplin de PCHTA, respectiv, 48,9 luni și 35,8 luni ($P < 0,001$) și reprezintă o componentă obligatorie necesară în tratamentul CGM.
4. Analiza comparativă a schemelor de PCHTN (CMF și CAF) nu a constatat o corelație statistic veridică în favoarea acestora și eficacitatea neimijlocită în supraviețuirea peste 1,3 și 5 luni, însă s-a înregistrat o corelație între durata medie de remisiune și supraviețuire în favoarea schemei CMF, prin urmare, antraciclina nu dau rezultatul așteptat.
5. Analiza rezultatelor la distanță peste 1,3 și 5 ani a relevat o supraviețuire majoră a pacienților tratate după programul complex – 98,9%; 91,6% și 90% față de cele cu tratamentul complex nedeplin – 96,5%; 73,8% și 66,1%, dar mai ales, față de supraviețuirea pacienților din lotul de control la care tratamentul a fost inițiat cu TGT preoperatorie și mastectomie: respectiv, 92,8%; 49,9% și 33,5% ($P < 0,01$).

Bibliografie selectivă

1. Jemal A., Murray T., Samuels A. et. al., *Cancer Statistics*, 2003. CA Cancer J.Clin., 2003; 53:5-26.
2. Jovmir V. C., *Perspective în diagnosticul și tratamentul carcinomului in situ al glandei mamare* // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, Chișinău, 2005, p.75 -78.
3. Norton L., *New principles of the cytotoxic systemic therapy of primary breast cancer. 4 th Pan European Cancer Simposium. A new era in the management of breast cancer: improved survival with modern treatment modalities*, Cannes, 2000, 7-9.
4. M.Sofroni, N.Godoroja, V.Cernat, *Eficacitatea activităților în cadrul programului*

suplimentar de combatere și profilaxie a cancerului glandei mamare și cancerului colului uterin. Congresul II Național de Oncologie, Chișinău, 2005, p.14-16.

5. Виноградов В.М., Исаева И.Е., Ялыныч Н.Н., *Неoadъювантная интензивная химиолучевая терапия больных раком молочной железы. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, часть II, Минск, 25-28 мая 2004г., с. 46.*

6. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Гуров С.Н., *Некоторые аспекты неoadъювантной терапии местно-распространенного рака молочной железы. Юбил. Сб. “Этюды химиотерапии”*, Москва, 2000, с. 90- 98.

7. Летягин В.П., *Стандарты лечения больных первичным раком молочной железы. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. часть II, Минск, 25-28 мая 2004г., с. 61 - 62.*

8. Манзюк Л.В., Комов Д.В., Хайленко В.А., *Комбинированное лечение местно – распространенного рака молочной железы // Вопросы Онкологии, Санкт-Петербург, N 6, том 47, 2001, с.740 – 743.*

9. Пак Д. Д., Пономарев Р.С., *Гормонозависимые опухоли. Материалы IX Всероссийской конференции онкологов, СПб., 2002 г., с. 146.*

Rezumat

Studiul a fost consacrat unei probleme actuale a oncologiei - ameliorarea rezultatelor la distanță ale tratamentului radical în cancerul glandei mamare, stadiile II – III – și se bazează pe 584 de cazuri clinice.

S-a constatat supraviețuire maximă la pacientele care au administrat tratament cu includerea: polichimioterapiei neoadjuvante, telegamaterapiei, preoperatoriei, mastectomiei radicale și polichimioterapiei adjuvante.

Rezultatele obținute confirmă necesitatea tratamentului complex al cancerului glandei mamare, stadiile II – III, cu includerea metodelor terapeutice sus-numite.

Summary

This research is dedicated to the study of an actual oncology problem, concerning the improvement of distance results during the radical treatment of breast cancer, II and III degree, and it is based on 584 clinical cases. It was established that the patients with the highest level of survival were those, who were provided with a treatment, which included: pre-surgical polychemotherapy; pre-surgical telegammatherapy; radical mastectomy and postoperative polychemo-therapy.

The obtained results confirm the necessity of a complex treatment of breast cancer, II and III degree, using the above-mentioned therapeutic methods.

MALFORMAȚIILE CONGENITALE – PATOLOGIE ECOLOGICĂ

Ludmila Ețco, dr. h. în medicină, prof. cercet., **P.Stratulat**, dr. h. în medicină, prof. univ.,
Liubov Vasilos, dr. h. în medicină, prof. univ.; **Ala Cojocar**, dr. în medicină, **Elena Grigori**, dr. în medicină, IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

Acțiunea distructivă a omului asupra naturii a cauzat riscul ecopatogen pentru sănătatea locuitorilor planetei. Această stare este agravată de modificările globale ce au loc pe Pământ, dar și de particularitățile regionale. Din acestea fac parte factorii teritoriali climaterico-geografici, geochimici, sursele locale de poluare a biosferei, nivelul socioeconomic al populației etc.

Unul din factorii care au influențat sănătatea și soarta multor milioane de oameni a fost accidentul nuclear de la Centrala Atomică Energetică (CAE) Cernobîl din 1986, tragedie a secolului al XX-lea.

Acest imens pericol nu a ocolit nici populația țării noastre, deoarece enormele cantități de substanțe radioactive rezultate în urma exploziei au atins și teritoriul Republicii Moldova. Izotopii iodului au cauzat o creștere a fondului radiațional, care atingea 70-80 $\mu\text{R/oră}$, iar în unele locuri până la 700 $\mu\text{R/oră}$, ceea ce reprezintă un spor de 10-12 al fondului față de cel până la avarie. O gamă largă de radionucleizi artificiali (Stronțiu-90, Cesium-134, Cesium-137, Zirconiu-95 etc.) au poluat pe o perioadă îndelungată de timp anturajul omului, constituind o sursă potențială de iradiere interne și externe [5,6,7].

Radiația ionizantă (chiar și în doze ne semnificative) reprezintă un risc oncologic și teratogen sporit, condiționează tulburări ale procesului de dezvoltare a sistemelor imun, reproductiv și nervos la copii. Cu atât mai mult, influența asociată, îndelungată a factorilor menționați asupra organismului în creștere merită o studiere minuțioasă. Aceste cercetări științifice sunt direcționate spre găsirea unor căi de protecție contra influențelor antropogene patogene.

Unul din rezultatele influențelor mutagene și teratogene ale diferiților factori de mediu (poluanți din sol, apă, aer), xenobioți, precum și ale chimicalelor, radiației asupra celulelor sexuale și somatice sunt malformațiile congenitale. Creșterea numărului de mutații în celulele sexuale ale indivizilor aflați sub influența xenobioților duce la sporirea patologiei ereditare. Influențele asupra celulelor somatice condiționează apariția malformațiilor de dezvoltare congenitale.

În prezent, problema creșterii viciilor de dezvoltare congenitale prezintă interes atât pentru lumea medicală, cât și pentru omenire în întregime. Anomaliile de dezvoltare și viciile congenitale rămân și una din cauzele de bază și adesea inevitabile de deces al copiilor de vârstă fragedă din toate țările. În structura cauzală a mortalității infantile aceste patologii ocupă locurile prioritare [1, 2, 4].

Scopul studiului a fost determinarea dependenței dintre structura malformațiilor congenitale și particularitățile ecologice ale regiunii.

Rezultate și discuții. Luând în considerare cele expuse și în conformitate cu direcțiile prioritare de cercetare al IMSP ICȘDOSMC MS R.M. vizând reducerea influențelor negative ale factorilor chimici asupra sănătății populației și programul Internațional adoptat de OMS „Efectele medicale posibile cauzate de avaria de la CAE Cernobâl”, pe parcursul ultimilor două decenii au fost efectuate cercetări științifice în cadrul monitoring-ului genetic al nou-născuților, screening-ului gravidelor din grupul de risc genetic sporit, screening-ului medico-genetic randomizat în localități ale republicii cu diferit nivel de chimizare a agriculturii și de poluare a apei potabile, studiul cauzelor mortalității infantile (survenite în republică în anii 2000-2001) etc. pe un lot sumar de circa 20 000 de cazuri.

Conform datelor Registrului Național al malformațiilor congenitale (MC) din R.M., elaborat în această perioadă, și Registrului IMSP ICȘDOSMC, care includ rezultatele monitoring-ului MC la nou-născuți, incidența de bază a MC în R.M. a constituit 188,86 la 10 000 de nou-născuți, ceea ce corespunde indicilor medii din registrele EUROCARD – 194,7 la 10 000 de nou-născuți ($p > 0,01$).

Totodată, analiza dinamicii incidenței MC în R.M. în două cincinale (1991-1995 și 1996-2000) a evidențiat modificări semnificative. Pe parcursul primei perioade s-a majorat incidența totală a MC manifeste clinic ($p < 0,001$), a variantelor morfogenice congenitale (VMC) ($p < 0,001$), polidactiliei (MC „model”) ($p < 0,05$), și a altor MC poligenice: MC de cord ($p < 0,01$), hidrocefalie ($p < 0,05$), hipospadias ($p < 0,001$). În următorii 5 ani a avut loc o diminuare a proceselor de mutagenză indusă. Însă cercetările ulterioare au apreciat o dependență dintre incidența anumitor forme nozologice și caracterul factorilor ecologici negativi.

Studiul comparativ al răspândirii generale și al diferitelor forme nozologice ale malformațiilor congenitale în funcție de nivelul de poluare a zonei cu chimicale agricole și contaminare radioactivă ca rezultat al accidentului de la CAE Cernobâl a permis a concluziona următoarele.

În zona de nord, unde nivelul de chimizare a agriculturii era în limite admisibile, dar după catastrofa de la Cernobâl a fost înregistrat unul dintre cele mai înalte fonduri radioactive gama, s-a determinat cea mai înaltă incidență generală pentru microcefalie – viciu marker al acțiunii radiației (2,9 la 10 000 nou-născuți). Aceste date demonstrează rolul efectelor stocastice ale dozelor mici de radiație în intensitatea proceselor de mutagenză.

Cercetările similare ale situației în zonele de centru și de sud ale republicii – regiuni cu cel mai înalt nivel de utilizare în deceniile precedente a chimicalelor agricole (în special, a celor clororganice)

– au stabilit o intensitate înaltă a proceselor de mutageneză, care în perioada 1991 – 1995 a fost din contul creșterii incidenței polidactiliei (MC „model”) ($p < 0,05$), MC de cord ($p < 0,01$), incidenței totale a VMC ($p < 0,01$) pentru zona de centru și din contul MC „model” spina bifida ($p < 0,01$) pentru zona de sud.

Totodată, screening-ul genetic efectuat în zonele cu apă potabilă intens poluată de nitrați a constatat un nivel înalt al patologiilor ereditare și congenitale la copii. Astfel, nivelul riscului genetic era mai înalt în zonele cu poluare intensă de chimicale agricole, nitrați și minerale a apei potabile (136,0‰ contra 67,0‰ la copiii zonei de control, $p < 0,05$).

Anomaliile minore multiple de dezvoltare – stări ce indică riscul înalt de apariție a maladiilor ereditare – se determinau mai frecvent la copiii care utilizează apă intens poluată de toxicanți chimici (4066,7 - 4800,0‰ contra 1000,0‰ la copiii din localitățile relativ favorabile ecologic, $p < 0,001$).

Patologiile ereditare la copiii din localitățile intens poluate atingeau nivelul de 330,0 - 466,7‰ contra 50,0 - 156,5‰ în zonele de control cu stare ecologică relativ favorabilă ($p < 0,01$).

Este regretabil faptul că rata incidenței prin MC a copiilor în republică prezintă o pantă în ascendență și pe parcursul ultimilor ani (conform datelor statisticii medicale oficiale). Astfel, acest indice s-a majorat lent pe parcursul ultimilor 5 ani de 1,75 ori (de la 24,1/100 000 la 42,1/100 000 copii de 0-18 ani) (fig. 1). Rata prevalenței MC se menține la un nivel sporit pe parcursul aceleiași perioade și oscilează de la 95,5-110,6/100 000 de copii cu vârsta de 0-18 ani (fig.2).

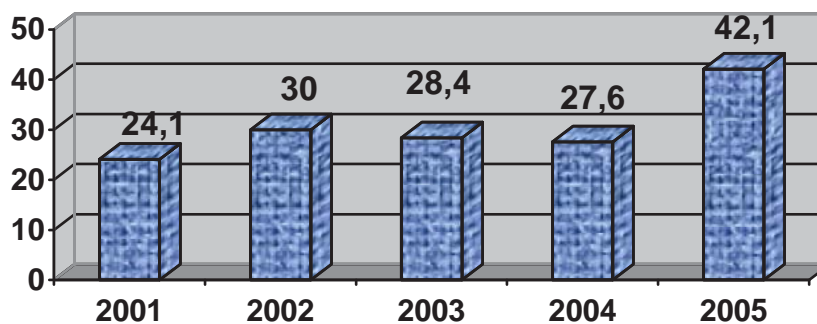


Figura 1. Rata incidenței prin malformații congenitale a populației din Republica Moldova (la 100 000 de copii)

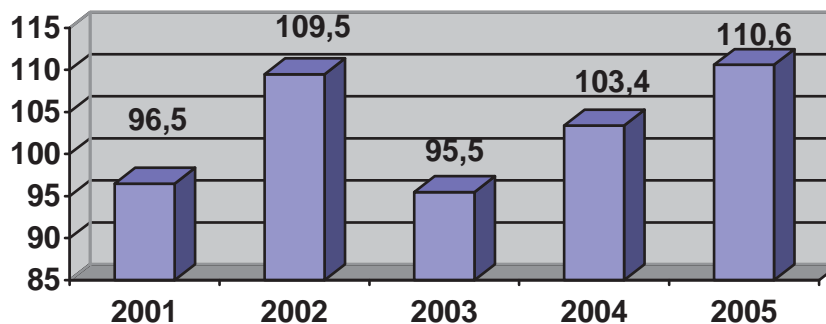


Figura 2. Rata prevalenței prin malformații congenitale a populației din Republica Moldova (copii)

MC rămân a fi una din cauzele frecvente de mortalitate infantilă în republică. Cercetările noastre recente ale cazurilor de mortalitate infantilă au determinat că la 20,5% (75 din 365) din copiii decedați cauza decesului au fost malformațiile ereditare și congenitale.

Analizând structura nozologică a malformațiilor, care au cauzat decesul copiilor în vârstă de până la un an, putem afirma că printre cazurile de deces cauzate de anomalii congenitale și ereditare prevaleta patologia ereditară; cel mai frecvent au fost întâlnite malformațiile combinate ale cordului, care au constituit 69,3%. Acestea erau prezentate de aberații cromozomiale (în special sindromul Down) în 10,6% din cazuri; anomalii multiple de dezvoltare – în 6,7% din cazuri (tab. 1).

**Structura nozologică a mortalității infantile prin
malformații ereditare și congenitale**

| <i>N/o</i> | <i>Nozologia</i> | <i>Rata din cazurile totale de deces infantil (%)</i> |
|------------|--|---|
| 1. | Malformații congenitale ale cordului | 69,3 |
| 2. | Anomalii de dezvoltare ale sistemului nervos central, inclusiv: | <i>Total</i> 22,4 |
| | - hidrocefalie | 12,0 |
| | - microcefalie | 1,3 |
| | - atrofia creierului | 3,9 |
| | - amiotrofie spinală Vernig-Hofman | 1,3 |
| | - spina bifida | 1,3 |
| | - hipoplazia creierului | 2,6 |
| 3. | Tumoare a creierului | 1,3 |
| 4. | Anomalii de dezvoltare ale plămânilor | 4,0 |
| 5. | Aneurisma aortei | 1,3 |
| 6. | Anomalii de dezvoltare ale rinichilor, inclusiv: | <i>Total</i> 6,6 |
| | - polichistoză | 4,0 |
| | - aghenezie | 1,3 |
| | - rinichi dublu | 1,3 |
| 7. | Aberații cromozomiale | 10,6 |
| 8. | Anomalii multiple de dezvoltare | 6,7 |
| 9. | Mucoviscidoză | 2,7 |
| 10. | Anomalii de dezvoltare ale tractului gastrointestinal | 2,7 |
| 11. | Defectul oaselor craniene | 1,3 |

Concluzii

Materialele expuse sunt alarmante, dacă este conștientizat impactul ecologiei nefavorabile asupra sănătății națiunii în întregime. Pentru redresarea situației create, micșorarea influențelor negative ale factorilor de mediu asupra omului este necesară consolidarea eforturilor lumii științifice, organizațiilor obștești, de protecție a mediului și, nu în ultimul rând, ale statului.

Bibliografie selectivă

1. Azbel' M.Y., *Mortality invariants and their genetic implications. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 95 (15): 9037-41, 1998, Jul. 21.
2. Dagan O., Birk E., Katz Y., Gelber O., Vidne B., *Relationship between caseload and morbidity and mortality in pediatric cardiac surgery—a four year experience.* Isr. Med. Assoc. J. 2003, Jul., 5(7):471-4.
3. Mathews T.J., Menacker F., MacDorman M.F., *Infant mortality statistics from the 2001 period linked birth/infant death data set.* Natl Vital Stat Rep., 2003, Sep., 15;52(2):1-28.
4. Zlotogora J., Leventhal A., Amitai Y., *The impact of congenital malformations and Mendelian diseases on infant mortality in Israel.* Isr. Med. Assoc. J., 2003, Jun., 5(6):416-8.
5. Bahnarel I., Ursuleanu I., Chețoi Z. et al., *Radioactivitatea mediului și a produselor alimentare și iradierea suplimentară a populației Republicii Moldova cauzată de accidentul nuclear de la Cernobâl.* Lucrările conferinței „Poluarea mediului și sănătatea”, Chișinău, 1995, p. 45-50.
6. Grigori E., Gargaun S., Startulat P., Gropa S., *Consecințele medico-genetice ale poluării mediului ambiant. mater. confer. naționale „Estimarea riscului mediului ambiant pentru sănătatea mamei și copilului”,* Chișinău, 1998, p. 89-95.
7. Rojas A., Ojera M.E., Baarraza X., *Congenital malformations and pesticide exposure,* vol. 128 (4), 2000, p. 399-404.

Rezumat

În lucrare sunt prezentate rezultatele monitoring-ului ecologic și medico-genetic multianual al unui lot de circa 20000 de copii din Republica Moldova. Au fost determinate dependențele veridice dintre răspândirea anumitor forme nozologice ale malformațiilor congenitale și ereditare și nivelul de poluare radiațională și chimică a biosferei.

Summary

In the article there are presented the results of the environmental and genetical monitoring of a group of 20000 children from the Republic of Moldova. There had been determined statistically reliable dependence between the incidence of certain congenital and hereditary diseases and the level of radioactivity and chemical pollution of biosphere.

PRINCIPII DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN TERATOMUL OVARIAN LA ADOLESCENTE (PREZENTARE DE CAZ CLINIC)

Eva Gudumac, membru corespondent, dr. h. în medicină, prof. univ., **Veaceslav Babuci**, dr. h. în medicină, conf. cerc., **Vladimir Radilov**, dr. în medicină, conf. univ., **Virgil Petrovici**, specialist în morfopatologie, **Alexandru Jalbă**, dr. în medicină, asistent universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”

Tumorile ovariene la adolescente se află în atenția specialiștilor din cauza diagnosticului tardiv și al rezultatelor nesatisfăcătoare frecvente ale tratamentului. Polimorfismul clinic este determinat, în mare măsură, de compresia organelor vecine și de apariția complicațiilor, cum sunt infecția, ocluzia intestinală, fistulizarea, malignizarea etc. (E.E. Vișnevski, 1997, V.F. Kokolina et al., 2003, V.I. Kulakov et al., 1994).

Teratomurile pot fi descoperite, practic, la nivelul tuturor segmentelor organismului (teratom nazal, cervical, cerebral, orofaringian, timic, tiroidian, pericardiac, mediastinal, gastric, diafragmatic, pancreatic, cecal, renal, mezosigmoidian, retroperitoneal etc.). Teratomurile în regiunea abdominală se dezvoltă mai rar decât în cea sacrococcigiană. Totodată, localizările de elecție ale teratomurilor sunt reprezentate de regiunea sacrococcigiană (40%), cu o frecvență înaltă la copiii cu vârsta sub 5 ani, incidența lor scăzând progresiv odată cu vârsta și, respectiv, ovariană (40%) (S.M. Selvaggi, B.J. Guidov, 2001).

Incidența teratomurilor este de 1:30 000–40000 de nașteri cu o frecvență de 3 ori mai mare la sexul feminin. Studiile citogenetice au arătat că diferite căi genetice pot condiționa fenotipul caracteristic acestui tip de tumoră. Nu se exclude originea clonală comună a teratomurilor și a tumorilor maligne provenite din celulele germinale ale testiculului.

Teratomurile mature se prezintă ca tumori solide, chistice sau solid-chistice. Există tumori embrionare ce conțin derivate a două sau a trei foițe embrionale sau a uneia dintre foițe cu excepția mezodermei. Teratomurile care conțin derivate ectodermice sau endodermice au fost numite teratomuri monodermale. Localizarea teratoamelor este, de regulă, unilaterală, iar în 15% cazuri acestea pot fi bilaterale și în 20% maligne. Statisticile demonstrează că maturitatea tumorilor teratoide ale ovarelor contralaterale poate să nu coincidă (A.R. Karseladze, 2005).

Teratomurile imature dețin o frecvență de 3% din numărul total al bolnavilor cu teratoame și sunt prezentate de țesuturi embrionale nervoase, cartilajinoase sau de tip mezodermal. (A.R. Karseladze, 2005).

Scopul lucrării este de a prezenta limitele chirurgiei cu viză curativă în tratamentul teratomurilor ovariene la adolescente în funcție de dimensiuni absolut impresionante. Tratarea unui număr mare de cazuri de tumori ovariene la copiii cu vârste cuprinse între cea a nou-născutului și 18 ani, descoperite întâmplător, ne determină să ne referim la unele noțiuni de diagnostic și tratament.

Cazul prezentat se referă la un teratom matur, cu diagnosticul imagistic și histopatologic bine documentat de teratom ovarian.

Pacienta C. în vârstă de 16 ani a fost internată în secția de chirurgie toraco-abdominală a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu” pe 25.07.2005 (f/o nr.05792) cu diagnosticul de tumor abdominal depistat cu ocazia unui control în baza unui sindrom ocluziv intestinal. La examenul echografic s-a descoperit o formațiune tumorală abdominală majoră.

Anamneza a identificat că cu 2 ani în urmă părinții au observat mărirea în volum a abdomenului, dar, deoarece aceasta nu provoca suferințe, la medic nu s-au adresat.

Examenul obiectiv la internare: stare generală bună, tegumente palide. Examenul local a scos în evidență abdomenul mărit vădit în dimensiuni, la palpație s-a determinat o formațiune tumorală de dimensiuni impresionante de consistență dur-elastică, nedureroasă.

Echografia a relevat o formațiune gigantică lichidiană (190 x 205 mm) cu multiple septuri în interior, contur neregulat, deci o formațiune cu un conținut neomogen al tumorii, unde zonele chistice alternau cu cele solide. Laboratorul a indicat o anemie moderată, probele biologice fiind în limitele normei.

În cazul diagnosticului de tumor abdominal se intervine chirurgical cu anestezie generală prin abord laparotomic median, operația având drept scop excereza tumorului. La revizie în cavitatea abdominală o fost descoperită o formațiune tumorală chistică de consistență elastică, incapsulată, de dimensiuni impresionante, care a putut fi exteriorizată în plaga operatorie numai după puncția acesteia (fig.1). Ulterior a fost mobilizată formațiunea tumorală, care adera la ansele intestinale și care avea origine din ovarul stâng (fig.2).

Tumora s-a extirpat radical (fig.3). Cavitatea abdominală a fost drenată cu o lamelă de mânășă, fiind refăcut planul anatomic. Evoluția postoperatorie a fost simplă cu sublimarea drenului la a 3-a zi postoperator.

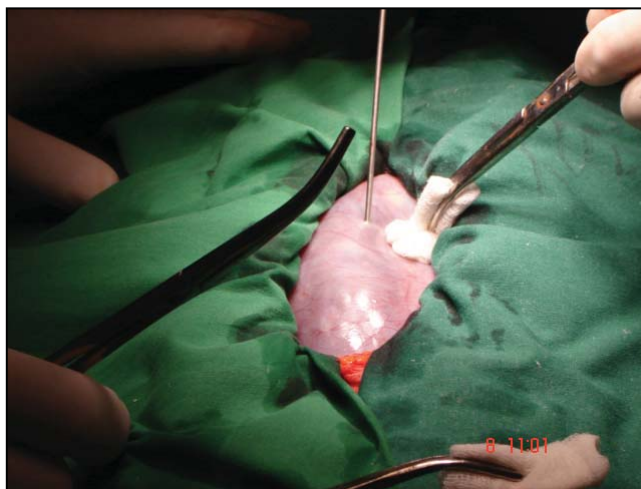


Figura 1. Puncția formațiunii chistice a abdomenului

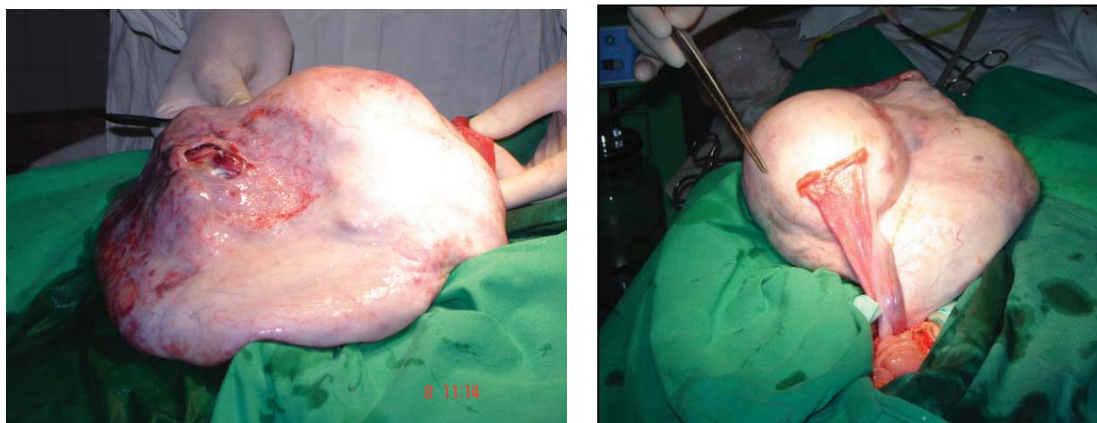


Figura 2. Aspectul intraoperator al tumorului chistic al ovarului stâng

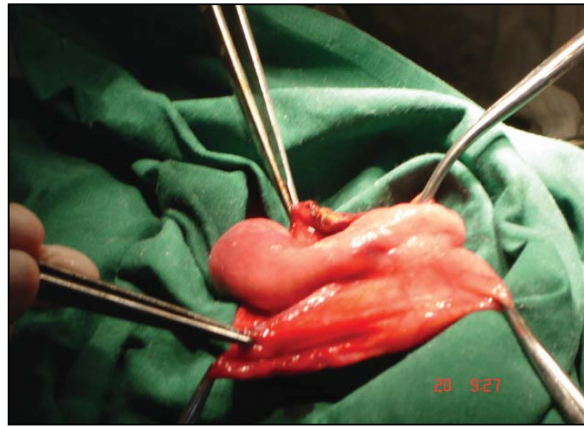


Figura 3. Aspectul intraoperator după înlăturarea radicală a tumorului ovarului stâng

Piesa operatorie (fig.4) a fost o formațiune tumorală de 21 x 18 cm în diametru, de consistență variabilă-dură în focar, cu zone fluctuabile sau turgistente. În secțiune tumorul manifestă o structură diversă prin prezența formațiunilor chistice de 5-7 cm sau de 1-3 cm în diametru, mai frecvent cu conținut seros transparent. Unele structuri chistice erau localizate în conglomerări, căptușite cu mase grăsoase și lagună. De asemenea erau bine evidențiate structuri din țesuturi fibroase și osteocartilaginoase.

Examenul histopatologic a arătat diverse structuri tisulare diferențiate de proveniență preponderent ecto- și endodermală, prezente prin țesut cartilaginos și adipos matur, foliculi piloși, glande sebacee, țesuturi diferențiate fibromusculare, pe unele arii țesuturi nervoase, neuroglie și trunchiuri nervoase și țesut limfatic cu neformarea unor structuri foliculare diferențiate cu centre germinative. Formațiunile chistice erau căptușite cu epiteliu pavimentos necornificat, ciliat, prismatic, bine diferențiat, frecvent cu conținut seros sau proteic, unele din ele căptușite cu celule pavimentoase descumate.

Examenul clinic și imagistic al pacientului la patru luni postoperator nu a decelat semne locale de recidivă a teratomului.



Figura 4. Aspectul macroscopic al tumorului înlăturat

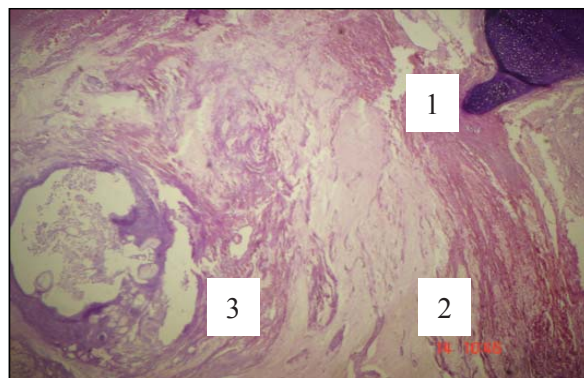


Figura 5. Microfoto. Teratom chistic diferențiat (matur):
1 – țesut cartilaginos; 2 – țesut nervos (neuroglie); 3 – formațiuni chistice cu conținut seros, cu epiteliu pavimentos, ce include glande sebacee intramurale

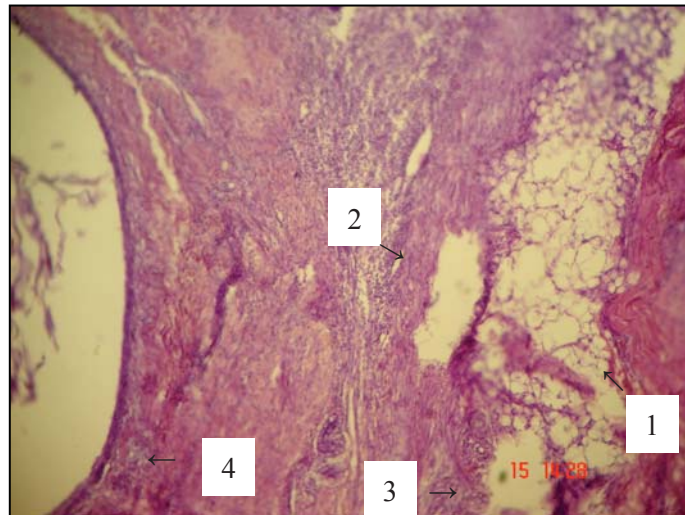


Figura 6. Microfoto. Teratom: 1 – țesut adipos diferențiat; 2 – țesut limfatic; 3 – trunchiuleț nervos; 4 – scuamă celulară epidermală

Rezultate și discuții. În literatura de specialitate se menționează că teratoamele sunt printre cele mai frecvente tumori întâlnite la copil (40%). Autorii conchid că tumorile ovariene nu au o simptomologie specifică în funcție de structura morfologică, cu excepția unor cazuri de tumor hormonal activ. Metodele contemporane de diagnostic (echografia abdominală, tomografia computerizată) în majoritatea cazurilor permit a stabili diagnosticul, localizarea inițială, atitudinea față de structurile anatomice adiacente. Cu toate acestea în cazurile unor formațiuni tumorale de dimensiuni majore numai laparoscopia se dovedește a fi concludentă (H.Alexander, 1995, G.I.Savelieva, 1996, V.F.Kokolina et al., 2003). Examenul definitiv al teratoamelor este reprezentat de varietatea deosebită a modificărilor histopatologice.

Histopatologic teratomurile mature sunt prezentate totalmente de țesuturi mature, conținând structuri tisulare asemănătoare celor din organele normale (creier, ochi, ureche, dinți, vase etc.) cu un grad înalt de organizare. Baza tumorii este reprezentată de o cavitate chistică căptușită cu epiteliu aplatisat, de la care concentric pornesc restul componentelor structurale ale tumorii: glande sebacee și sudoripare, fire de păr, epiteliu de tip respirator, structuri cartilajinoase. În același timp, în teratomurile mature pot fi depistate semne caracteristice pentru patologia neoncologică – procese distrofice sau displastice (nevus, focare de angiofibromatoză sub epidermis, structuri bazaloide, modificări lactaționale în țesuturile glandei mamare etc. (A.R.Karseladze, 2005).

Totuși se poate sublinia că teratomurile mature la adolescente pot să rămână o perioadă îndelungată de timp „mute”, fiind depistate în perioade avansate ale maladiei, ceea ce creează probleme majore de diagnostic. Tratamentul teratomului trebuie să fie totdeauna chirurgical și să includă exereza completă pentru înlăturarea riscului de recidivă a maladiei.

Este necesar de atenționat că în toate cazurile (teratom benign sau malign) există posibilitatea recidivei, motiv pentru care pacienții operați trebuie monitorizați clinic, imagistic pe o perioadă de mai mulți ani.

Concluzii

1. Teratomurile ovariene mature în copilărie reprezintă cea mai frecventă tumoare ovariană și pot atinge dimensiuni impresionante. Malignizarea tumorii este cu atât mai mare, cu cât componenta imatură este mai mare. Teratomurile imature dacă copilul este mai mic au un pronostic mai bun.

2. La copiii în perioada de prepubertate predomină tumorile benigne. Procentul maximum de tumori maligne se întâlnește la vârsta de 13-14 ani.

3. Clinic multe teratomuri ovariene sunt relativ asimptomatice (mărirea în volum a abdomenului, masă tumorală palpabilă), altele pot mima abdomenul acut (dureri abdominale, vărsături etc.).

4. Echografia, tomografia computerizată decelează o tumoră intraperitoneală gigantică, consistență lichidiană, uneori este dificil de stabilit apartenența de organ sau de apreciat dacă aparține de ovarul drept sau de cel stâng.

5. Atitudinea terapeutică este în funcție de aspectul operator și de rezultatul histopatologic.

6. Recidiva se explică prin:

- îndepărtarea incompletă a tumorii;
- efracția capsulei intraoperator;
- existența elementelor maligne nediagnosticate.

Bibliografie selectivă

1. Alexander H., *Overview of the development of laparoscopic surgery at the gynecologic clinic of the Leipsig University. Zbl. Gynak.*, 1995, 117 (6): 310-113.

2. Selvaggi S.M., Guidov B.J., *Immature teratoma of the ovary on fluid cytology // Diagnostic Cytopathology*, 2001, 75:411.

3. Вишневецкая Е.Е., *Детская онкология*. Высшая школа, Минск, 1997, 396 с.

4. Карселадзе А.Р., *Клинико-морфологическая диагностика опухолей яичников // Архив патологии (приложение)*, 2005, с.36-42.

5. Коколина В.Ф., Алиханов А.А., Дядик М.Г., Сенякович Н.Б., *Диагностика доброкачественных опухолей и опухолевидных новообразований яичников у детей // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, т.2, №3, 2003, с.39-44.

6. Кулаков В.И., Кузнецова М.Н., Мартыш Н.С., *Ультразвуковая диагностика в гинекологии детского и подросткового возраста*, М. Мед., 1994, 280 с.

7. Савельева Г.И., *Итоги и перспективы отечественной эндоскопии в гинекологии // Акушерство и гинекология*, 1996, (5): 3-5.

Rezumat

Autorii prezintă cazul unei paciente de 16 ani cu teratom al ovarului stâng rezolvat chirurgical. Actualmente există progrese semnificative în diagnosticul și tratamentul teratomurilor fetale sau imediat după naștere. Diagnosticul teratomurilor organelor viscerale este dificil, ele determinând simptomatologia prin dimensiuni datorită compresiei compresiei organelor vecine sau prin apariția de complicații – ocluziei intestinale, infectare, malignizare. Calea de abord este în funcție de particularitatea fiecărui caz.

Summary

The authors present a clinical case of a 16 years old girl with left ovary teratoma, surgically ablated. At present, there are significant progresses in diagnosis and treatment of teratomas in fetus or immediately after birth. The diagnosis of visceral teratomas is difficult; these tumors determine an uncharacteristic clinical picture due to adjacent organ compression or manifest itself through complications – bowel obstruction, infection, malignization. The surgical approach depends on each case individually.

ASPECTE CLINICO-PATOGENICE ÎN MIELOPATIA ISCHEMICĂ LENT PROGRESIVĂ VERTEBROGENĂ

Diomid Gherman, academician, prof. univ., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”

Etiologia dereglărilor vasculare ischemice în patologia vertebrogenă este direcționată mai frecvent de schimbările degenerativ distrofice ale coloanei vertebrale. Au fost studiați un lot de

209 pacienți cu patologia vertebrogenă: osteocondroza vertebrală 126 de pacienți, spondilopatia dishormonală – 51, osteocondroza juvenilă Scheuermann – 17, sinostoza congenitală – 15, în vârstă de 20-70 de ani, preponderent de 50-70 de ani.

Patologia vasculară medulară vertebrogenă poate să se declanșeze acut și lent progresiv. Dereglările medulare ischemice lent progresive în literatura de specialitate se întâlnesc sub denumirea de mielopatie discirculatorie ischemică (Barre, 1953, Bonduelle 1953, Brain, 1954, Clarke, Robinson, 1956, Jellinger, Neumayer, 1962, Bogorodinschi et al., 1966, D.Gherman, 1972, 1981 et al.). Formele clinice se deosebesc prin gravitatea ischemiei și localizația focarului ischemic.

Substratul morfologic în mielopatia discirculatorie studiată în 21 de cazuri se manifestă printr-o rarefiere a țesutului medular și focare ischemice preponderent în sistemul arterei spinale anterioare. (fig.1, 2)

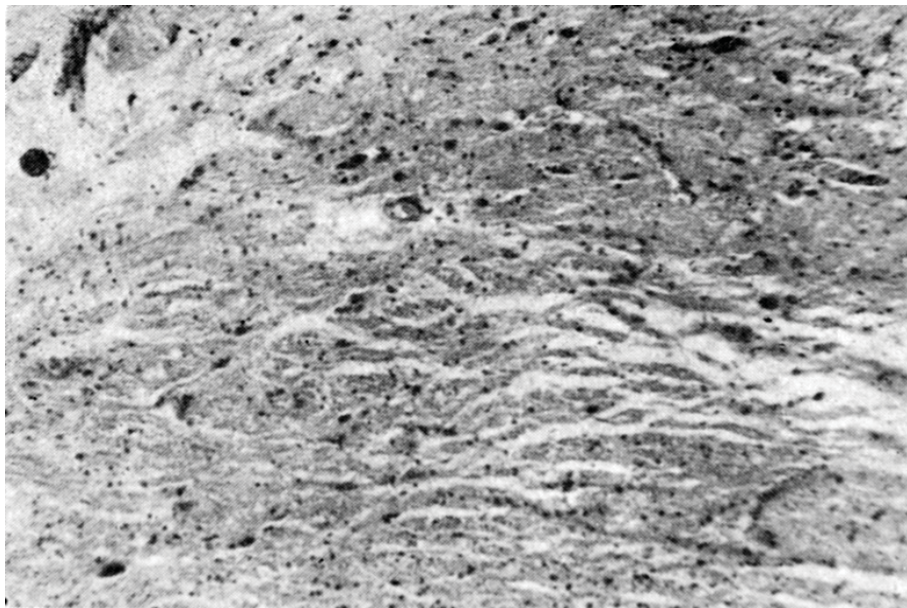


Figura 1. Cordonul medular C6. Rarefiere a țesutului medular

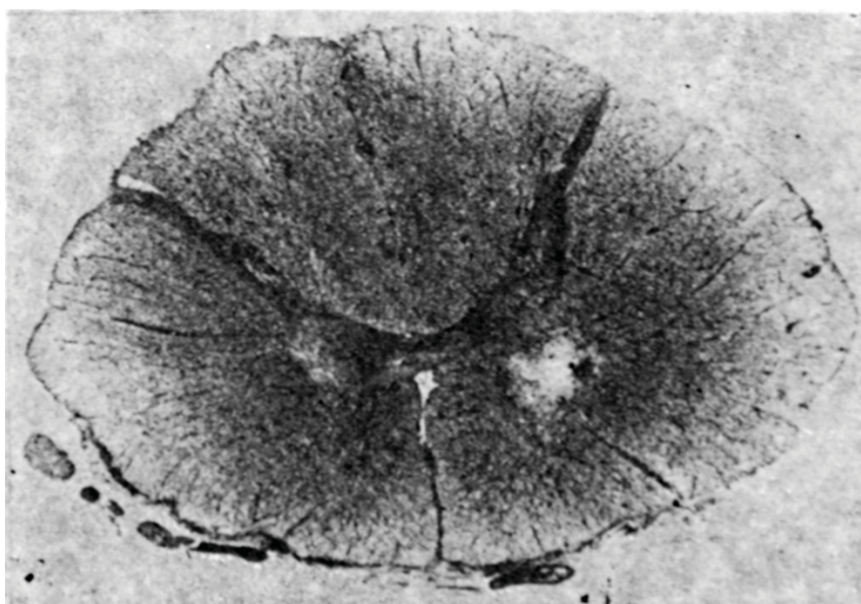


Figura 2. Cordonul medular Th3. Focare ischemice în coarnele anterioare

Despre gravitatea ischemiei, vorbesc 3 stadii: claudicația intermitentă medulară, mielopatia discirculatorie compensată și mielopatia discirculatorie decompensată.

Claudicația intermitentă medulară se manifestă prin slăbiciune în membrele inferioare, care apare pe măsura înaintării distanței peste 200-300 de metri și pacienții sunt nevoiți să se odihnească, după ce pot din nou parcurge această distanță. La pragul înalt de slăbiciune în membre la unii pacienți apar chemări imperioase la micțiune și se depistează semne piramidale.

Claudicația intermitentă medulară poate progresa în mielopatie discirculatorie subcompensată, când deficitul neurologic este stabil și pacienții sunt mobili sau în mielopatia decompensată, când deficitul neurologic este mai grav și pacienții sunt imobili.

Deoarece simptomele de frunte în mielopatia ischemică sunt dereglările motorii, rațional este de format sindroamele medulare, pornind de la aceste considerente. Au fost stabilite trei sindroame ale mielopatiei discirculatorie ischemice: amiotrofic, spastico-amiotrofic, spastic.

Sindromul amiotrofic. Acest sindrom mai frecvent se dezvoltă în sistemul arterei spinale anterioare, la nivelul cervical (3:1). La pacienți treptat se instalează o atrofie la mâini și regiunea humero-scapulară cu fibrilații musculare la debut cu hiperreflexie, care treptat trece în areflexie. Atrofia poate timp îndelungat să nu progreseze. Pot apărea dereglări de sensibilitate superficială, hipoestezie slab pronunțată în segmentele cervicale. Procesul ischemic poate mult timp să nu progreseze (mai mult de 10 ani), în unele cazuri progresează treptat și în perioada de până la 3 ani se termină letal.

Sindromul spastico-atrofic. Evaluează preponderent la nivelul cervical. Debutează cu atrofii și fibrilații, lent progresează în mâini și în regiunea humero-scapulară cu evaluarea treptată a paraparezei spastice în membrele inferioare. Uneori afecțiunea poate debuta cu tetrapareză spastică, la care succesiv se alătură atrofia și fibrilații musculare în mâini. Sensibilitatea poate fi dereglată parțial, mai puțin pronunțată în segmentele cervico-toracice, treptat inferior se intensifică și la nivelul lombo-sacrat din nou intensivitatea hipoesteziei se micșorează până la normal în segmentele sacrale inferioare (tip mielopat).

Patogenia sindromului amiotrofic și spastico-amiotrofic a intumescenței cervicale este declanșată în legătură cu afectarea arterei spinale anterioare, care este comprimată sau stenozată de un conflict discovertebral sau de un proces fibrozant al meningelor. În funcție de particularitățile vascularizării măduvei la nivel cervical în unele cazuri evaluează cu un sindrom amiotrofic în altele spastico-amiotrofic. Conform datelor lui Turunbull et al., (1966), în segmentele inferioare cervicale în 1-10 cazuri arterele spinale posterioare sunt absente, deci arterele spinale anterioare sunt unicele care vascularizează regiunea respectivă. În cazul în care a.spinale posterioare sunt prezente, afectarea arterei spinale anterioare duce la un sindrom amiotrofic, deoarece a.spinală anterioară vascularizează preponderent coarnele anterioare; când a.spinale posterioare sunt absente evaluează sindrom spastico-amiotrofic, deoarece a.spinale anterioare parțial vascularizează și structurile cordoanelor laterale (tr. spinotalamic, căile piramidale).

Sindromul spastico-amiotrofic la nivel cervical poate fi acompaniat de un sindrom bulbar cu atrofia limbii și m.oris orbicularis, care se explică prin faptul că arterele spinale anterioare la nivelul bulbului vascularizează porțiunea structurală, unde este localizat nucleul n.hipoglos și glosofaringian, care se află în zona distală de vascularizare a a.spinale anterioare și în caz de insuficiență vasculară sunt afectate, în primul rând, celulele motorii acestor nuclei – „zona critică” bulbară.

Sindromul spastic se întâlnește mai frecvent decât formele precedente. Localizarea focarului ischemic la nivel cervical dezvoltă o tetrapareză spastică, iar localizarea focarului la nivel toracic declanșează o parapareză spastică inferioară. Tetrapareza spastică poate fi acompaniată de dereglări de sensibilitate superficială tip segmentar sau conductiv. Dereglări sfincteriene pot fi în cazurile avansate ale procesului ischemic. Patogenia mielopatiei discirculatorii cu tetrapareză spastică fără dereglări de sensibilitate profundă urmează să fie explicată de prezența unui focar ischemic la frontiera dintre a.spinală anterioară, posterioară și vaza corona – „zona critică” în plan orizontal la nivel cervical (fig. 3).

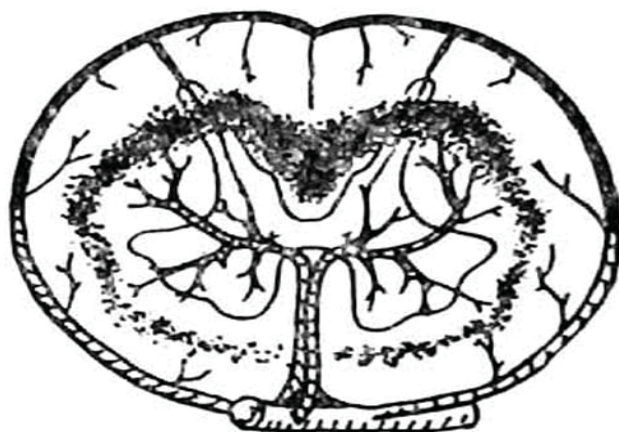


Figura 3. Focarul ischemic intramedular la nivelul cervical

Patogenia mielopatiei ischemice cu tetrapareză spastică și dereglări ale sensibilității profunde se explică printr-o ischemie în sistemul arterelor spinale posterioare, care vascularizează porțiunea tractului piramidal, ce asigură inervația membrelor inferioare, precum și cordoanele și coarnele posterioare.

Parapareză spastică în mielopatia discirculatorie se desfășoară în cazul formării focarului ischemic la nivelul toracal la nivelul „zonelor critice” Th4. Parapareză spastică în funcție de gravitatea ei poate fi acompaniată de dereglări pelviene și ale sensibilității. La debut aceste simptome pot fi intermitente, agravându-se în caz de efort fizic, iar mai târziu aceste simptome sunt stabile nereversibile.

Parapareză spastico-atrofică în bazinul inferior de vascularizare se desfășoară mai frecvent în caz de insuficiență vasculară în sistemul arterei Adamkiewicz. Pe fundal de parapareză spastică inferioară, treptat apar fibrilații musculare și atrofia mușchilor membrelor inferioare. În funcție de gravitatea ischemiei și afectarea motoneuronilor coarnelor anterioare parapareză spastico-atrofică se poate transforma într-o parapareză atrofică cu areflexii și atrofii difuze ale membrelor inferioare.

În patogenia mielopatiei ischemice vertebrogene lent progresive o perioadă îndelungată era atribuită factorului compresiv din partea schimbărilor distrofice (hernii, osteofii, protruzii, osificarea legamentelor ș.a.) al coloanei vertebrale.

Kahn (1947), Bucy et al. (1948), Clark (1955), Schweider et al. (1954), Hook, Irgher et al. (1963) au atribuit compresia măduvei spinării din partea lig.dentat și efectuau laminectomia cu disecția ligamentului.

Conform altei păreri, proveniența compresiunii era atribuită stenozei sagitale a canalului vertebral (Boysen, 1954, Nugent, 1959, Paillas, 1959, Wolf, 1960, Khilnani et al., 1963, I.Kolomeițev, 1965, D.Stulman et al., 1966, Iu.Rumeanțev, 1972, Hashimoto, et al., 1977, Harris 1977, Statford 1978, Hawkins 1978 et al.). După părerea acestor autori, dacă diametrul canalului sagital este mai mic de 13 mm, schimbările spondilotice pot provoca o compresiune medulară.

După publicarea lucrării lui Brain et al. (1952), teoria compresivă a patogeniei mielopatiei a cedat teoriei vasculare. Brain consideră că patologia medulară în osteocondroza vertebrală (disc, osteofii) este declanșată atât de factorul compresiv, cât și de cel vascular, susținând că ultimul este un factor foarte important. Ulterior majoritatea cercetătorilor în patogenia mielopatiei de etiologie vertebrogenă atribuiă obiectivul de evaluare factorului vascular decât compresiv (Allen, 1952, Bradshaw, 1957, De Seze et al., 1959, Stortebecker, 1960, Corbin, 1961, S.Davidencov, Ia.Popeleanski, V.Miheev et al., 1963, 1966, 1972, D.Gherman, 1961, 1972, 1981, Taylor, 1964, Stollman, 1964, Stoops, King, 1965, Brieg et al., 1966, Pertuisset et al., 1976, Harris, 1977, Havins et al., 1978, Scoromeț et al., 1998). Compresia vasculară poate avea loc în diferite puncte de atingere a arterelor vertebrale, radiculo-medulare, art. spinale anterioare și posterioare de diferite schimbări artrozice. Un rol important în compresia arterelor joacă ligamentul flav (Taylor, 1964, Stolman et al., 1964, Brain et al., 1952, O.Connel, 1955, N.Bogolepov et al., 1963, M.Brotman, 1964, M.Sangheli, 1999, S.Pleşca, 2003),

care favorizează procesul aderentia fibrozant al meningelor. V.Miheev (1965), Iu.Rumeanțev (1972) din 113 pacienți operați cu mielopatie discogenă la 102 au depistat hipertrofia ligamentului flav.

În baza datelor clinice și clinico-morfologice ne-am trasat obiectivul de a confirma că în patogenia mielopatiei vertebrogene rolul de frunte îl are ischemia, care are o evoluție lent progresivă și este determinată de lezarea vaselor medulare de o genă multifactorială.

Pe primul loc se deplasează factorul compresiv. Este bine cunoscut faptul că vasele pot fi comprimate mai ușor decât țesutul medular. Datele morfologice au stabilit că deși este factorul compresiv pe linie sagitală a măduvei, morfologic s-a depistat nu distrucția măduvei, dar cavitate ischemică în zona de vascularizare anumitului vas medular. Brieg et al. (1966), studiind factorul compresiv în schimbările spondilotice, a demonstrat că ele detectează vasele medulare mai frecvent în caz de o flexie bruscă a capului. Al doilea enunț patogenetic în mielopatia ischemică lent progresivă este procesul aderentia al meningelor și țesutului conjunctiv paramedular la nivelul procesului discogen, care poate altera și vasele medulare. I.Irgher și Iu.Rumeanțev (1972), din 112 pacienți operați din motive mielopatiei discogene cervicale la 93 de pacienți au depistat proces aderentia fibrozant, care se extindea pe tot largul câmpului de operație. Radioizotopomielometria la pacienții examinați cu osteocondroză vertebrală a arătat schimbări difuze la diverse niveluri ale permeabilității canalului rahidian și nu totdeauna coincidea cu conflictul discovertebral M.Sangheli (1999). Prezența procesului fibrozant al țesutului conjunctiv a fost înregistrată și în cercetările morfologice nu numai subarahnoidal, dar și epidural, mai ales, în partea anterioară a măduvei și în punctele de emergență a radiculilor în regiunea orificiilor intervertebrale. Compresia arterelor radiculomedular în aceste puncte poate influența o insuficiență vasculară medulară (fig 4).

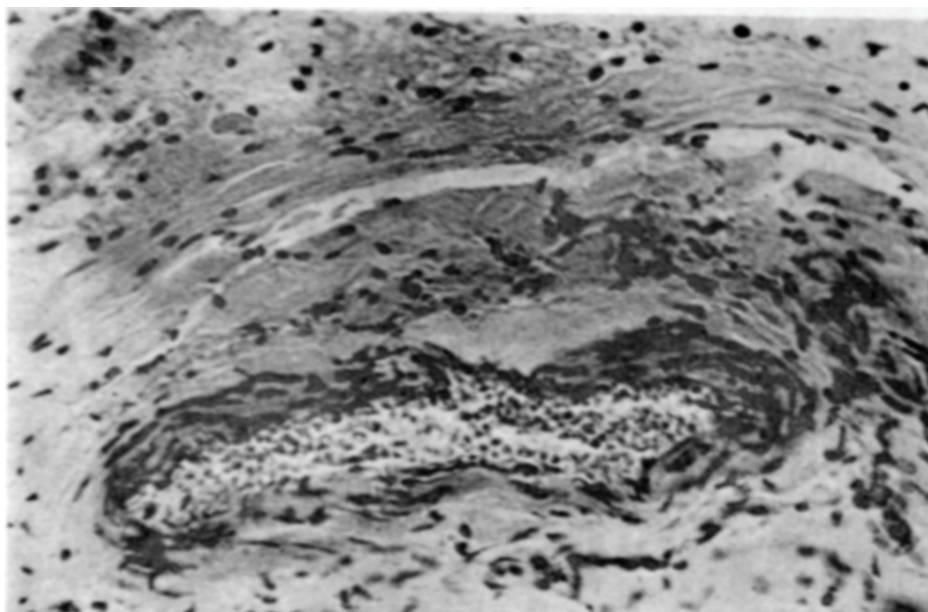


Figura 4. Constrângerea arterei de procesul aderentia fibrozant paramedular

Al treilea factor care poate influența desfășurarea unei insuficiențe vasculare medulare sunt modificările pereților vaselor medulare propriu-zise. Examinările histologice au arătat că arterele și venele medulare au pereții îngroșați și lumen îngustat din contul hiperplaziei intimale și adventițiale. Lumenul unor vase mici conțin trombi hialinici (fig 5).

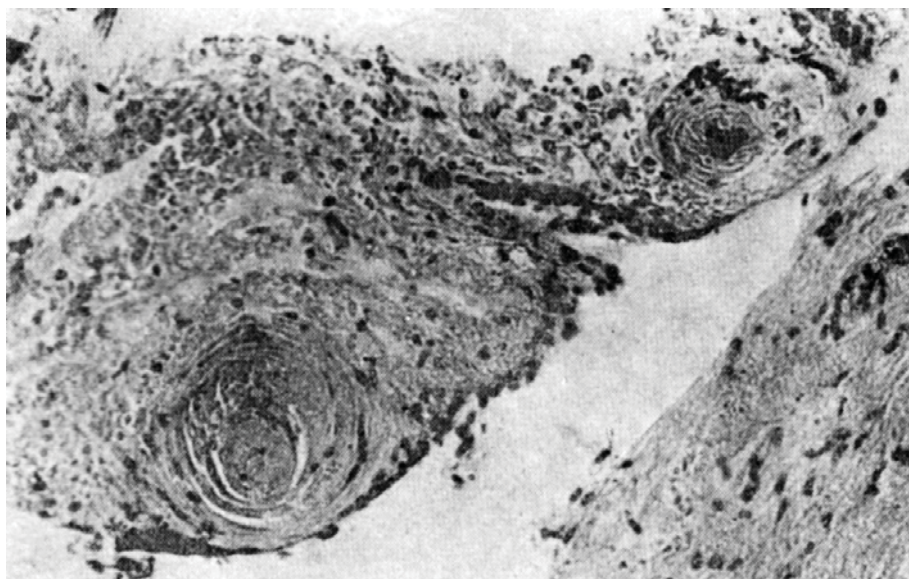


Figura 5. Trombi hialinici în arterele paramedulare înconjurate de proces aderent fibrozant

Aceste schimbări sunt mai evidente în apropierea focarelor ischemice și se observau atât în meninge, epidural, cât și intraspinal. Proveniența aterosclerotică a acestor schimbări vasculare poate fi exclusă pe motivul că ele se întâlnesc atât la persoane tinere, cât și în vârsta înaintată. Ele erau prezente la nivelul focarelor ischemice și nu se întâlneau în alte organe, de aceea este rațional să fie dependente de schimbările degenerativ distrofice ale coloanei vertebrale și ale procesului adeziv fibrozant al țesutului paravertebral.

Modificările pereților vasculari para- și intramedulare produc un dezechilibru al vascularizării colaterale, duc la o decompensare a fluxului sangvin și sugerează mărirea procesului ischemic (M.Brotman, 1965, D.Bogorodinski et al., 1968, D.Gherman, 1972).

Bibliografie selectivă

1. Barre J., *Rev. Neurol.*, 1953, 88.
2. Brain Q., *Rev. neurol.*, Brain, 1958, 275.
3. Clarcke E., Robinson P., *Brain*, 1956, 26, 483.
4. Jellinger R., Neumayer E., *Rev. Neurol.*, 1962, 106, 666.
5. Kalin R. J., *Neurosurg*, 1947, 4, 191.
6. Boysen H., *Act. Radiol*, 1954, 42, 101.
7. Богородинский Д., Скоромец А., *Инфаркты спинного мозга*, 1973.
8. Коломейцева И., Макарова Е., *Патология позвоночника и спинного мозга*, М., 1965, 176.
9. Штульман Д., Румянцев Ю., *Журн. невр. псих.*, 1966, 10, 1476.
10. Иргер И. М., Румянцев Ю.В., в кн.: *Поражение спинного мозга при заболеваниях позвоночника*, М., 1972, 169.
11. Герман Д.Г., *Ишемические нарушения спинального кровообращения*, Кишинев, 1972.
12. Герман Д.Г., Скоромец А., *Нарушения спинального кровообращения*, Штиинца, Кишинев, 1972.
13. Sangheli M., *Mielopatia vasculară cronică toracică*, teza de doct. în șt. med., 1999.
14. Pleșca S., *Manifestările neurologice în osteocondropatia vertebrală juvenilă*, teză de doct. în șt. med., 2003.

Rezumat

Au fost studiați un lot de 209 pacienți cu mielopatie ischemică vertebrogenă: osteocondroză – 126, spondilopatie osteoporotică – 51, sinostoză congenitală – 15, osteocondropatia juvenilă

Scheuermann – 17. Clinica s-a manifestat în 3 sindroame: amiotrofic, spastico-amiotrofic și spastic. În patogenia mielopatiei ischemice se atribuie factorul compresiv vascular (hernii, osteofii, protruzii, stenoza de canal, osificarea ligamentelor), prezența procesului aderențial fibrozant paramedular și hiperplazia pereților vasculari, intimal și adventițial cu micșorarea lumenului sau prezența trombilor hialini.

Summary

There were studied 209 patients with ischemic myelopathy of vertebral origin: osteochondrosis-126, osteoporotic spondylopathy-51, congenital synostosis-15, Sheuerman juvenile osteochondropathy-17. The clinical picture manifested within 3 syndromes: amyotrophic, spastic-amyotrophic and spastic. In the pathogenesis of the ischemic an important role is played by the vascular compressive factor (hernias, osteophytes, protrusions, canal stenosis, ligament ossification), paramedular aderențial fibrozant process, hyperplasia of the vascular wall, intimate and adventitia with narrowing of the lumen or presence of the hyaline thrombi.

PREPARATELE ENTOMOLOGICE – O NOUĂ DIRECȚIE DE CERCETARE ȘI ELABORARE A MEDICAMENTELOR

Victor Ghicavii, dr. h. în medicină, prof. univ., Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova; **Nicolae Bacinschi**, dr. în medicină, conf. univ., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Din cele mai vechi timpuri omul a folosit natura în viața cotidiană fie pentru a rezolva problemele nutriționale, fie pentru a combate sau a preveni unele maladii. Cele mai mari realizări le-a obținut în urma folosirii plantelor, inițial sub forme native (infuzii, decocturi, tincturi, extracte), ulterior a început să extragă din ele substanțe biologice active (flavonoide, glicozide, alcaloizi, terpeni etc.) mai mult sau mai puțin purificate.

În ultimele decenii specialiștii o atenție tot mai mare acordă insectelor, care numără circa 1,5 mln de specii, număr cu mult mai mare decât cel al plantelor (300000). Insectele prezintă interes nu numai datorită numărului lor, dar și modului de adaptare și reacționare la condițiile variate ale mediului. În activitatea lor oamenii s-au ciocnit mai mult cu consecințele negative ale impactului insectelor (dăunători ai culturilor agricole, stări patologice în urma înțepăturilor sau a contactului cu eliminările insectelor etc.). Totodată, în unele situații insectele sau formele lor de dezvoltare (larvele, pupele etc.) au salvat viața omului. Un exemplu convingător în această ordine de idei pot servi „larvele chirurgicale”, care salvează viața militarilor, colonizând plăgile cu eliminarea ulterioară a unor substanțe ce preveneau infectarea organismului. Exemplele de acest fel i-au determinat pe cercetători să-și îndrepte atenția asupra insectelor, sistemului lor de apărare, supraviețuire, adaptare și de comportament.

Actualmente specialiștii în domeniul biologiei au constatat că insectele pot produce o mulțime de substanțe biologice active (peptide, hormoni, feromoni etc.), ce pot servi drept modele de imitare sau, ceea ce este mai important, ca sursă nouă pentru obținerea preparatelor medicamentoase. De menționat că eforturile lor s-au soldat deja cu rezultate importante, în practica medicală fiind introduse unele suplimente alimentare sau medicamente entomologice cu proprietăți antivirale, imunomodulatoare, antibacteriene, hepatoprotectoare, antitumorale etc. (M.Ciuhrii, 1999, 2002; S.Cerniș și colab., 2002; S.Cerniș, 2004; N.Markina, 2005; V. Ghicavii și colab., 2005).

Actualmente în domeniul științei farmaceutice tot mai pronunțat se realizează o nouă direcție – farmacologia preparatelor entomologice, considerată viitorul medicinei contemporane. În acest context și farmacologii din țară au inițiat studiile experimentale și clinice a mai multor substanțe obținute din insecte cu variate proprietăți specificate de Centrul Științific Aplicativ „Insect-Farm” din România.

Materiale și metode. În studiul respectiv au fost analizate produse biologice active,

obținute la diverse etape de dezvoltare a insectelor (ouă, pupe) cu proprietăți hepatoprotectoare, imunomodulatoare, antiinflamatoare etc. Investigațiile chimice au demonstrat că la o anumită etapă de dezvoltare a insectelor se constată o diferență în conținutul componentelor esențiali: proteine, lipide, glucide (tab.1).

Tabelul 1

Conținutul de proteine și lipide (colesterol, trigliceride) ale produselor biologic active din ouă și pupe de Lepidoptere

| <i>Parametrii produselor biologic active</i> | <i>PBA N1 (ouă)</i> | <i>PBA N2 (pupe)</i> |
|--|---------------------|----------------------|
| Proteine (g/l) | 52,0 | 21,0 |
| Lipide (mg/g) | 320 | 121,5 |
| Colesterol (mg/g) | 1,2 | 0,08 |
| Trigliceride (mg/g) | 102,5 | 89,4 |

Date importante au fost obținute și la analiza calitativă și cantitativă a proteinelor, lipidelor. Astfel, s-a constatat că în componența proteinelor sunt prezenți majoritatea aminoacizilor esențiali și neesențiali (tab.2), ceea ce permite a concluziona că insectele în procesul activității lor pot sintetiza diverse proteine cu funcții foarte variate și importante. Recent din larvele unor insecte au fost extrase niște peptide ce manifestă proprietăți antivirale. Ulterior s-au sintetizat analogi cu un lanț scurt de 10-15 aminoacizi (alostatine), care provoacă și efecte antitumorale, antibacteriene (N.Markina, 2005).

Deoarece substanțele biologic active obținute din insecte pot fi folosite efectiv în lupta cu agenții infecțioși, una din direcțiile de cercetare a preparatelor entomologice este testarea activității antimicrobiene. Astfel, în studiile *in vitro* s-a determinat influența substanțelor biologic active obținute din țesuturile diferitelor insecte din clasa *Lepdoptere*, cum sunt HI-1 (entoheptin) și IM-2 (imupurin), asupra culturilor de *Staph.aureus*, *Str. faecalis*, *E.coli*, *Pr.vulgaris*, *Ps. aeruginosa*, *Candida albicans*, *As.niger*, *As. fumigatus* și *Penicillium*.

Tabelul 2

Conținutul de aminoacizi (mg/100 mg) ai produselor biologic active din ouă și pupe de Lepidoptere

| <i>Aminoacizii</i> | <i>PBA N1 (ouă)</i> | <i>PBA N2 (pupe)</i> |
|-----------------------------|---------------------|----------------------|
| Acid asparagic | 3,76 | 5,2339 |
| Treonină | 1,5034 | 2,7378 |
| Serină | 1,4694 | 1,8645 |
| Acid glutamic | 5,1194 | 6,8441 |
| Prolină | 1,7173 | 2,9489 |
| Cisteină | 1,4021 | 1,4317 |
| Glicină | 1,6783 | 2,2646 |
| Alanină | 1,6476 | 2,9693 |
| Valină | 1,3353 | 2,5392 |
| Metionină | 0,490 | 0,1949 |
| Izoleucină | 1,3679 | 2,2427 |
| Leucină | 1,9852 | 3,2788 |
| Tirozină | 1,5905 | 3,0443 |
| Fenilalanină | 4,0960 | 8,4520 |
| Histidină | 0,7521 | 1,4232 |
| Lizină | 2,9281 | 3,9386 |
| Acid γ -aminobutiric | 0,8533 | 0,9300 |
| Arginină | 1,9171 | 2,6030 |
| Triptofan | 1,7402 | 0,6445 |
| În total | 37,3533 | 55,4857 |

Rezultatele obținute au demonstrat că produsele respective sunt puțin active față de bacteriile gram-pozitive și gram-negative, fungii fiind inhibați la o concentrație de peste 600 μg/ml. Totodată, de menționat că acestea au preîntâmpinat contaminarea mediilor nutritive la testarea efectului antiviral, deși nu erau tratate cu preparate antibacteriene. Datele obținute *in vitro* pot fi determinate de faptul că insectele, spre deosebire de organismul uman, încep să producă câteva zeci de peptide la pătrunderea nemijlocită a infecției. Astfel, P.Pirogov și alți medici au observat că dacă în plaga militarilor se inoculau larvele unor insecte, aceștia supraviețuiau datorită epurării maselor necrotice și eliminării unor substanțe cu proprietăți antibacteriene (N.Markina, 2005). Ulterior au fost căpătate extrase din astfel de larve, demonstrându-se acțiunea lor antibacteriană. Cercetătorii ruși, sub conducerea biologului S.Cernîș, au evidențiat câteva clase de compuși proteici cu activitate antimicrobiană marcată, care pot nu numai să lizeze bacteriile și fungii, dar și să reorienteze activitatea sistemului imun în lupta efectivă cu infecția, inclusiv cea virală (N.Markina, 2005).

În afară de activitatea antimicrobiană *in vitro* s-a studiat și efectul antiviral asupra tulpinilor virusurilor poliomielitei tip 1, 2 și 3, stomatitei veziculare și herpetic tip 1. Investigațiile efectuate au demonstrat că preparatele cercetate nu inhibă virusurile respective. Posibil, aceasta se poate explica prin faptul că efectul antiviral se va manifesta la nivelul organismului integral. Această presupunere se bazează pe datele ce relevă că acțiunea peptidelor, obținute din insecte, sau a analogilor sintetici, diferă de cea a preparatelor antivirale cunoscute prin cuplarea cu exteroreceptorii leucocitelor cu stimularea recunoașterii antigenilor virali sau activarea celulelor-kilere naturale. În absența antigenilor și a celulelor afectate leucocitele își mențin un nivel normal de activitate (S.Cernîș și coaut., 2002; N.Markina, 2005). Datele obținute, precum și studiul minuțios al sistemului imun al insectelor confirmă că modularea celulelor imunocompetente ale organismului uman este responsabilă de acțiunea antibacteriană, antivirală și chiar de cea antitumorală.

Sugestiile respective au stat la baza inițierii studiului acțiunii imunomodulatoare a substanțelor entomologice. Cercetările *in vitro* au depistat o diminuare a T- și B-limfocitelor, precum și a T-helperilor cu creșterea a T-supresorilor. În același timp, s-a constatat că preparatele exercită o influență stimulatorie mai puternică asupra neutrofilelor cu un indice mai mic de modulare prin ce se confirmă o acțiune mai intensă în caz de diminuare a răspunsului imun.

Datele din literatura de specialitate confirmă că sistemul imun al insectelor, deși diferă de cel uman, nu numai că nu cedează acestuia, dar poate fi chiar superior prin mecanismele și consecințele activării lui. Astfel, la analiza statusului imun al pacienților cu infecții virale, tratați cu preparate entomologice, s-a constatat o activare a kilerilor naturali, aceasta determinând lupta de sine stătătoare a organismului cu infecția, localizarea acțiunii în locul afectării și reducerea efortului sistemului imun. Din acest punct de vedere insectele sunt o sursă unică de obținere a preparatelor medicamentoase, iar discifarea mecanismelor răspunsului imun va constitui nu numai o problemă științifică fundamentală, ci va deschide noi posibilități de combatere a maladiilor infecțioase.

Acțiunea benefică asupra ficatului s-a manifestat în afecțiunile hepatice experimentale induse prin paracetamol (*tab.3*) și fenilefrină (*tab.4*). În aceste cazuri preparatele entomologice manifestau o acțiune hepatoprotectoare prin reducerea nivelului enzimelor transaminazelor (AlAT și AsAT), precum și prin ameliorarea parametrilor metabolici.

Testările clinice la pacienții cu hepatite virale au demonstrat o eficacitate înaltă a preparatelor entomologice (entoheptin (HI-1) și imupurin (IM-2)). Aceasta se manifestă prin ameliorarea simptomelor clinice, reducerea sindromului de citoliză (a nivelului transaminazelor) și coleastăză (a conținutului bilirubinei, fosfatazei alcaline) (*tab.5*), precum și a proceselor de peroxidare lipică și statusului imun.

**Modificările nivelului AsAT și AlAT în ser la șobolani
în afecțiunea hepatică experimentală prin paracetamol**

| <i>Grupele de animale</i> | <i>Numărul de animale</i> | <i>AsAT UAI</i> | <i>AlAT UAI</i> |
|---|---------------------------|--|--|
| 1. Lotul intact | 7 | 164,2±10,9 | 56,7±2,8 |
| 2. Paracetamol 500 mg/kg unimomentan peste 7 zile | 6 | 325,0±34,9 P ₁₋₂ <0,05 | 150,7± 19,4 P ₁₋₂ <0,05 |
| 3. Paracetamol 500mg/kg +HI-1 500 mg/kg 7 zile | 7 | 296,6±21,1 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ >0,05 | 105,8±14,1 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ >0,05 |
| 4. Paracetamol 500 mg/kg + IM-2 500 mg/kg 7 zile | 7 | 314,6±19,2 P ₁₋₄ <0,05 P ₂₋₄ >0,05 | 124,0±9,1 P ₁₋₄ <0,05 P ₂₋₄ >0,05 |
| 5. Paracetamol 500 mg/kg + 500 mg/kg 14 zile | 6 | 251,5±28,6 P ₁₋₅ <0,05 P ₂₋₅ >0,05 | 114,5±7,9 P ₁₋₅ <0,05 P ₂₋₅ >0,05 |
| 6. Paracetamol 500 mg/kg + HI-1 500 mg/kg 14 zile | 6 | 207,5±9,3 P ₁₋₆ >0,05 P ₃₋₆ <0,05 P ₅₋₆ >0,05 | 90,7±6,1 P ₁₋₆ >0,05 P ₃₋₆ <0,05 P ₅₋₆ <0,05 |
| 7. Paracetamol 500 mg/kg + IM-2 500 mg/kg 14 zile | 7 | 183,3±11,9 P ₁₋₇ >0,05 P ₄₋₇ <0,05 P ₅₋₇ >0,05 | 86,3±4,7 P ₁₋₇ >0,05 P ₄₋₇ <0,05 P ₅₋₇ <0,05 |

La pacienții cu hepatită cronică virală C, care au urmat tratament cu entoheptin și imupurin, s-a constatat o diminuare a proceselor de peroxidare a lipidelor (scăderea dialdehidei malonice și a conjugaților dienici) și o intensificare a sistemului antioxidant (majorarea nivelului superoxididismutazei, catalazei și ceruloplasminei).

**Modificările nivelului AsAT, AlAT în ser la șobolani în
afecțiunea hepatică experimentală prin fenilefrină**

| <i>Grupele de animale</i> | <i>Numărul de animale</i> | <i>AsAT, U/L</i> | <i>AlAT, U/L</i> |
|--|---------------------------|--|--|
| 1. Lotul intact | 7 | 164,2±10,9 | 56,7±2,8 |
| 2. Fenilefrină în doză sumară de 125 mg/kg peste 7 zile | 7 | 200,8±11,6 P ₁₋₂ <0,05 | 90,3± 8,4 P ₁₋₂ <0,05 |
| 3. Fenilefrină în doză sumară de 125 mg/kg +HI-1 500 mg/kg 7 zile | 7 | 179,4±12,2 P ₁₋₃ >0,05 P ₂₋₃ >0,05 | 70,4±2,6 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05 |
| 4. Fenilefrină în doză sumară de 125 mg/kg + IM-2 500 mg/kg 7 zile | 6 | 211,7±14,2 P ₁₋₄ <0,05 P ₂₋₄ >0,05 | 71,5±4,4 P ₁₋₄ >0,05 P ₂₋₄ >0,05 |

| | | | |
|---|---|--|--|
| 5. Fenilefrină în doză sumară de 125 mg/kg peste 14 zile | 6 | 200,7±28,6 P ₁₋₅ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 | 74,0±8,5 P ₁₋₅ >0,05 P ₂₋₅ >0,05 |
| 6. Fenilefrină în doză sumară de 125 mg/kg + HI-1 500 mg/kg 14 zile | 7 | 190,6±11,9 P ₁₋₆ >0,05 P ₃₋₆ >0,05 P ₅₋₆ >0,05 | 78,1±7,0 P ₁₋₆ <0,05 P ₃₋₆ >0,05 P ₅₋₆ >0,05 |
| 7. Fenilefrină în doză sumară de 125 mg/kg + IM-2 500 mg/kg 14 zile | 7 | 181,3±11,5 P ₁₋₇ >0,05 P ₄₋₇ <0,05 P ₅₋₇ >0,05 | 67,7±3,6 P ₁₋₇ >0,05 P ₄₋₇ >0,05 P ₅₋₇ >0,05 |

Tabelul 5

Modificările nivelului parametrilor biochimici la pacienții cu hepatită cronică virală C tratați cu entoheptin și imupurin

| <i>Parametrii biochimici</i> | <i>Lotul martor până la tratamentul standard</i> | <i>Lotul martor după tratamentul standard</i> | <i>Lotul până la tratamentul cu entoheptin</i> | <i>Lotul după tratamentul cu entoheptin</i> | <i>Lotul până la tratamentul cu imupurin</i> | <i>Lotul după tratamentul cu imupurin</i> |
|------------------------------|--|---|--|---|--|---|
| ALAT (mmol/hl) | 1,72±0,2 | 1,39±0,23 | 2,09±0,32 | 1,1±0,21* | 2,03±0,18 | 1,15±0,24* |
| AsAT (mmol/hl) | 1,28±0,16 | 1,13±0,31 | 1,36±0,23 | 0,94±0,2* | 1,78±0,28 | 0,96±0,29* |
| Fosfataza alcalină (mmol/sl) | 2900±192 | 2650±185 | 2384±137 | 2180±167 | 3010±269 | 2850±198 |
| Bilirubina totală (mcmol/l) | 18,5±1,6 | 14,6±1,45 | 27,8±6,8 | 22,7±3,5* | 24,1±1,9 | 19,5±1,6 |

Notă: *- veridicitatea în comparație cu lotul cu preparat până la tratament

Utilizarea imupurinelor la pacienții cu hepatită cronică virală C s-a soldat cu ameliorarea imunității celulare (creșterea T-limfocitelor, T-helperilor/inductori, T-limfocitelor citotoxice) și humorale (majorarea B-limfocitelor) pe fundalul reducerii lor până la tratament. În același timp, se reduce nivelul crescut al IgA, IgM și IgG, precum și al complexelor imune circulante (tab.6).

Tabelul 6

Modificarea statusului imun la pacienții cu hepatită cronică virală C tratați cu imupurin

| <i>Parametrii statusului imun</i> | <i>Lotul martor</i> | <i>Lotul până la tratamentul cu imupurin</i> | <i>Lotul după tratamentul cu imupurin</i> |
|-----------------------------------|---------------------|--|---|
| T-limfocitele (%) | 67,0±0,5 | 53,0±0,3 | 62,0±0,2* |
| T-helperi/inductori (%) | 38,3±0,15 | 25,5±0,2 | 38,0±0,1* |
| T-limfocite citotoxice (%) | 27,7±0,28 | 18,5±0,3 | 25,0±0,3* |
| B-limfocite (%) | 21,0±0,3 | 11,5±0,2 | 18,5±0,1* |
| IgA (g/l) | 3,23±0,2 | 3,8±0,2 | 3,18±0,3 |
| IgM (g/l) | 1,45±0,05 | 2,2±0,1 | 1,65±0,1 |
| IgG (g/l) | 12,0±0,1 | 15,0±0,2 | 12,0±0,2 |

Concluzii

Astfel, în baza datelor obținute, precum și a celor din literatura de specialitate se poate constata că preparatele din insecte sau analogii lor sintetici reprezintă o direcție nouă de perspectivă în farmacologie, insectele fiind o sursă importantă de obținere a medicamentelor cu proprietăți antibacteriene, antivirale, imunomodulatoare, hepatoprotectoare, antiinflamatoare etc.

Bibliografie selectivă

1. Ciuhrii M., Vernescu S., *Entomologia la finele secolului XX*. Lucrările celui de-al II-lea Congres „Dezvoltarea în pragul mileniului III”, București, 1999; 560-567.
2. Ciuhrii M., *Terapii complementare noi bazate pe substanțe biologice active extrase din insecte*. Lucrările simpozionului „Priorități în dezvoltarea biotehnologiei românești”, Târgoviște, 12-13 decembrie 2002, 96-103.
3. Cernysh S.I., Kim S.I., Bekker G., Pleskach V.A., Filatova N.A., Anin V.B., Platonov V.G., Bulet P., *Antiviral and antitumor peptides from insects*. PNAS, vol.99, N.20, 2002, 12628 – 12632.
4. Cernysh S.I., Filatova N.A., Cernysh N.S., *Cytotoxic activity of blow fly Calliphora vicina hemocytes* // Journal of Insect Physiology, v.50, 2004, 777-781.
5. Ghicavii V., Bacinschi N., Spinei R., *Influența entoheptinului asupra hepatotoxicității paracetamolului*. Lucrările celui de-al XI-lea Congres Național de Farmacologie, Terapeutică și Toxicologie Clinică, Cluj-Napoca, 8-11 iunie 2005, 552-555.
6. Маркина Н., *Лекарства из насекомых*, 2005.
7. Черныш С.И., *Аллокины (цитокиноподобные пептиды насекомых) как модуляторы иммунного ответа человека и других млекопитающих* // Russian Journal of Immunology, 2004, v.9, s.1, 36.

Rezumat

Substanțele biologice active entomologice pot manifesta proprietăți variate benefice în tratamentul diferitelor maladii și stări patologice, prin ameliorarea manifestărilor sindromului de citoliză și colestază, proceselor de peroxidare a lipidelor, precum și de modulare a proceselor imunității celulare și humorale .

Summary

The active biological substances of entomologic origin can manifest various benefic properties in the treatment of various diseases and pathological states through amelioration of manifestation of cytolysis and cholestatic syndrome, of lipids processes of peroxidation, as well as of modulation of humeral and cellular immune processes.

INFLUENȚA PREPARATULUI *BIOR* ASUPRA REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE ȘI REZISTENȚEI NATURALE LA BOLNAVII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ

Sergiu Ghinda², dr. h. în medicină, **Valeriu Rudic**¹, academician, **Tatiana Chiriac**¹, dr. în biologie, **Valentina Bulimaga**¹, dr. în biologie, **Albina Brumaru**², **Victoria Darii**², **Lilian Baltag**², **Mariana Popa**², Institutul de Microbiologie al A.Ș.M.¹, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”²

În prezent este insuficient a aplica în tratamentul tuberculozei pulmonare numai preparatele antituberculoase cunoscute, devenind oportună în scopul eficientizării terapiei acestei maladii utilizarea unor remedii patogenetice noi [7].

Un loc important în terapia contemporană complexă a tuberculozei îl ocupă preparatele imuno-

trope cu rol de stimulare și normalizare a statusului imun deteriorat al organismului bolnavului. În ultimii ani imunoterapia tuberculozei se realizează în direcții diverse, se utilizează pe larg unele remedii ce influențează T- și B-sistemul imunitar, se valorifică o serie de preparate și metode de imunocorecție a deteriorărilor survenite în tuberculoza pulmonară [16, 2]. Printre acestea, pot fi menționate plantele medicinale, care pot fi folosite în tratamentul maladiilor pulmonare. În fluxul informațional imens cu referire la problemele fitoterapiei prevalează modul simplist de efectuare a tratamentului, vizând raportul: maladia↔planta, acordându-se însă puțină atenție principiilor etiopatogenetice [15].

Actualmente s-au intensificat cercetările în vederea evidențierii, separării și obținerii din diverse surse vegetale: alge, ciuperci, semințe și plante medicinale a substanțelor bioactive dotate cu efecte de imunoreglare, iar în baza acestora și a obținerii unor remedii medicamentoase imunomodulatoare noi [8].

Un rol important în reglarea sistemului imun este atribuit și microelementelor, printre care este și zincul, sursă a căruia pot servi complexe bioactive ale lui obținute din materii vegetale. Populația subregiunilor cu conținut scăzut de zinc în mediul înconjurător este supusă carenței acestui bioelement în serul sangvin și în limfocitele sângelui periferic, precum și schimbărilor în sistemul imun, care se exprimă prin scăderea conținutului total de limfocite, subpopulații de T-helperi, activității funcționale a limfocitelor în reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină. Suplimentarea zincului în mediul de cultură al limfocitelor duce la restabilirea activității funcționale a lor în reacția dată [12].

Printre substanțele bioactive din sursele vegetale sau extrase din acestea un rol valoros în reglarea parametrilor imunologici deteriorați în caz de tuberculoză îl au aminoacizii în stare liberă sau incluși în peptide sau proteine. Printre aceștia sunt acidul glutamic, taurina, metionina, arginina, care majorează rezistența organismului față de tuberculoză în condiții de interacțiune cu xenobioticii. Studiarea valorii utilizării taurinei în tratamentul complex al tuberculozei experimentale la șoareci a demonstrat majorarea unor aminoacizi (cisteina, acidul glutamic, glutamina) în leucocite și în plasma sangvină, conținutului de limfocite T, micșorarea nivelului de celule 0, ceea ce influențează evoluția tuberculozei spre descendență prin stimularea funcțiilor sistemului imun și a sintezei glutatationului, un adaptogen forte [11].

Printre adaptogenii de origine vegetală, care se utilizează în tratamentul tuberculozei pulmonare, este tinctura de lămâie chinezească (*Schizandra chinensis*), acțiunea căreia în calitate de imunocorector este considerată puțin eficientă [9, 14].

În tratamentul tuberculozei pulmonare este utilizat și un alt adaptogen de origine vegetală - PIMI-stimulin-3, administrat câte 2,0 ml intramuscular o dată în zi, 1,2 și 3 injecții introduse peste o zi, iar, începând cu a 4-a, zilnic până la 20 zile are loc un curs de tratament. Și în acest caz un neajuns al preparatului este efectul lui slab de imunocorecție asupra reactivității organismului în infecția tuberculoasă [5, 1].

În scopul intensificării acțiunii imunocorectoare asupra reactivității imunologice și a rezistenței naturale deteriorate în cazul infecției tuberculoase a fost testat un nou preparat de origine vegetală - BioR 5,0mg, capsule. Investigațiile s-au efectuat cu utilizarea preparatului BioR 5,0mg, capsule, obținut în baza preparatului BioR (certificat de înregistrare nr. 6840 din 22.04.2003). Toate investigațiile s-au realizat cu acordul pacienților.

Schema realizării investigațiilor. Bolnavii cu tuberculoză pulmonară internați în subdiviziunile clinice ale Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” înaintea tratamentului au fost supuși investigațiilor în laboratorul Imunologie și Imunochimie al aceleiași instituții. Ulterior, bolnavilor (selecția aleator) le-a fost prescris tratament, care a inclus: pentru o serie de bolnavi - preparate antituberculoase și preparatul BioR 5,0mg, capsule sau placebo; pentru alții - preparate antituberculoase. La sfârșitul tratamentul, pentru analiza detaliată a rezultatelor, din numărul total al bolnavilor incluși în studiu au fost alcătuite 3 grupuri, conform criteriilor: sex, vârstă, diagnoza stabilită și tratamentul aplicat:

- grupul I - tratament antituberculos și preparatul BioR 5,0mg, capsule;
- grupul II - tratament antituberculos și placebo;
- grupul III - tratament antituberculos și preparatul PIMI-stimulin-3.

Materiale și metode. La 85 de bolnavi de tuberculoză pulmonară și la 50 de persoane sănătoase s-au studiat:

- testul de formare a rozetelor cu hematii de oaie pentru caracteristica conținutului numeric al limfocitelor T și B [4];
- concentrația de complexe imunocirculante s-a determinat după metoda I. A. Grinevici și L. I. Cameneț (1986), adaptată de G. V. Mordvinov și colab., (1992);
- reacția Paull-Bunnell [3];
- determinarea IgE totale cu ajutorul analizei imunoenzimatică pe suport solid, cu utilizarea reactivelor firmei UBI.MAGIWEL-TM, conform instrucțiunilor anexate;
- stabilirea activității hemolitice a complementului (CH50) [13];
- concentrațiile de IgG, IgA, IgM, valorile serice de haptoglobină, ceruloplasmină, properdină, de componente C3 și C4 ale complementului s-au determinat prin Immunochemistry Systems ICS Analyzer II al firmei BECKMAN (U.S.A.), utilizând seturile diagnostice ale firmei omonime și operând prin metoda recomandată de aceasta.

Schema prescrierii preparatului. Tratamentul complex al tuberculozei pulmonare, incluzând preparatul BioR 5,0 mg, capsule și preparatele antituberculoase, a fost prescris după stabilirea diagnozei. Preparatul BioR 5,0 mg capsule, s-a administrat câte o capsulă înainte de masă de 2 ori în zi (dimineața și seara), timp de 20 de zile.

Rezultate. Analiza comparativă a acțiunii de imunoreglare a preparatelor BioR 5,0 mg, capsule și PIMI-stimulin-3 asupra patogenezei infecției tuberculoase a fost realizată, după cum s-a relatat în schema investigațiilor la bolnavii cu tuberculoză pulmonară, selectați după aproximativ aceleași criterii: vârstă, sex, aceeași formă, gravitate și răspândire a bolii. Astfel, analiza detaliată a rezultatelor studiului include cele trei grupuri: de bază (33 de bolnavi) - tratament realizat cu preparate antituberculoase și cu preparatul BioR 5,0 mg, capsule, martor (33 de bolnavi)- tratament efectuat cu preparate antituberculoase și cu preparatul PIMI-stimulin-3 și grupul al 3-lea (19 bolnavi) – tratament realizat cu preparate antituberculoase și placebo.

Tabelul 1

Formula leucocitară a sângelui la bolnavii investigați (în %)

| Parametrii | | Sănătoși | BioR | PIMI-stimulin-3 | Placebo |
|---------------------------------|------|-----------|------------|-----------------|-------------|
| Leucocite (x10 ⁹ /l) | până | 6,0±0,12 | 8,3±0,38 | 8,1±0,45 | 9,1±0,51● |
| | după | | 6,3±0,25□ | 7,2±0,69 | 9,0±0,50● |
| N. segmentate | până | 65,3±0,33 | 67,0±1,57 | 69,5±1,47 | 70,6±1,48 |
| | după | | 59,9±1,10□ | 64,7±1,60□▪ | 64,5±2,29□ |
| N. nesegmentate | până | 3,9±0,08 | 3,2±0,82 | 3,2±1,01 | 3,5±0,97 |
| | după | | 1,3±0,49□ | 2,3±0,88 | 2,4±0,69● |
| Eozinofile | până | 1,8±0,10 | 2,1±0,46 | 2,5±0,52 | 2,2±0,48 |
| | după | | 4,7±0,59□ | 4,0±0,59 | 5,1±1,20□ |
| Limfocite | până | 25,6±0,39 | 21,8±1,14 | 19,0±1,06 | 17,5±1,61● |
| | după | | 28,2±0,97□ | 23,9±1,50□▪ | 22,2±1,65●□ |
| Monocite | până | 5,4±0,24 | 6,0±0,48 | 5,7±0,46 | 6,3±0,79 |
| | după | | 5,9±0,46 | 5,1±0,48 | 5,9±0,60 |
| VSH (mm/oră) | până | 6,0±0,32 | 18,8±3,17 | 27,6±3,26 | 31,7±4,49 |
| | după | | 11,6±2,94 | 15,1±3,24□○ | 26,7±4,17● |

Notă: veridicitatea dintre: ▪ – BioR 5 mg capsule și PIMI-stimulin-3; ● - BioR 5 mg capsule și placebo;

○ - PIMI-stimulin-3 și placebo; □- indicii la internare și externare

Conținutul neutrofilelor segmentate (*tab. 1*) a fost înalt pentru toate grupurile la internare. La externare, după tratament, s-a înregistrat o scădere mai bine conturată a lui la bolnavii care au primit BioR 5,0mg, capsule în comparație cu bolnavii cărora li s-a administrat PIMI-stimulin-3. Conținutul neutrofilelor nesegmentate la același nivel înalt în toate grupurile la internare a scăzut

apreciativ la externare numai la bolnavii care au primit BioR 5,0 mg, capsule. Conținutul eozinofilelor după tratament a înregistrat un nivel ridicat, însă numai în grupul de bolnavi care au primit BioR 5,0 mg, capsule sau placebo această majorare poate fi considerată veridică. Conținutul limfocitelor s-a majorat în toate grupele după tratament, dar gradul acestei majorări a fost mai înalt la bolnavii care au primit BioR 5,0 mg, capsule, comparativ cu cei cărora li s-a administrat PIMI-stimulin-3 sau placebo. Conținutul monocitelor în dinamică nu a suferit schimbări semnificative în grupurile de studiu. Scăderea veridică a vitezei de sedimentare a eritrocitelor a fost revelată numai la bolnavii care au primit PIMI-stimulin-3.

Conținutul limfocitelor T (L-T) în toate grupurile la internare a fost scăzut, după tratament constatându-se o majorare veridică a lui (*tab. 2*).

Tabelul 2

Conținutul limfocitelor T (L-T), subpopulațiilor de limfocite teofilinrezistente (TFR), teofilinsensibile (TFS) și al limfocitelor B (L-B) la bolnavii în studiu (%)

| <i>Parametri</i> | <i>Sănătoși</i> | <i>BioR</i> | <i>PIMI-stimulin-3</i> | <i>Placebo</i> |
|-------------------|-----------------|-------------|------------------------|----------------|
| L-T până după | 60,2±0,75 | 55,0±0,61 | 53,7±0,99 | 53,0±0,94 |
| | | 59,8±0,49□ | 57,2±1,08□▪ | 56,4±0,85□● |
| TFR până după | 43,7±0,85 | 40,0±0,85 | 39,5±0,94 | 38,0±1,18 |
| | | 43,2±0,95□ | 40,9±1,02 | 40,0±1,13● |
| TFS până după | 16,6±0,72 | 15,0±1,02 | 14,2±0,85 | 15,0±1,35 |
| | | 16,6±0,89 | 16,1±1,06 | 16,4±1,36 |
| TFR/TFS până după | 3,0±0,17 | 3,3±0,33 | 3,1±0,22 | 3,1±0,37 |
| | | 3,0±0,27 | 3,0±0,28 | 2,8±0,28 |
| L-B până după | 24,9±0,70 | 30,0±0,64 | 31,8±0,97 | 30,1±1,02 |
| | | 26,2±0,39□ | 28,3±0,86□▪ | 28,5±0,73● |

Notă: veridicitatea dintre: ▪ – BioR 5 mg capsule și PIMI-stimulin-3; ● - BioR 5 mg capsule și placebo; ○ - PIMI-stimulin-3 și placebo; □- indicii la internare și externare

În grupul de bolnavi care au primit preparatul BioR 5,0 mg capsule această majorare a conținutului de limfocite T a fost exprimată mai clar, comparativ cu bolnavii care au primit PIMI-stimulin-3 sau placebo.

Dinamica schimbărilor conținutului limfocitelor teofilinrezistente(TFR), ce se caracterizează printr-o activitate helper, a relevat același tablou, însă cu un grad mai mic de exprimare. S-a observat o creștere veridică a conținutului de limfocite teofilinrezistente numai în grupul de bolnavi cărora li s-a administrat BioR 5,0 mg capsule. Dinamica schimbărilor conținutului limfocitelor teofilinsensibile (TFS), dotate cu activitate supresivă, demonstrează schimbări nesemnificative pentru toate grupurile de bolnavi. Coraportul TFR/TFS în dinamică relevă o tendință slabă spre scădere în toate grupurile, dar fără o veridicitate statistică.

Conținutul limfocitelor B la internare a fost majorat în toate grupurile de bolnavi. La externare acest conținut s-a micșorat veridic în grupurile de bolnavi care au primit PIMI-stimulin-3 și BioR 5,0 mg capsule, pentru cel din urmă această micșorare fiind mai concludentă. În grupul de bolnavi cu placebo nu au fost determinate schimbări esențiale ale conținutului de limfocite B.

Conținutul IgG la internare, înalt în toate grupurile, după tratament s-a micșorat concludent numai în grupurile de bolnavi care au primit BioR 5,0 mg capsule, sau PIMI-stimulin-3. Conținutul IgM inițial majorat s-a micșorat spre externare numai la bolnavii care au primit PIMI-stimulin-3. Conținutul IgE, înalt la internare în toate grupurile de bolnavi, după tratament s-a micșorat semnificativ numai în grupul de bolnavi care au primit BioR 5,0 mg capsule. Conținutul anticorpilor normali în reacția Paul-Bunel (R. P-B) în dinamică s-a majorat, iar al complexelor imune circulatorii (CIC) s-a micșorat. Astfel, asupra indicilor imunității humorale, ambele preparate au demonstrat o activitate similară, mai evidentă decât în cazul cu placebo (*tab. 3*).

Indicii imunității humorale

| <i>Indicii</i> | | <i>Sănătoși</i> | <i>BioR 5,0</i> | <i>PIMI-stimulin-3</i> | <i>Placebo</i> |
|----------------|------|-----------------|-----------------|------------------------|----------------|
| IgG (g/l) | până | 12,3±0,27 | 17,0±0,36 | 15,2±0,49○ | 17,6±0,38 |
| | după | | | | |
| IgA (g/l) | până | 2,6±0,10 | 3,7±0,12 | 3,3±0,13○ | 4,0±0,18 |
| | după | | | | |
| IgM (g/l) | până | 1,4±0,06 | 1,9±0,16 | 2,0±0,14 | 1,9±0,18 |
| | după | | | | |
| IgE (IU/ml) | până | 56±23,6 | 211±32,9 | 249±43,2 | 205±42,3 |
| | după | | | | |
| R. P-B (ln) | până | 1,8±0,23 | 1,6±0,10 | 1,8±0,14○ | 1,3±0,10● |
| | după | | | | |
| CIC (u.c.) | până | 65,0±3,86 | 88±8,5 | 129±11,3 | 115±10,7● |
| | după | | | | |

Notă: veridicitatea dintre: ■ – BioR 5 mg capsule și PIMI-stimulin-3; ● - BioR 5 mg capsule și placebo; ○ - PIMI-stimulin-3 și placebo; □- indicii la internare și externare

Acțiunea ambelor preparate în studiu asupra parametrilor rezistenței naturale s-a deosebit. Astfel, dacă la bolnavii cărora li s-a administrat BioR 5,0 mg capsule în dinamică s-a revelat o majorare concludentă a activității hemolitice a complementului, factorilor complementului C3 și C4, în grupul de bolnavi care au primit PIMI-stimulin-3 s-a observat o majorare semnificativă numai în cazul factorului complementului C4 (tab. 4).

Indicii rezistenței naturale la bolnavii în studiu

| <i>Indicii</i> | | <i>Sănătoși</i> | <i>BioR</i> | <i>PIMI-stimulin-3</i> | <i>Placebo</i> |
|----------------------|------|-----------------|-------------|------------------------|----------------|
| TK (CH50) | până | 59,5±1,56 | 53±1,7 | 57±3,09 | 50±2,02 |
| | după | | | | |
| C3 (g/l) | până | 1,20±0,060 | 0,89±0,061 | 1,16±0,085○ | 0,78±0,065● |
| | după | | | | |
| C4 (g/l) | până | 0,49±0,020 | 0,40±0,018 | 0,42±0,019 | 0,36±0,018● |
| | după | | | | |
| Haptoglobina (g/l) | până | 1,08±0,056 | 0,76±0,050 | 0,93±0,094○ | 0,71±0,052● |
| | după | | | | |
| Ceruloplazmina (g/l) | până | 0,30±0,012 | 0,48±0,016 | 0,54±0,029 | 0,50±0,020 |
| | după | | | | |
| Properdina (g/l) | până | 0,31±0,012 | 0,38±0,012 | 0,40±0,024 | 0,40±0,015 |
| | după | | | | |

Notă: veridicitatea dintre: ■ – BioR 5mg capsule și PIMI-stimulin-3; ● - BioR 5mg capsule și placebo; ○ - PIMI-stimulin-3 și placebo; □- indicii la internare și externare

În grupul de bolnavi cu placebo s-a apreciat o majorare a activității hemolitice a complementului factorului C4, însă mai puțin esențială decât în cazul tratamentului cu BioR 5,0 mg capsule. În grupul bolnavilor care au primit BioR 5,0 mg capsule s-a observat micșorarea plauzibilă a proteinelor fazei acute: haptoglobina, ceruloplazmina, properdina, pe când în grupul de bolnavi care au administrat PIMI-stimulin-3 numai a ceruloplazminei și properdinei. În grupul de bolnavi cu placebo schimbări nu s-au înregistrat.

Concluzii

Astfel, în definirea rezultatelor relatate, preparatul BioR 5,0 mg capsule, inclus în schema de tratament al bolnavilor cu tuberculoză pulmonară, comparativ cu preparatul PIMI-stimulin-3, manifestă o acțiune imunocorectoare înaltă în infecția tuberculoză și poate fi recomandat în calitate de adaptogen imunocorrector de înaltă eficiență în terapia antituberculoasă.

Bibliografie selectivă

1. Petrov A., *Procedeu de preparare a immunomodulatorului*. Patent 1438 (13) F1 din 2000.01.31 - A 61 K 35/78; A 61 P 37/00.
2. Zhang K., Gharaee-Kermani M., McGarry B et al., *TFN α -mediated lung cytokine networking and eosinophil recruitment in pulmonary fibrosis*, în „J. Immunol.”, v. 158, nr. 2, 1997, p. 954-959.
3. С.С.Гинда, *Микрометод определения гетерофильных агглютининов*, în „Лабораторное дело”, № 3, 1984, с. 157-159.
4. С.С.Гинда, *Значение количественного определения Т- и В-лимфоцитов в периферической крови человека для диагностики и контроля за лечением больных с патологией органов дыхания*, în „Клинические и инструментальные методы диагностики и лечения заболеваний легких различной этиологии”, Кишинев: Штиинца, 1988, с.59-64.
5. С.С.Гинда, В.Я.Круду, Н.Г.Постолати и др., *Влияние препарата из группы иммуномодуляторов растительного происхождения на иммунологическую реактивность больных туберкулезом легких*, în „Український пульмонологічний журнал”, №2, 2003, с. 144.
6. Ю.А.Гриневиц, Л.Я.Каменец, *Основы клинической иммунологии опухолей*, Киев, Здоров'я, 1986, 158 с.
7. В.И. Литвинов, *Лабораторная диагностика туберкулеза*, în „Научные труды к 75-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы”, Изд. «Медицина и жизнь», Москва, 2001, с. 216-219.
8. В.М.Манько, Р.В.Петров, Р.М.Хайтов, *Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы*, în „Иммунология”, том 23, № 3, 2002, с. 132-138.
9. М.Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Москва, том 1, 2002, с. 133-137.
10. Г.В.Мордвинов, Д.О.Саин, С.С.Гинда и др., *Экономичный способ определения циркулирующих в сыворотке иммунных комплексов*. Удостоверение на рационализаторское предложение № 356 от 13 октября 1992 г., выданное Молдавским НИИ профилактической и клинической медицины МЗ РМ.
11. В.А.Павлов, Е.В.Сабадаш, М.А.Кравченко и др., *Применение таурина в патогенетической терапии экспериментального туберкулеза*, în „Научные труды к 75-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы”, Изд. «Медицина и жизнь», Москва, 2001, с. 150-153.
12. Р.В.Петров, Е.В.Соколова, Л.М.Карзакова и др., *Оценка иммунного статуса у населения, проживающего в условиях естественного дефицита цинка*, în „Иммунология”, №3, 1989, с. 72-75.
13. Л.С.Резникова, *Комплемент и его значение в иммунологических реакциях*. Москва, Медицина, 1967, 272 с.
14. А.А.Сохин, Е.Ф.Чернушенко, *Прикладная иммунология*. Киев, Здоров'я, 1984, с. 229.
15. С.Н. Турищев, *Фитотерапия заболеваний органов дыхания: Учебное пособие* / Москва, ИТРК, 2001, 112 с.
16. В.С.Ширинский, Н.М.Старостина, Ю.А. Сенникова и др., *Проблемы иммуностимулирующей терапии с позиций доказательной медицины*, în „Медицинская иммунология” том 2, № 1, 2000, с. 17-24.

Rezumat

Au fost examinați 85 de bolnavi de sex și vârstă diferite, cu diverse forme de tuberculoză pulmonară și 50 de persoane sănătoase (grupa de control), stabilindu-se acțiunea preparatului BioR atât stimulatorie, cât și supresivă asupra activității reactivității imunologice și a rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară. La bolnavii cu indicii inițiali scăzuți (sub normă) preparatul BioR^{spi} are acțiune stimulatorie, cu indicii majorați – acțiune supresivă și pentru indicii situați în limitele normei preparatul nu are nici o acțiune. Astfel de mecanism imunomodulatoriu de acțiune, când scad indicii măriți, cresc indicii scăzuți și fără acțiune asupra indicilor situați în limitele normei, este caracteristic pentru imunomodulatorii din grupul adaptogenelor, ceea ce permite a atribui preparatul BioR la grupul imunomodulatorilor de origine vegetală (adaptogene).

Summary

There was examined 85 patients of different age and sex with diverse forms of pulmonary tuberculosis and 50 healthy persons (control group), by examining the action of preparation BioR, both stimulatory and suppressive, on the immunology reactivity and natural resistance of lung tuberculosis patients. Thus, the preparation BioR^{spi} has stimulatory action over the patients with low initial parameters (subnormal), suppressive action over the patients with increased parameters and the preparation has no action, when parameters are situated in normal limits. As a result, such a mechanism of action on the changed parameters of immunological reactivity is characteristic for the immunomodulators of the adaptogens group, which permits to classify the preparation BioR to the group of immunomodulators of vegetal origin (adaptogens).

DISECȚIA ACUTĂ DE AORTĂ: CARACTERISTICA CLINICĂ ȘI POSIBILITĂȚILE METODELOR IMAGISTICE DE DIAGNOSTICARE

Aurel Grosu, prof.univ., **Tatiana Cuzor**, colab. științific, **Liliana Căldare**, colab. științific, Institutul de Cardiologie

Bolile aortei contribuie la creșterea mortalității cardiovasculare globale [1,2]. Disecția acută de aortă (DAA), descrisă pentru prima dată de către Morgagni cu mai mult de 200 ani în urmă, este o urgență cardiacă majoră cu pericol vital și risc de mortalitate extrem de înalte. Disecția acută de aortă este o condiție clinică care frecvent necesită asistență chirurgicală de urgență [1,3].

Deoarece tabloul clinic al pacienților cu disecție acută de aortă prezintă un polimorfism extrem de pronunțat, iar complicațiile survin frecvent și rapid, diagnosticarea precoce a maladiei prezintă dificultăți [4].

Metodele imagistice noi, cum ar fi ecocardiografia transesofagiană, tomografia computerizată prin rezonanță magnetică, variantele de computer-tomografie au fost introduse în practica clinică doar în ultima decadă. Aceste modalități de investigare au modificat abordarea terapeutică a pacienților cu DAA, conducând la un diagnostic mai corect și mai prompt al afecțiunilor aortei chiar în condiții de urgență, au contribuit la luarea mai precoce a deciziilor [5,6,7].

În cadrul acestui studiu ne-am propus analiza manifestărilor clinice și a variantelor de evoluție ale DAA, precum și evaluarea posibilităților metodelor imagistice noninvazive în diagnosticarea acestei patologii.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 27 de pacienți cu diagnosticul de disecție acută de aortă, care au fost divizați în 2 loturi. Primul lot I-au alcătuit 22 de pacienți cu diagnosticul DAA la externare, care au fost spitalizați sau examinați în secția de terapie intensivă a Institutului de Cardiologie, în perioada anilor 2000-2005. Diagnosticul a fost stabilit în baza anamnesticii, tabloului clinic, rezultatelor investigațiilor efectuate și/sau a cercetării postmortem. În lotul II s-au colectat datele din fișele de observație a 5 pacienți decedați în perioada anilor 2000-2004 în Spitalul Clinic Republican, la care diagnosticul DAA a fost stabilit la necropsie.

Conform criteriilor Stanford, DAA a fost divizată în tipul A (include disecția de aortă ascendentă) și în tipul B (fără implicarea aortei ascendente).

Examenul electrocardiografic (ECG) în 12 derivații standard a fost efectuat la internarea pacientului, în poziție de decubit dorsal la aparatul „Fucuda” (Japonia). S-au analizat: ritmul cardiac, prezența modificărilor sugestive pentru ischemia miocardului - unda Q patologică, supra-sau subdenivelarea orizontală a segmentului ST, blocul de ram stâng al fasciculusului His, semne de hipertrofie a miocardului ventriculului stâng, modificări nespecifice ale segmentului ST.

Examenul radiologic al cutiei toracice a fost efectuat după metoda standard la aparatul EDR-750-B, fiind evaluate starea grilajului costal, transparența câmpurilor pulmonare, hilii pulmonari, dilatarea mediastinului, sinusurile costodiafragmale, hemidiafragma drept și stâng, dilatarea arcurilor, prezența opacităților cardiovasculare, indicele cardiotoracic, dilatarea aortei.

Examenul ecocardiografic (EcoCG) transtoracic s-a efectuat la aparatul “Sonos1000” (Hewlett-Pacard) cu folosirea sondelor de 2,5-2,0 MG și 3,0-3-5 MG, în regim M, B, Doppler în primele ore de spitalizare. Protocolul investigării a inclus dimensiunile cordului, aprecierea parametrilor hemodinamicii centrale (fracția de eiecție, fracția de scurtare, debitul cardiac), tulburărilor de motilitate, prezența semnelor de afectare a aparatului valvular și a vaselor magistrale (aorta în toate segmentele ei, artera pulmonară, vena cavă superioară și cea inferioară), evidențierea trombilor intracavitari, starea pericardului, dopplerografia cu aprecierea vitezelor transvalvulare, gradului presiunii transvalvulare și a celui de insuficiență, aprecierea nivelului de hipertensiune pulmonară, revărsatului pericardial sau pleural, determinarea semnelor caracteristice viciilor cardiace congenitale.

Tomografia computerizată prin rezonanță magnetică s-a efectuat la aparatul Magnetom-Open, Siemens, cu utilizarea imagisticii în spir-echo, cu folosirea gradientilor rapizi și a secvențelor ultrarapide (sagitale, transversale, coronare). Aceasta permite vizualizarea disecției clasice, a trombozei lumenului fals, a hematomului intraparietal fără ruptura intimei, a ulcerului penetrant al peretelui aortal.

Rezultate. Dintre cei 22 de pacienți incluși în lotul I de studiu aveau anamnezic de hipertensiune arterială 9 (40%) pacienți, valorile medii fiind în limitele de 160-180/90-100 mmHg. Administrau tratament antihipertensiv 7 pacienți, dar numai 2 dintre ei mențineau valori sub 130/80 mmHg. Afectarea congenitală a țesutului de colagen a fost presupusă la 2 (9%) bolnavi, stenoza valvei aortale bicuspidă era prezentă în 2 (9%) cazuri, iar 3 (13,6%) persoane au suportat diferite traume ale cutiei toracice în antecedente. Se considerau relativ sănătoși 6 (27%) dintre pacienții incluși în studiu, care anterior la medic nu s-au adresat, considerând că boala a survenit pe neașteptate pe fundalul unei bunăstări relative.

Toți pacienții au fost transportați și spitalizați prin serviciul asistența medicală de urgență, motivul fiind sindromul de durere toracică. La examinarea primară în camera de gardă prezentau durere brusc instalată, cu intensitate maximă la debut, violentă, transfixiantă, insuportabilă, deosebit de intensă. La 16 (73%) bolnavi durerea avea localizare retrosternală, iar la alți 6 (27%) – interscapulară și abdominală. Simptome neurologice, ce includeau vertije, sincope, diplopie, parastezie în membrele inferioare, prezentau 6 (27%) bolnavi. Dispnee și fatigabilitate acuzau toți pacienții. Starea de șoc cardiogen cu hipotensiune arterială marcată a fost constatată la 5 (22,7%) pacienți. Valori tensionale peste 200/100 mmHg aveau 10 (45%) bolnavi.

Diagnosticul DAA la prezentare în camera de gardă a fost presupus doar la 2 (9%) pacienți și nici la unul la etapă prespitalicească. Majoritatea pacienților (20 persoane – 90%) au fost internați cu diagnosticul prezumptiv de sindrom coronarian acut, inclusiv infarct miocardic acut la 5 (23%) și angină pectorală instabilă la 15 (68%) bolnavi.

Examenul electrocardiografic efectuat în prima oră după spitalizare nu a evidențiat modificări caracteristice ischemiei acute de miocard, deși modificări nespecifice ale segmentului ST-T au fost prezente la toți pacienții, inclusiv în 16 (72%) cazuri s-au depistat semne caracteristice hipertrofiei de ventricul stâng.

Radiografia cutiei toracice a fost efectuată la 7 (32%) pacienți, în toate cazurile fiind depistată lărgirea mediastinului. Examinarea biochimică a inclus aprecierea markerilor necrozei miocardiale (creatinfosfokinaza, fracția MB), valorile cărora erau în limitele normei.

Examinarea prin ecocardiografie transtoracica (EcoCG), efectuată în primele 10-12 ore de la internare, a evidențiat lărgirea dimensiunilor cavităților stânga, și anume a ventriculului stâng la 4 pacienți. Zone de afectare a motilității regionale nu au fost depistate. Reducerea indicilor hemodinamicii centrale a fost stabilită la un bolnav.

Modificările aparatului valvular au inclus:

- semne de stenoză a valvei aortale (valvă aortală bicuspidă) la 2 pacienți;
- semne de displazie a aparatului valvular (prolaps al valvei mitrale și a celei tricuspide de gradul III) la 2 bolnavi.

La toți pacienții examinarea vaselor magistrale, în special a aortei și ramurilor ei, a evidențiat:

- dilatarea anevrismală a aortei pe tot parcursul (de la valva aortică până la bifurcația aortei abdominale) în 7 (31%) cazuri;
- dilatarea aortei ascendente până la nivelul bifurcației trunchiului brahiocefalic - la 11 (50%) bolnavi;
- dilatarea aortei descendente și a porțiunii abdominale cu afectarea ramurilor mici ale aortei abdominale – la 4 (19%) pacienți.

Diametrul aortei în partea ascendentă a fost în limitele de 50 - 73 mm, a arcului a aortei - de 34 mm și a aortei descendente, respectiv, de 29 - 50 mm, iar a aortei abdominale de 22-35 mm.

În toate cazurile s-au evidențiat semne caracteristice pentru DAA: aspectul tipic de „val de perdea” cu mișcare ondulatorie neregulată în lumen pe o întindere variabilă, ceea ce reprezintă faldul de disecție în lumen. Prezența faldului delimita 2 canale: unul adevărat (LA) (cel delimitat de la fald spre interior și de peretele indemn spre exterior) și altul fals (LF) (apărut în spațiul creat prin decolarea peretelui). În 9 (40 %) cazuri cu ajutorul metodei de doppler-color au fost apreciate zone de discontinuitate, definite drept porți de intrare (acolo unde fluxurile sunt direcționate dinspre LA spre LF) și, respectiv, porți de ieșire (flux LF-LA). La un pacient a fost presupusă tromboza lumenului fals (*fig. 1*).

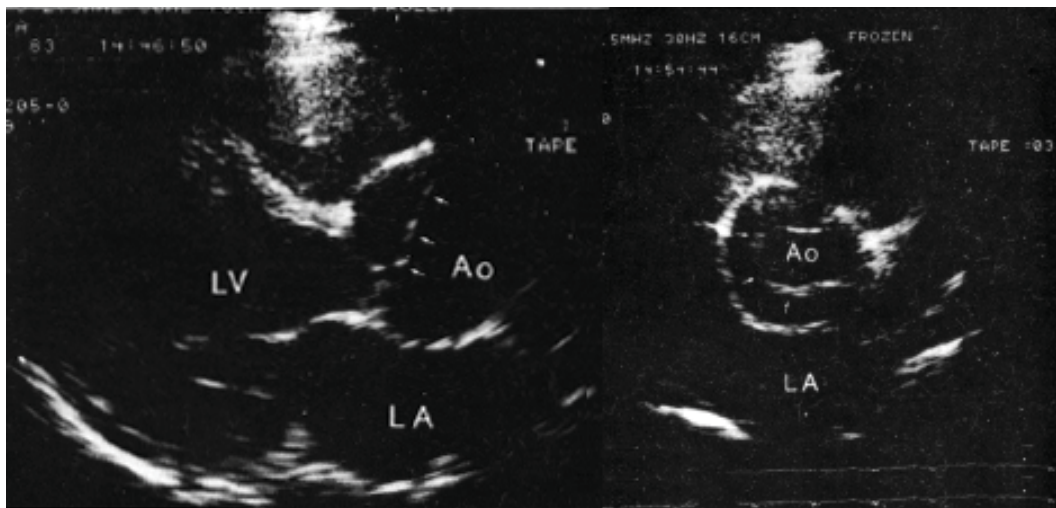


Figura 1. Imaginea ecocardiografică transtoracică a disecției de aortă, poziție parasternală, axa lungă și scurtă. LV – ventriculul stâng; LA – atriul stâng, Ao- aorta ascendentă. În lumenul aortei ascendente se depistează faldul de disecție

Insuficiență avansată a valvei aortale (gradul III) au prezentat 18 (81%) pacienți. Lichid în cavitatea pericardului a fost determinat la un bolnav.

Așadar, în baza examenului ecocardiografic la 18 bolnavi erau prezente semne caracteristice DAA de tipul A (cu includerea aortei ascendente), iar la 4 persoane - de tipul B (fără includerea aortei ascendente). Vârsta medie a pacienților cu DAA de tipul A a fost de 46 de ani, de tipul B - 52 de ani. Astfel, pacienții cu DAA de tipul B erau mai în vârstă. Dintre bolnavii cu DAA tipul A 14 (75%) au fost bărbați, dintre cei cu tipul B toți au fost bărbați. Nici un pacient nu a suportat în antecedente intervenții chirurgicale cardiace și nu au fost cazuri de disecție de aortă de etiologie iatrogenă.

La 10 (45%) pacienți s-a efectuat tomografia computerizată prin rezonanță magnetică, care a confirmat disecția acută de aortă prin evidențierea faldului intimal ce separă cele două „lumene” circulante (cel adevărat și cel fals). În cazul trombozei lumenului fals s-a vizualizat comprimarea lumenului fals trombozat, care are aspectul unei semilune în secțiune transversală. În toate cazurile diagnosticul presupus la examenul ecocardiografic a fost confirmat la tomografia prin rezonanță magnetică, (fig. 2, 3).

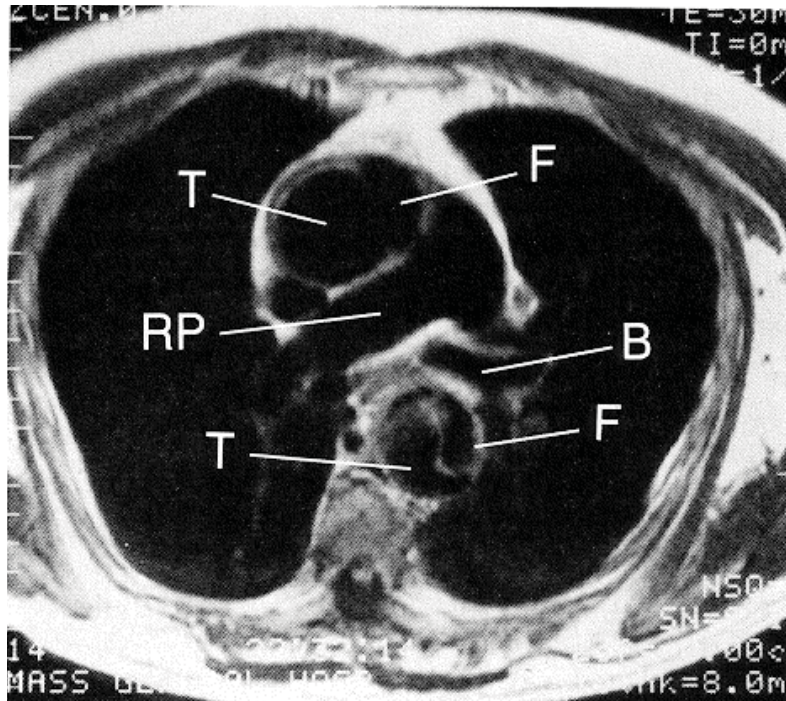


Figura 2. Imaginea transversală prin rezonanță magnetică a porțiunii superioare a toracelui la nivelul ramurii drepte a arterei pulmonare cu vizualizarea DAA de tipul A. T – lumenul adevărat; F – lumenul fals; RP – ramura dreaptă a arterei pulmonare, B – bronhul principal stâng

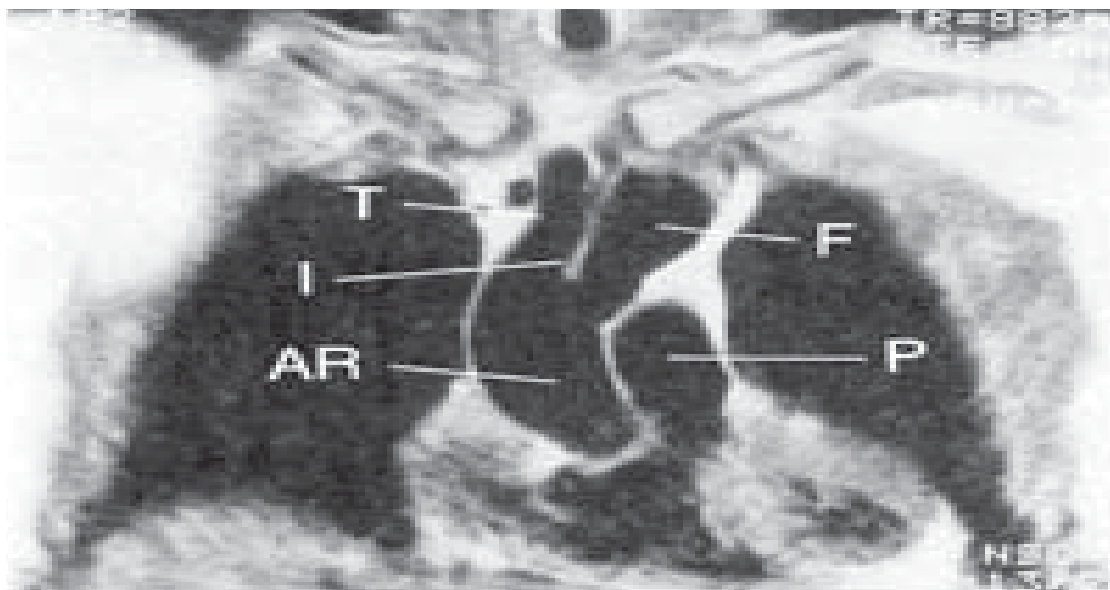


Figura 3. Imaginea prin rezonanță magnetică, secțiunea la nivelul inelului aortei și porțiunii ei ascendente, a disecției de tipul A. AR – inelul aortei; P – artera pulmonară; I – flapul intimal; T – lumenul adevărat; F – lumenul fals.

Toți bolnavii din lotul I de studiu s-au aflat în blocul de terapie intensivă, obiectivele tratamentului fiind suprimarea durerii și reducerea valorilor tensiunii arteriale. Medicația aplicată includea remedii analgezice, inclusiv opioide, beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie, α - și β -blocante centrale. Terapia antihipertensivă urmărea reducerea unde pulsatile a stresului aortic prin scăderea presiunii sangvine. Prin micșorarea forței de contracție a ventriculului stâng și a ratei de creștere a presiunii aortice se urmărea prevenirea extensiei disecției și ruptura de aortă.

În primele 48 de ore de la spitalizare au decedat 10 (45%) pacienți, toți cu DAA de tipul A, cauza decesului fiind ruptura peretelui aortei. Corecția chirurgicală a fost realizată în primele 24 de ore de la internare la 8 pacienți, toți fiind cu disecție de tipul A. În perioada postoperatorie precoce au decedat 3 pacienții, cauzele fiind insuficiența cardiopulmonară progresivă, edemul cerebral și insuficiența hepatorenală acută. În perioada postoperatorie tardivă cazuri de deces nu s-au înregistrat. Durata medie de aflare a pacienților operați în staționar a fost de 20 de zile.

Au refuzat tratamentul chirurgical 4 pacienți, continuând ulterior terapia medicamentoasă simptomatică. Durata medie de spitalizare a acestor bolnavi a fost de 16 zile.

Toți bolnavii cu DAA de tipul B au rămas sub tratamentul medicamentos în perioada acută și numai la un pacient cu afectarea vaselor periferice (artera iliacă comună și artera renală) a fost realizată corecția chirurgicală peste 6 luni. Perioada postoperatorie s-a complicat cu dezvoltarea unei tetrapareze moderate cu caracter permanent.

Lotul II l-au alcătuit 5 pacienți, la care diagnosticul DAA a fost stabilit în baza examenului patomorfologic. Vârsta medie a pacienților a fost de 54 de ani. Conform criteriilor Stanford, la 4 pacienți a fost constatată DAA de tipul A și numai la un bolnav – de tipul B.

Similar primului lot de studiu, bolnavii din lotul II au fost internați în mod urgent, în stare extrem de gravă. Tabloul clinic a prezentat un polimorfism vast: durere toracică de o intensitate foarte mare, cu caracter insuportabil, cu iradiere în regiunea interscapulovertebrală la 2 pacienți; modificări neurologice cu apariția semnelor accidentului vascular cerebral cu hemipareză și/sau stări sincopale la 2 bolnavi; varianta pneumonică cu durere toracică și dispnee progresivă la o persoană. Toti pacienții au acuzat fatigabilitate sporită, transpirație profuză.

În baza examinării primare s-au stabilit următoarele diagnostice prezumtive: 1) hipertensiune arterială gr. III; 2) infarct miocardic acut; 3) tromboembolie a arterei pulmonare; 4) encefalopatie discirculatorie mixtă cu insuficiență piramidală; 5) bronhopneumonie acută cu insuficiență pulmonară progresivă. Nici la unul dintre ei nu s-a presupus prezența disecției de aortă.

Examenul ECG a depistat modificări de repolarizare (la 2 pacienți) și semne de hipertrofie ventriculară (la 3 persoane). Examenul ecocardiografic transtoracic nu s-a efectuat în nici un caz. Pacienții lotului II au fost spitalizați în secțiile de neurologie și terapie generală, iar durata medie de aflare în staționar a constituit 24 de ore (de la 2 ore până la 3 zile). Doar la un singur pacient în diagnosticul clinic final s-a presupus disecția de aortă.

Divergența de diagnostic a fost constatată în 4 cazuri. Diagnosticile clinice finale stabilite au fost: infarctul miocardic acut (2 pacienți); encefalopatia mixtă cu insuficiență piramidală (1 pacient) și tromboembolia arterei pulmonare (1 pacient).

Discuții. Disecția acută de aortă nu este o maladie răspândită, dar cu complicații frecvente și deseori cu consecințe fatale. Toate mecanismele care reduc rezistența peretelui aortic, în special a laminei media, conduc la un stres parietal crescut, care poate induce dilatarea aortei și formarea anevrismului, generând eventual disecția de aortă sau ruptura acesteia [1].

Ateroscleroza, cauza principală a anevrismului aortic, induce îngroșarea importantă a intimei, crescând, astfel, distanța dintre stratul endotelial și stratul mediu cu compromiterea aportului nutritiv și de oxigen. Fibroza adventiției poate determina obstrucția vaselor mici intramurale, vasa vasorum. Reducerea aportului nutrițional al mediei determină îngroșarea acesteia secundar necrozei inițiale a fibrelor musculare netede. O altă consecință este modificarea fibrotică a structurilor elastice ale mediei. Toate aceste modificări contribuie la creșterea rigidității vasculare și la sporirea vulnerabilității față de stresul de forfecare, favorizând formarea anevrismelor și a disecției, în special în segmentul aortei infrarenale [1,4].

Principalul factor de risc pentru formarea anevrismelor de etiologie aterosclerotică este

hipertensiunea arterială, întâlnită la 85% dintre cazurile de ruptură a DAA și la 52% dintre cazurile fără ruptura anevrismelor. Alți factorii de risc, de exemplu, tabagismul și hipercolesterolemia, sunt, de asemenea, asociați cu o creștere a incidenței anevrismelor aortice.

Prin traumatisme aortice în condițiile accidentelor de circulație datorate excesului de viteză survin 15-20% dintre decese. Disecția de aortă iatrogenă este deseori în relație cu cateterismul cardiac, angioplastie sau intervenții chirurgicale. Afecțiunile inflamatorii pot afecta aorta așa cum se întâmplă în arterita Takayasu, sifilis, boala Behcet sau Ormond. Cocaina și amfetaminele asociate cu formarea anevrismelor aortice și disecția de aortă sunt etiologii nou identificate [4,8].

Scopul principal în abordarea disecției aortice este suspectarea ei clinică și stabilirea diagnosticului cât mai precoce posibil întru stratificarea rapidă a riscului și stabilirea conduitei terapeutice ulterioare. Disecția de aortă prezintă o gamă largă de manifestări clinice. Simptomele caracteristice debutului disecției de aortă sunt: durerea, care poate fi solitară, în asociere cu sincopa sau cu semne de insuficiență cardiacă congestivă; durerea cu accident vascular cerebral; insuficiență cardiacă congestivă fără durere; accident vascular cerebral fără durere; absența pulsului fără durere [1,9].

Diagnosticul diferențial al disecției de aortă trebuie efectuat cu următoarele afecțiuni: sindromul coronarian acut cu sau fără supradenivelarea segmentului ST, regurgitația aortică fără disecție, anevrismul de aortă fără disecție, durerea musculoscheletală, pericardita, tumoarea mediastinală, pleurezia, embolia pulmonară, colecistita, emboliile de diferită genă [4,8,10].

Diagnosticul imagistic în disecția de aortă include: ecocardiografia transtoracică urmată de cea transesofagiană, tomografia computerizată, angiografia de contrast, rezonanța magnetică, ecografia intravasculară [6,7].

Studiul de față a arătat că DAA rămâne una din patologiile cardiovasculare de urgență cu multe dificultăți de diagnosticare precoce, cu un polimorfism clinic extrem de variat și o rată înaltă de mortalitate. Circa 45% dintre pacienții lotului I au decedat în primele 24 de ore prin progresarea disecției și/sau ruptura aortei, fiind spitalizați în stare gravă. Din cauza complicațiilor postoperatorii au decedat 20% de pacienți. Insuficiența cardiopulmonară progresivă, edemul cerebral, insuficiența hepato-renală acută au complicat perioada postoperatorie la bolnavii supuși corecției chirurgicale. Aceasta rată înaltă a mortalității chiar și în centrele specializate poate fi explicată prin includerea în studiu a tuturor pacienților, inclusiv cei care au fost spitalizați în stare critică, cu risc major pentru intervenție chirurgicală. Dar trebuie să menționăm ca aplicarea la timp a tratamentului chirurgical la pacienții cu DAA de tipul A fără semne de ruptură, în stare hemodinamică relativ stabilă și după suprimarea sindromului algic, a dus la rezultate postoperatorii reușite.

Pacienții incluși în cercetare au prezentat diverse manifestări ale sindromului de durere toracică, brusc instalate, localizate în diferite regiuni ale cutiei toracice, de caracter migrator, violente, insuportabile. Totuși s-a evidențiat că în cazul disecțiilor proximale sindromul algic era localizat preponderent retrosternal, iar în cazul celor distale – în regiunea interscapulară și abdominală.

Majoritatea pacienților vârstnici cu DAA (cu vârsta peste 60 de ani) erau hipertensivi, netratați, cu valorile medii ale tensiunii arteriale în limite de 160-180/90-100 mmHg. Pacienții tineri au suportat mai frecvent traume toracice, au avut semne de afectare a țesutului de colagen (în asociere cu diferite anomalii ale scheletului și prolaps al valvei mitrale), vicii congenitale. Posibil că traumele cutiei toracice din antecedente contribuie la dezvoltarea ulterioară a disecției de aortă la o persoană cu un substrat genetic manifestat prin displazia țesutului conjunctiv.

În același timp, la aproximativ 30% dintre pacienți nu s-a reușit evidențierea unor patologii sugestive din antecedente, ei considerându-se relativ sănătoși.

În baza analizei profilului clinic și a rezultatelor precoce la pacienți cu disecție de aortă se poate constata că predictorii unui prognostic nefavorabil (deces în perioada acută a bolii) sunt hipotensiunea marcată, șocul cardiogen, durerile prelungite cauzate de implicarea în procesul de disecție a vaselor periferice, ruptura aortei cu exfuzia sângelui în cavitatea pericardului și pleurei.

Examenul electrocardiografic nu este o cercetare specifică diagnosticării patologiei date, fiind util doar pentru excluderea semnelor caracteristice unei ischemii acute de miocard.

Cea mai frecvent utilizată metodă noninvasivă de diagnosticare a disecției de aortă în condiții

de urgență și care a avut o sensibilitate înaltă (în studiul dat a atins 90%) a fost ecocardiografia. Aplicarea acestei metode a permis vizualizarea dilatării anevrismale a aortei în diferite porțiuni ale ei cu suspectarea procesului de disecție la toți pacienții incluși în lotul I de studiu. În dinamică la 45% dintre pacienți s-a reușit efectuarea examenului tomografic prin rezonanță magnetică, care a confirmat prezența disecției de aortă.

Managementul pacientului cu DAA de tipul A include tratamentul chirurgical de urgență, care permite evitarea rupturii aortei, tamponadei cordului și a afectării vaselor periferice [11,12]. În absența riscului de ruptură a peretelui DAA de tipul B fără semne de malrepfuzie poate fi tratată medicamentos prin menținerea tensiunii arteriale sub 130/80 mmHg, folosind beta-blocantele, inhibitorii enzimei de conversie, antagoniștii de calciu [13].

Cauzele nediagnosticării DAA la pacienții lotului II de studiu ar putea fi considerate: durata scurtă de aflare a pacientului în staționar, starea extrem de gravă la internare, polimorfismul tabloului clinic și manifestările atipice, internarea într-un departament nespecializat în cardiologie; examinarea incompletă prin metode imagistice la etapa de spitalizare.

Concluzii

Studiul prezentat a demonstrat că polimorfismul tabloului clinic al DAA creează dificultăți în diagnosticarea promptă și corectă a disecției de aortă. Examenul ecocardiografic precoce și, la necesitate, cel prin tomografie computerizată cu rezonanță magnetică sunt extrem de valoroase în stabilirea diagnosticului DAA, favorizând luarea deciziilor terapeutice. Mortalitatea pacienților cu DAA rămâne înaltă. Aplicarea cât mai rapidă a metodelor chirurgicale de tratament permite corecția defectului aortal, contribuind la supraviețuirea pacienților.

Bibliografie selectivă

1. *Diagnosticul și tratamentul disecției de aortă. Recomandările grupului de Lucru pentru Disecția de Aortă, Societatea Europeană de Cardiologie.* European Heart Journal (2001) 22, 1642-1681.
2. Sans S., Kesteloot H., Kromhout D. on behalf of the Task Force. *Task Force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics.* Europe. Eur Heart J 1997; 18: 1231-48.
3. Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M. et al., *The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease.* JAMA 2000; 283: 897-903. 43.
4. Spittell P.C., Spittell J.A. Jr., Joyce J.W. et al., *Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990).* Mayo Clin Proc, 1993; 68: 642-51.
5. Sommer T., Fehske W., Holzknacht N. et al., *Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging.* Radiology, 1996; 199: 347-52.
6. Sarasin F.P., Louis-Simonet M., Gaspoz J.M., Junod A.F., *Detecting acute thoracic aortic dissection in the emergency department: time constraints and choice of the optimal diagnostic test.* Ann Emerg Med., 1996; 28: 278-88.
7. Cigarroa J.E., Isselbacher F.M., De Sanctis R.W., Eagle K.A., *Diagnostic imaging in the evaluation of suspected aortic dissection. Old standards and new directions.* N Engl. J Med., 1993; 328: 35-43.
8. Meszaros I., Morocz J., Szilvi J. et al., *Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection.* Chest, 2000; 117:1271-8.
9. Masuda Y., Takanashi K., Takasu J., Watanabe S., *Natural history and prognosis of medical treatment for the patients with aortic dissections.* Nippon Geka Gakkai Zasshi, 1996; 97: 890-3.
10. Eagle K.A., *Current management of aortic dissection data from the International Registry for Aortic Dissection (IRAD).* Eur Soc Cardiol, 1999; 3278.
11. Young R., Ostertag H., *Incidence etiology and risk of rupture of aortic aneurysm. An autopsy study.* Dtsch Med Wschr., 1987; 112: 1253-6.

12. Miller D.C., *Surgical management of acute aortic dissection: new data. Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1991; 3: 225–37. 191. Fraser C.D., Wang N., Mee R.B. et al., *Repair of insufficient bicuspid aortic valves. Ann Thorac Surg*, 1994; 58: 386–90.

13. Walker P.J., Miller D.C., *Aneurysmal and ischaemic complications of type B (type III) aortic dissections. Semin Vasc Surg*, 1992; 5: 198–214.

Rezumat

Disecția acută de aortă este urgența cardiacă asociată cu un risc înalt al mortalității și cea mai frecventă condiție clinică, ce necesită asistență chirurgicală. Din cauza polimorfismului clinic extrem de variat și a complicațiilor serioase care survin rapid, diagnosticul și conduita pacientului prezintă dificultăți. Scopul studiului a fost evaluarea manifestărilor clinice ale pacienților cu disecție acută de aortă, a variantelor de evoluție clinică în funcție de datele obținute la diagnosticarea prin diferite metode noninvazive la etapa de urgență și de tratamentul aplicat. Studiul a inclus 27 de pacienți diagnosticați cu disecție de aortă, care au fost spitalizați în Institutul de Cardiologie și Spitalul Republican în perioada 2000-2005. Examinarea ecocardiografică rămâne cea mai utilă și cea mai accesibilă metodă de investigație și de screening al acestei categorii de bolnavi. Datele obținute demonstrează necesitatea supravegherii și conduitei dinamice a acestor pacienți.

Summary

Acute aortic dissection is a life-threatening emergency associated with high rates of morbidity and mortality and the most common condition requiring urgent surgical therapy. Because presenting clinical features are extremely diverse and serious complications occur rapidly, the diagnosis and the management of these patients had proven difficult. The aim of the study is to assess clinical presentation, management and in-hospital outcomes of patients with acute aortic dissection. The study included 27 patients with aortic dissection and hospitalized into the Institute of Cardiology and Republican Hospital's emergency department during the period 2000-2005. The echocardiography examination remains the most useful and accessible method of investigation for acute aortic dissection patients, as well as the screening method. The obtained data demonstrates the necessity for continuing supervision and management behavior of these patients.

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL PANCREATITEI CRONICE

Vladimir Hotineanu, dr. h. în medicină, prof. univ., USMF „N. Testemițanu”

Pancreatita cronică (PC) și complicațiile ei prezintă o temă actuală de real interes datorită morbidității în creștere, preponderent în rândul persoanelor tinere plasate activ în câmpul muncii, interdisciplinar, care implică gastroenterologi, radiologi, anesteziști, chirurghi și anatomopatologi. Etiopatogenia și evoluția adeseori obscură, manifestările clinice fruste, precum și determinarea gradului de maturație a peretelui pseudochistului pancreatic (PP) generează dificultăți de diagnostic, contradicții cu privire la momentul optim operator, corelat cu o tehnică chirurgicală cât mai adecvată, care să asigure o rată a complicațiilor cât mai scăzută și o reintegrare socioprofesională cât mai rapidă [1-17].

Materiale și metode. Studiul include rezultatele tratamentului chirurgical aplicat la 240 de pacienți cu PC divizați în 2 loturi [lotul I – 119(49,6%) pacienți cu PC, lotul II -121(50,4%) de pacienți cu PC și PP], desfășurat în perioada anilor 1994-2005 în clinica Chirurgie nr.2.

Studiul de laborator a inclus următoarele examinări clinice și biochimice: hemograma, examenul sumar de urină, analiza biochimică sangvină: bilirubina serică, ASAT, ALAT, proteina totală, indicele protrombinic, ureea, creatinina, glicemia, ionograma (K^+ , Na^+ , Ca total, Ca ionizant); analiza

biochimică a sucului pancreatic recoltat intraoperator (i/o); determinarea enzimelor serice – amilazei, lipazei; amilazei în urină. Conduita preoperatorie a necesitat în scopuri diagnostice realizarea USG (inclusiv și USG i/o), FEGDS, radiografia simplă a cavității abdominale, radiografia cu masă baritată a stomacului și duodenului, TC, PCGE, RMN, pancreatografie i/o, ce a permis elaborarea tacticii terapeutice de elecție.

Rezultate și discuții. Repartizarea după ani a pacienților cu PC operați în clinică în perioada 1994-2005 poate fi urmărită în (fig. 1). Din lotul total de 240(100%) de pacienți cu PC, 171 (71,3%) de pacienți au fost din zona de centru a republicii, 49 (20,4%) din zona de nord și 20 (8,3%) din zona de sud. Ponderea pacienților din localitățile urbane a constituit 183 (76,3 %), din cele rurale - 57 (23,7%), preponderent din păturile social vulnerabile ale populației. Din numărul total de bolnavi 192 (80%) au fost bărbați [lotul I - 114 (95,35%), lotul II – 78 (69,35%)] și 48 (20%) femei [lotul I - 5 (4,65%)], lotul II 43 (30,65%) cu vârsta cuprinsă între 17 și 78 de ani, constituind în medie 45,78 de ani lotul I cu media de 44,27 ani, lotul II - 47 de ani. Din numărul total de 240 (100%) de pacienți cu PC, 183 (76,3%) de pacienți au constituit persoanele active în muncă.

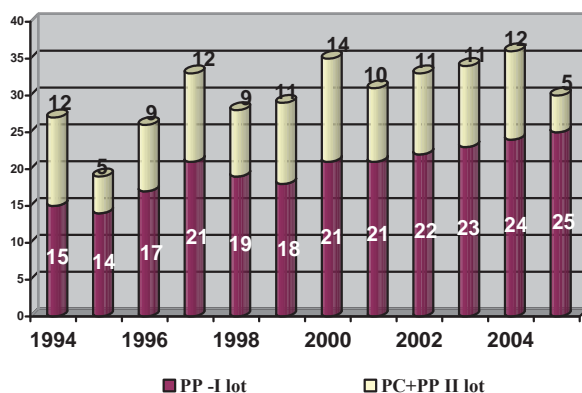


Figura 1. Repartiția pe ani a pacienților cu PC tratați în clinică (n=240)

Internările de urgență au constituit 48 (20%) de cazuri [lotul I - 20(16,8%), lotul II -28 (23,14%)] și cele programate - 192 (80%) de bolnavi [lotul I - 99 (83,19%), lotul II - 93 (76,85%)]. Durata maladiei a variat de la 6 luni până la 15 ani, mai frecvent de la 2 la 10 ani. Dintre antecedentele bolnavilor cu PC (tab. 1) am reținut:

Tabelul 1

Factorii etiologici a PC

| Nr. d/o | Factorii etiologici | Numărul de cazuri | | | | | |
|---------|---------------------------------------|-------------------|-------|----------|-------|-------|------|
| | | Lotul I | % | Lotul II | % | Total | % |
| 1 | Etilismul | 72 | 60,50 | 72 | 59,5 | 144 | 60 |
| 2 | Anomalii congenitale a Wirsungului | 4 | 3,36 | 5 | 4,13 | 9 | 3,69 |
| 3 | Traumele abdominale | 5 | 4,2 | 7 | 5,79 | 12 | 4,92 |
| 4 | Hiperparatireoidia | 4 | 3,36 | - | - | 4 | 1,64 |
| 5 | Pancreatită acută | 14 | 11,76 | 27 | 22,31 | 73 | 30,4 |
| 6 | Malrotație duodenală. Duodenostază | 68 | 57,14 | 70 | 57,85 | 138 | 57,5 |
| 7 | Etiologie neidentificată | 4 | 3,36 | 6 | 4,96 | 10 | 4,1 |

Maladiile asociate au inclus patologia sistemelor respirator, cardiovascular, digestiv, uro-genital, nervos central și periferic, fiind prezente la 176 (73,33%) de pacienți [lotul I - 99(83,72%), lotul II

- 77(66,13%)]. Tabloul clinic dominat de durere a fost prezent la 240 (100%) de pacienți. Testele de laborator efectuate, nespecifice pentru PC au marcat evoluția unor sindroame patologice întâlnite frecvent la acești pacienți în dinamica evoluției maladiei.

Sindromul biologic inflamator exprimat prin VSH mărit la 236 (98,3%) de bolnavi [lotul I - 116 (97,47%), lotul II – 119 (98,34%), leucocitoză în 57 (23,8%) de cazuri [lotul I -30 (25,21%), lotul II -27 (22,37%), leucocitoză cu deviere spre stânga în 46 (19,2%) de cazuri (lotul I - 24 (20,16%), lotul II - 22 (18,18%)), frecvent a fost întâlnit la bolnavii cu PC în acutizare și în 10 (8,26%) cazuri (lotul II) de afectare a căilor biliare. *Sindromul enzimatic* exprimat prin hiperamilazemie a fost prezent în 57 (23,8%) de cazuri (lotul I – 33 (27,73%), lotul II - 25 (20,66%)), hiperlipazemie la 27 (11,43%) de bolnavi (lotul I - 16 (13,44%), lotul II - 12 (9,91%)).

Analiza biochimică a sucului pancreatic recoltat i/o din ductul Wirsung la 34 (14,3%) de pacienți a constatat nivelul micșorat al cationilor în 18(53,33%) cazuri. Concentrația anionilor, aflându-se în proporție indirectă cu concentrația bicarbonaților, fiind mărită la 16(46,67%) bolnavi. Proteinele sucului pancreatic au fost sporite în 22(73,33%) de cazuri (tab. 2).

Tabelul 2

Valorile medii ale unor constante biochimice ale secretului pancreatic la bolnavii cu PC

| <i>Indicii de laborator</i> | <i>Valoarea medie</i> | <i>Norma</i> |
|---------------------------------------|-----------------------|--------------|
| Densitatea relativă | 1012 ± 0,1 | 1015 |
| pH | 7,5 ± 0,21 | 7,5 - 8,3 |
| Viscozitatea (Pa) | 0,94 ± 0,09 | 1,0 |
| Anioni (mmol/l): | | |
| HCO ₃ ⁻ | 144 ± 7,03 | 60 - 150 |
| Cl ⁻ | 74,1 ± 4,5 | 60 - 80 |
| SO ₄ ⁻ | 4,0 ± 0,06 | 4,2 |
| Cationi (mmol/l): | | |
| Na ⁺ | 134,09 ± 0,71 | 138 |
| K ⁺ | 4,13 ± 0,23 | 4,1 – 5,0 |
| Ca ⁺ | 1,12 ± 0,12 | 1,1 - 1,6 |
| Proteine (mg / 100ml suc pancreatic): | 299,02 ± 0,54 | 190 - 300 |

Nota: n = 34; T = 4,2; P ≥ 0,05; r = 0,7.

Evaluarea pacientului cu PC s-a realizat după o anumită succesiune a manierelor diagnostice. Pentru a stabili prezența afecțiunii pancreatice (calculi în ductul Wirsung, dilatarea lui, prezența PP) la internare s-a aplicat **sonografia** (fig. 2). Sensibilitatea diagnostică preoperatorie a USG pentru PC a fost de 82,5% (lotul I - 81,3%, lotul II – 83,7%), sporind până la 93,3% la utilizate USG i/o. Diagnosticul veridic de PC a fost stabilit în 82,5% cazuri, concluziile fals negative fiind prezente în 17,5% cazuri. USG admite concluzii fals pozitive (3,7%). Specificitatea USG în cazurile de PP a fost de 89,8%, veridicitatea rezultatului pozitiv fiind de 80%.

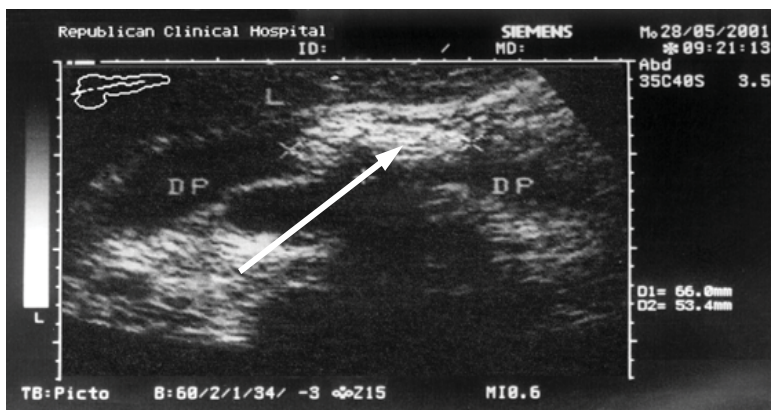


Figura 2. Calcul în lumenul ductului Wirsung

FEGDS a fost efectuată la 48 (20,8%) de pacienți [lotul I - 33 (27,73%), lotul II - 15 (16,13%)], permițând diagnosticarea eroziilor zonei gastroduodenale în 120 (50%) de cazuri [lotul I - 60 (50,4%), lotul II - 60 (49,58%)], papilite – în 44 (18,3%) de cazuri [lotul I - 30 (25,21%), lotul II - 14 (11,54%)], simptomul „boabelor de griș” - în 120 (50,0%) de cazuri [lotul I - 60 (50,42%), lotul II - 60 (49,58%)], bombarea peretelui posterior gastric – la 11 (4,51%) bolnavi (lotul II), ulcere duodenale - la 22 (18,48%) de pacienți din lotul I. **Rx toracelui și radiografia abdominală pe gol** au evidențiat o ascensionare a cupolei diafragmatice stânga cu epanșament bazal la 27(11,3%) de bolnavi [lotul I - 5 (4,2%), lotul II - 22 (18,48%)]. La **radiografia abdominală simplă** efectuată în 100 (41,7%) de cazuri, preoperator au fost depistate calcificări în aria de proiecție a pancreasului repartizate difuz la 14 (5,74%) pacienți [lotul I - 6 (5,04%), lotul II - 8 (6,61%)] și calcule sub formă de „șirag de mărgel” (fig. 3) repartizate pe proiecția ductului Wirsung la 25 (10,4%) de pacienți [lotul I -15 (12,6%), lotul II 10 (8,26%)], calcificări în aria de proiecție a pancreasului și a ductului Wirsung -în 66 (27,5%) de cazuri (lotul I -35 (29,47%), lotul II -31 (25,61%).

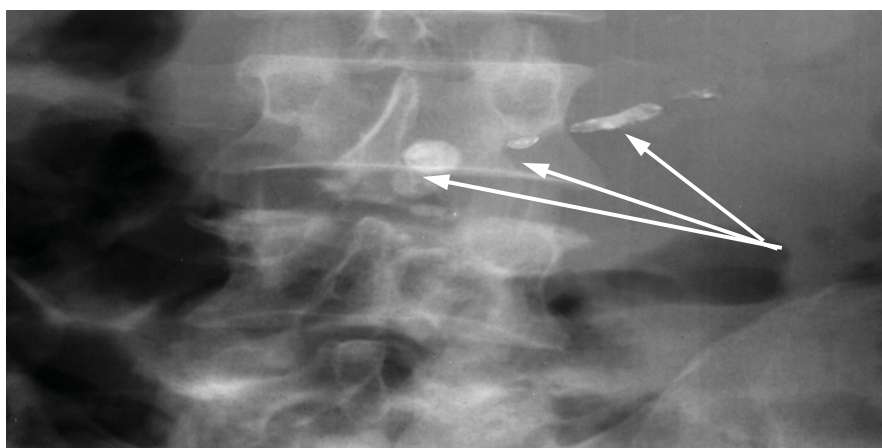


Figura 3. Opacități în aria de proiecție a ductului Wirsung

Duodenografia baritată efectuată la 192 (80,0%) de pacienți a relevat rigiditatea marginii superioare și interne a D₂ și semnul celor trei ancoșe inversate și a permis vizualizarea cadrului duodenal lărgit în 99 (41,3%) de cazuri [lotul I - 40 (33,61%), lotul II – 59 (48,76%)], lărgirea spațiului retrogastric – în 181 (75,4%) de cazuri [lotul I -69 (57,98%), lotul II -112 (92,56%)], coborârea joncțiunii duodenojejunale – în 91 (37,9%) de cazuri [lotul I - 50 (42,01%), lotul II - 41 (33,88%)], amprentarea marelui curburii a stomacului – în 98 (40,8%) de cazuri [lotul I - 46 (38,65%), lotul II - 52 (42,97%)], simptomul Frostberg fiind prezent în 65 (27,1%) de cazuri [lotul I - 35 (27,73%), lotul II – 20 (23,96%)], malrotație duodenală, duodenostază – la 138 (57,14%) de pacienți [lotul I -60 (50,42%), lotul II -78 (64,46%)].

La **irigografie** efectuată în 23 (9,43%) de cazuri deplasarea colonului a fost depistată la 8 (80%) pacienți [lotul I - 2 (1,68%), lotul II - 6 (4,96%)].

Wirsungografia i/o s-a efectuat în 15 (6,15%) cazuri [lotul I - 7 (46,7%), lotul II – 8 (53,3%)], relevând starea ductului Wirsung, relația dintre PP și căile excretorii pancreatice.

Fistulografia efectuată la 5 (2,05%) pacienți [lotul I –2 (1,68%) cazuri cu abcese p/o, lotul II –3 (2,48%) cazuri cu fistulă pancreatică externă] a prezentat informații utile pentru optimizarea tacticii terapeutice.

TC - metodă neinvazivă (fig. 4) cu o valoare diagnostică mai înaltă (sensibilitatea 98%) de apreciere topică și diferențială pentru PC, comparativ cu USG, a fost efectuată în 92 (38,3%) de cazuri, confirmând Wirsungolitiază în 34 (85%) de cazuri [lotul I - 17 (46,7%), lotul II - 17 (73,9%)], litiiza pancreatică mixtă - în 6 (15%) cazuri [lotul II – 6 (26,1%) cazuri], alterările difuze - prezente la 6 (15%) bolnavi (lotul I – 3 (17,64%), lotul II – 3 (13,05%)), formațiuni chistice intrapancreatice la 23 (57,5%) de pacienți (lotul II).



Figura 4. Pancreatită cronică calculoasă

IRM în regim standard și dinamic (sensibilitate - 99%) (fig.5) s-a efectuat la 52 (21,7%) de pacienți în situații clinice dificile în aspect diagnostic diferențial și al localizării topografice a procesului patologic. PP a prezentat un semnal hipointensiv omogen în imaginile T_1 și hiperintensiv în imaginile T_2 în 12 (60%) cazuri (lotul II). IRM a permis vizualizarea comunicării/necomunicării PP cu d. Wirsung în 10 (83,3%) cazuri sau comunicarea/necomunicarea PP între ele la 2 (16,7%) bolnavi. IRM - metodă neinvazivă, utilizând radiații din gama radiofrecvenței omniprezente, fără a leza țesuturile în momentul penetrării, lipsită de acțiune actinică, spre deosebire de examinările radiologice cu razele X și de TC, a fost aplicată pentru monitorizarea curativă a pacienților cu PC.

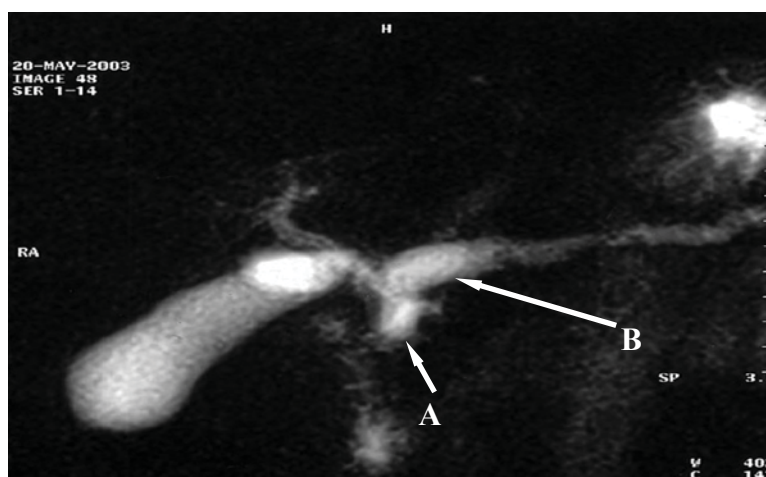


Figura 5. PCC. Dilatarea ductului Wirsung
A – Wirsungolitiază B – Dilatarea d. Wirsung

CPGRE, efectuată la 199 (82,9%) de pacienți [lotul I - 40 (93,02%), lotul II - 47 (75,81%)] în perioada preoperatorie a evidențiat anomaliile subtile la nivelul ductului Wirsung și colateralelor acestuia, prezența calculilor (fig.6) și a PP, care comunică cu sistemul canalar, influențând prioritar asupra alegerii metodei de elecție în vederea efectuării intervenției chirurgicale. Semnele radiologice „minore” au fost prezente în 21 (8,61%) de cazuri [lotul I - 3 (7,5%), lotul II - 4 (8,51%)], pe când semnele „majore” au fost prezente la 80 (91,95%) de pacienți cu PC [lotul I - 37 (92,5%), lotul II - 43 (91,49%)]. Sensibilitatea CPGRE în PC s-a dovedit a fi de 97,5%. Veridicitatea diagnosticului pozitiv a fost de 90,1%, veridicitatea răspunsului negativ – 86,9%, sensibilitatea CPGRE - 89% (lotul I), 86% (lotul II, cauza fiind obstrucția ductului Wirsung cu calculi și respectiv – lipsa contrastării lui în „a monte” de locul obstrucției). În caz de contrastare a cavității PP specificitatea și veridicitatea răspunsului pozitiv atingea 100%, obiectiv neatins de nici o altă metodă. Veridicitatea răspunsului negativ a fost de 89,2%. În cazurile de necontrastare a PP probabilitatea răspunsului negativ era de 9,8%. CPGRE și IRM au fost investigațiile priceps în diagnosticul imagistic, determinând tactica electivă chirurgicală de tratament.

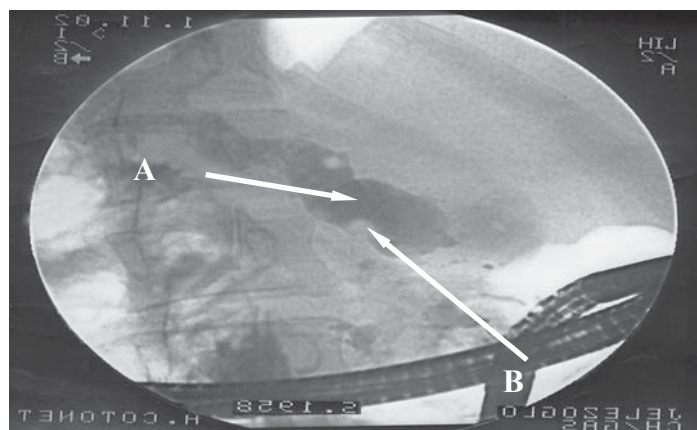


Figura 6. Wirsungolitiază A – dilatarea d. pancreatic; B – litiază a ductului Wirsung

Algoritm diagnostic aplicat eșantionului de 240 de cazuri poate fi urmarit în (fig. 7).

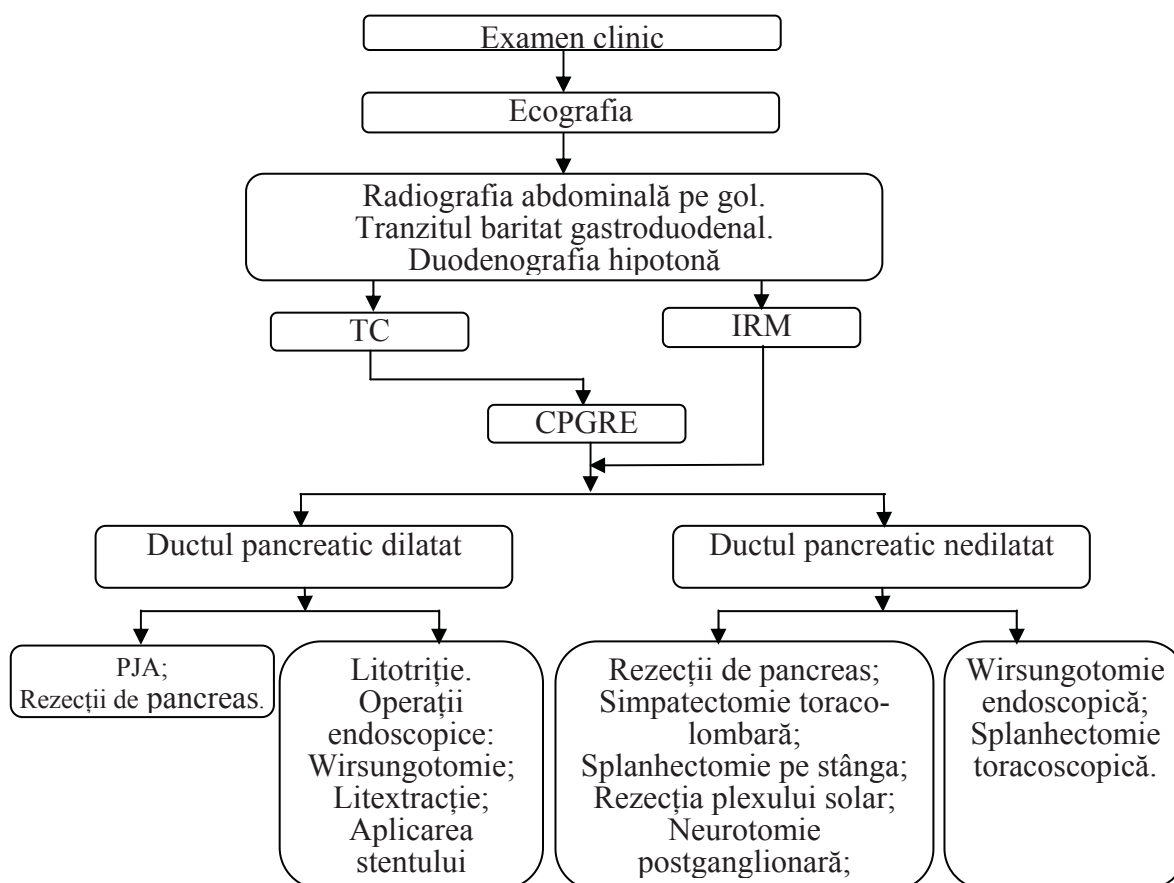


Figura 7. Algoritm de diagnostic imagistic și tratament al pacienților cu PC

Pregătirea preoperatorie a pacienților cu PC a avut ca scop maturarea pereților PP sub monitorizarea activă, ce viza cuparea sindromului algic, stabilizarea metabolismului energetic și a funcțiilor vitale: respiratorii, cardiovasculare, hepatice, renale precum și inhibiția funcției exocrine a pancreasului. Au fost indicate preparate care normalizează funcția tractului digestiv, hormoni anabolizanți, preparate antihistaminice, spasmolitice, analgezice, preparate care inhibă activitatea secretorie pancreatică. Sandostatinul (Octreotidul) fiind cel mai puternic inhibitor al secreției pancreatice, ce diminuează secreția amilazei, tripsinei, chimotripsinei în medie cu 80%, a permis aplicarea lui pentru profilaxia complicațiilor p/o. Această atitudine a stat la baza elaborării schemei de management terapeutic al PC și PP (fig. 8).

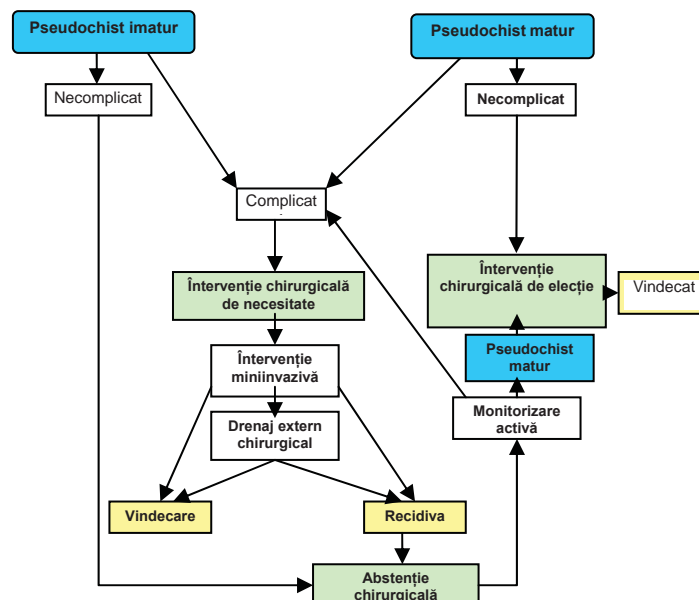


Figura 8. Managementul chirurgical al PP

Operațiile efectuate în 240 de cazuri de PC sunt prezentate în (tab. 3). USC i/o s-a efectuat la 20 (19,05%) de pacienți [lotul I - 9 (29,93%), lotul II - 11 (17,77%)], iar pancreatografia i/o - la 15 (14,29%) pacienți [lotul I - 7 (46,67%), lotul II - 8 (53,3%)], în cazurile de variante anatomice patologice ale Wirsungului când acesta a fost dificil de depistat. PJA pe ansa Roux (fig.9) a fost efectuată în 115(47,9%) cazuri (lotul I). La 7 (2,87%) bolnavi cu PC complicată cu icter mecanic (lotul II) s-a aplicat CPJA, colecisto (coledoco)-jejunoanastamoză pe ansă spiculată Roux (fig.10).

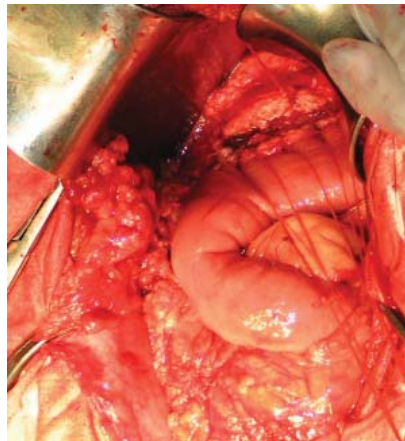


Figura 9. Operația Puestow-II

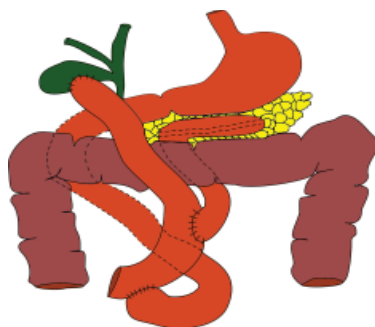


Figura 10. Colecisto-jejunoanastamoză și PJA cu ansă spiculată Roux

Tipul intervențiilor chirurgicale efectuate în PC (cu/fără PP)

| <i>Varianta operatorie</i> | <i>Nr.</i> | <i>%</i> |
|---|------------|------------|
| Lotul I | | |
| PJA pe ansă Roux (Operația Puestov II) | 115 | 96,63 |
| PJA cu ansă Omega | 1 | 0,84 |
| PJA, rezecție 2/3 gastrică, gastro-jejunoanastomoză cu ansă spiculată Roux | 2 | 1,68 |
| Operația Du Val + splenectomie | 1 | 0,84 |
| Total | 119 | 100 |
| Lotul II | | |
| CPJA pe ansă Roux | 50 | 41,32 |
| Drenaj extern chirurgical | 49 | 40,49 |
| CPJA cu ansă Omega | 4 | 3,31 |
| CPJA + colecisto-jejunoanastomoza cu ansă Omega | 1 | 0,82 |
| CPJA + colecisto-jejunoanastomoza cu ansa spiculată Roux | 3 | 2,48 |
| Rezecție pancreatică caudală cu derivație pancreatico-jejunală + splenectomie | 1 | 0,82 |
| CPJA + coledoco-jejunoanastomoză pe ansă spiculate Roux + colecistectomie | 2 | 1,65 |
| CPJA + gastro-jejunoanastomoză + coledoco-jejunoanastomoză, colecistectomie | 1 | 0,82 |
| CPJA + colecistectomie | 1 | 0,82 |
| Puncție ecoghidată | 5 | 4,13 |
| ERCP + papilosfincteroscopie endoscopică | 2 | 1,65 |
| Chistoduodenoanastomoză | 1 | 0,82 |
| Chistogastroanastomoză | 1 | 0,82 |
| Total | 121 | 100 |
| În total | 240 | 100 |

Notă: PJA – pancreatico-jejunoanastomoză; CPJA- chist pancreatico-jejunoanastomoză

Tratamentul complex postoperator (p/o) a inclus: analgetice, antibiotice, inhibarea funcției pancreatice exocrine H₂-blocatori, anticolinergice, corecția echilibrului hidroelectrolitic, corecția echilibrului proteic, profilaxia complicațiilor tromboembolice. Un preparat eficace, care a permis de micșorat numărul PA p/o, fistulelor, hemoragiilor, a fost neuropeptidul Sandostatinul (Octreotid). În perioada p/o Sandostatinul a fost administrat în 5 cazuri [lotul I - 5 (4,2%), lotul II - 5 (4,13%)], iar Octreotidul – la 70 de pacienți (29,2%) [lotul I – 40 (32,6%), lotul II – 30 (124,7%)]. Aceste 80 (29,2%) de cazuri au format lotul A. În lotul B au fost incluși 66,7 (58,3%) de pacienți [lotul I - 74 (62,18%), lotul II - 86 (71,07%)], la care pentru profilaxia PA p/o a fost folosit antimetabolitul – 5-Fluorouracil în doze diurne de 3,5 – 3,9 mg/kg. În lotul A amilazemia în limitele normei s-a stabilit chiar din prima zi după intervenția chirurgicală. În zilele următoare nivelul amilazemiei nu a crescut. În lotul B nivelul amilazemiei în ziua a 2-a atingea limitele normei numai la 169 (70,4%) de pacienți [lotul I - 58 (48,73%), lotul II - 111 (91,73%)], iar la 70 (29,2%) pacienți [lotul I –28(23,52%), lotul II -42 (34,71%)] nivelul mediu al amilazemiei - 42 ± 0,5 g.o.l. Nivelul amilazemiei a atins nivelul normei în ziua a 3 - 5-a la 56 (23,3%) de pacienți [lotul I – 22 (18,48%), lotul II - 34 (28,09%)], în ziua a 6 – 7-a la 14 (5,74%) pacienți. Aceste 14 (5,74%) cazuri de PA p/o [lotul II - 14 (11,54%) cazuri] s-au rezolvat în urma tratamentului conservativ. Letalitate p/o nu a fost.

Numărul total al bolnavilor cu complicații p/o apreciate la 240 de pacienți cu PC este reprezentat de 39 (16,3%) de cazuri. Rata complicațiilor precoce a constituit 28 (11,7%) de cazuri [lotul I – 7 (13,95%), lotul II - 21 (19,68%)] din totalul bolnavilor.

Durata medie de spitalizare p/o a fost de 15,73 zile (11,40 zile la lotul I, 21,11 - lotul II), variind de la 6 la 61 de zile, în funcție de patologii concomitente și complicațiile p/o.

Complicațiile tardive s-au manifestat în 11 (4,51%) cazuri [lotul I - 6 (5,04%), lotul II -5 (4,13%)],

necesiând reintervenție chirurgicală clasică la 5 pacienți [lotul I - 2 (1,68%), lotul II – 3 (2,48%)] și miniinvazivă la 6 pacienți [lotul I - 3 (2,52%), lotul II – 3 (1,65%)].

Prin evaluarea statistică a parametrilor calității vieții și a gradului de adaptare a organismului după operațiile organomenajante pancreato-jejunale de decompresie s-a obținut dispariția sau diminuarea vădită a sindromului algic, îmbunătățirea stării generale a organismului la 232 (96,7%) de pacienți, ceea ce a permis reabilitarea socială la 219 (91,3%) pacienți și restabilirea capacității de muncă la 174 (72,5%) de pacienți. După o evoluție de 10 ani, calitatea vieții la bolnavii operați cu PC este convenabilă: 220 (91,7%) din cazuri nu mai au dureri și au o pondere normală, 70% dintre pacienți au reluat activitățile anterioare, având o ocupație activă, 19% au renunțat la unele activități care necesită efort fizic intens, 5% sunt în pensie de invaliditate și doar 6%, au renunțat complet la toate activitățile anterioare.

Concluzii

1. PC prezintă o maladie gravă, progresantă, care poate genera, la rândul său, complicații redutabile sau complicații vital periculoase și scurtează semnificativ longivitatea vieții pacientului. Rolul decisiv în diagnosticul PC se atribuie investigațiilor clinice, imagistice [USG (inclusiv USG i/o)], radiografia abdominală pe gol, gastroduodenografia, CPGRE, Wirsungografia i/o, TC, IRM], ce oferă informații veridice despre gradul afecțiunii pancreasului, ceea ce permit selectarea precoce a pacienților pentru tratament chirurgical.

2. Monitorizarea corectă prin aplicarea unui tratament conservator adecvat, eventual sub protecție de Octreotid, cu scop de sanare a procesului inflamator cronic nespecific și stabilizarea funcțiilor exo- și endocrine ale pancreasului, permit maturarea peretelui PP cu apariția unui țesut de scleroza, conținând aproape exclusiv fibre dense de colagen, perete relativ acelular și avascular, care reprezintă momentum considerat drept optim operator și care apare la minim 6 luni de la debutul afecțiunii.

3. Tratamentul chirurgical este singura soluție în caz de PC (cu/fără PP) cu hipertensiune Wirsungiană și are ca scop restabilirea fluxului sucului pancreatic în tubul digestiv, asigurând diminuarea sindromului algic și compensarea dereglărilor funcționale, profilaxia progresării distrugerii țesutului pancreatic. Operațiile pancreatico-jejunale de decompresie sunt posibile doar la 6 luni după atacul de PA, după efectuarea tratamentului conservativ complex, când diametrul Wirsungului este mai mare de 5 mm.

4. Tratamentul complex al PC cu utilizarea tehnologiilor moderne ale chirurgiei deschise și miniinvazive a permis ameliorarea rezultatelor tratamentului prin reducerea frecvenței complicațiilor precoce până la 11,43% cazuri și tardive p/o până la 7,6%, reducerea letalității p/o până la 0%.

Bibliografie selectivă

1. Angelescu N., *Tratat de chirurgie*, Ed. Medicală, București, 2001, p. 934-1009.
2. Andronescu D., *Obțiuni terapeutice în pseudochistele pancreatice* // Chirurgia, 2000, mai-iunie, 95 (3), p. 297-302.
3. Holeczy P., Danis J., *Laparoscopic transgastric pancreatic pseudochistgastrostomy-first experience with extraluminal approach*, Ann J. Gastroenterology, 1999, Jan., 94(1:71-4).
4. Buligescu L., *Tratat de Hepato-Gastrochirurgie*, Ed. Medicală, București, vol. II, 1999, p. 934-949.
5. Curcă T, Nemeș T. et al., *Litiaza pancreatică. Considerațiuni etiopatogenice clinice și terapeutice* // Revista SCR „Chirurgia”, vol. II, Ed. „Celsius”, București, 2002, p. 35-41.
6. Lowenfels A., Mainsonneuve P., Cavallini G. et al., *Prognosis of chronic pancreatitis: An international multicenter studi*. Am.J.Gastroenterology, 1999, p.1467-1471.
7. Marks I.N., *Alcohol, the alimentary tracts and pancreas facts and coutrovers in chronic pancreatitis*. Sub red. Beger H. G., Berlin, Springer, 199028-36.
8. Hotineanu V., Caragaț Z., Cazac A, Ababii A., Ferdohleb A., *Aspecte de tratament chirurgical a pancreatitelor cronice*, Materialele Congresului al XX-lea de Chirurgie, vol. nr.25, Constanța, 2000, p.80.

9. Hotineanu V., Cazac A. etc., *Tratamentul chirurgical al pancreatitei cronice calcifiante* // Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, vol. IV, Chișinău, 2001, p.9-13.
10. Hotineanu V., Cazac A., *Viziuni contemporane în diagnosticul imagistic și tratamentul chirurgical al litiazei pancreatice*, Al XXII-lea CNC, Supliment al revistei „Chirurgia”, martie-aprilie, vol. 99, nr. 2/2004, Târgul Mureș - Sovata, 2004, p.223.
11. Hotineanu V., Cazac A., Cotoneț A., Pripa V., *Opțiuni diagnostice și terapeutice în tratamentul litiazei pancreatice* // Anale științifice, vol. III, Chișinău, 2004, p.20-25.
12. Hotineanu V., Cazac A., Corețcaia V., Marga S., Cotoneț A., Pripa V., *Operațiile de drenaj intern în tratamentul litiazei pancreatice*, Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, vol. IV, Chișinău, 2004, p.8-13.
13. Schwartz S., Shires G., *Spencer F., Principles of Surgery*, Sixth Edition, New York, 1994, p.598-603.
14. Cbeuran M., Grigorescu M., Pasco O., *Actualități în patologia pancreasului*, Cluj-Napoca, 2005, p.355-380.
15. Хотиняну В.Ф., Карагац З.Ф., Казак А.В., Казаков В.С., Припа В.М. *Хронический кальцифицирующий панкреатит, Аспекты диагностики и лечения* // Науковий вісник Ужгородського Университету, nr.10, Ужгород, 1999, стр. 220-223.
16. Хотиняну В.Ф., Казак А.В., Карагац З.Ф., Казаков В.С., Припа В.М., Котонец А.П., *Хронический кальцифицирующий панкреатит: Аспекты диагностики и лечения* // Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков, Москва, 2000, стр. 149-150.
17. Хотиняну В.Ф., Карагац З.Ф., Казак А.В., Припа В.М., Котонец А.П., *Аспекты диагностики и лечения хронического кальцифицирующего панкреатита* // Вісник морської медицини, nr. 2, Одеса, 2001, стр. 344-347.

Rezumat

Studiul include rezultatele tratamentului chirurgical aplicat la 240 de pacienți cu diferite forme de PC, desfășurat în perioada anilor 1994-2005 în clinica Chirurgie nr.2. S-a obținut dispariția sau diminuarea vădită a sindromului algic, îmbunătățirea stării generale a organismului în 96,94% cazuri, ceea ce a permis reabilitarea socială la 91,3% cazuri și restabilirea capacității de muncă la 72,5% cazuri. După o evoluție de 10 ani, calitatea vieții la bolnavii operați cu PC este convenabilă: 11 (91,7%) cazuri nu mai au dureri și au o pondere normală, 3/4 dintre bolnavi își continuă activitatea profesională.

Summary

The results of surgical treatment applied to 240 patients with different forms of chronic pancreatitis during the period 1994-2005 in surgical clinic Nr.2 were included in the study. The disappearance or considerable diminishing of algic syndrome was achieved, as well as improvement of general body condition in 96,94% cases, which permitted social rehabilitation in 91,3% cases and restoring the work ability in 72,5% cases. After the evolution of 10 years, the quality of life of operated with chronic pancreatitis patients is the following: 11 patients (91,7%) have no more pain and have a normal body weight, 3/4 of patients continue their professional activity.

STAREA INCAPACITĂȚII DE MUNCĂ TEMPORARĂ ȘI INVALIDITATEA LA BOLNAVII DE TUBERCULOZĂ PULMONARĂ

Constantin Iavorschi, dr. h. în medicină, **Oleg Emelianov**, dr. în medicină, **Eugen Cunițchi**, dr., h. în medicină, **Valentina Bolotnicov**, dr. în medicină, **Albina Brumaru**, Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Tuberculoza în Republica Moldova în condițiile social-economice modificate ale populației și aplicarea în tratament a strategiei DOTS și DOTS plus devin unele dintre problemele medico-sociale

de primă importanță. În prezent în legătură cu majorarea incidenței tuberculozei în general și a celei medicamentos rezistente în particular problema tratamentului și a reabilitării bolnavilor a ieșit din cadrul celei medicale și s-a transformat în una social-economică, care necesită o rezolvare la nivel de stat [4, 6].

Deosebit de actuale sunt chestiunile legate de principiile organizării dispensarizării și expertizei capacității de muncă în tuberculoza organelor respiratorii. În literatura de specialitate din ultimii ani [1, 2, 3, 5] se menționează că un loc important în reabilitarea bolnavilor de tuberculoză și a invalizilor îl ocupă expertiza medicală și de muncă. Aprecierea corectă și oportună a capacităților fizice ale bolnavului, a pronosticului de muncă, a capacității de a continua activitatea de muncă precedentă este garanția succesului terapiei de recuperare.

Însă în Republica Moldova problemei invalidității și reabilitării sociale și de muncă în ultimul deceniu aproape că nu i s-a acordat atenție. Actualmente nu există caracteristică complexă multilaterală a invalidității în urma tuberculozei, nu s-a stabilit legătura ei cu nivelul activității antituberculoase și calitatea expertizei medicale și de muncă. Deși este foarte important a cunoaște particularitățile invalidizării și invalidității din cauza tuberculozei răspândite printre diferite grupuri sociale ale populației și categorii de invalizi, structura clinică a invalidității în funcție de termenele depistării maladiei, durata și eficiența tratamentului, durata medie a invalidității și dinamica ei la bolnavii de tuberculoză.

Scopul urmărit a fost studierea incapacității de muncă temporară și a invalidității la bolnavii de tuberculoză a aparatului respirator la etapa actuală

Materiale și metode. Au fost înregistrați 560 de bolnavi de tuberculoză a aparatului respirator, depistați în anii 2002-2003 în mun. Chișinău, mun. Bălți, în raioanele Orhei și Ialoveni. S-au luat în considerare indicele epidemiologic pe Republica Moldova în ultimii 10 ani și numărul invalizilor din cauza acestei maladii în aceeași perioadă. Metodele de investigare au fost tradiționale pentru practica fiziologică – examenele clinic și radiologic, bacteriologic, alte investigații de laborator și instrumentale (determinarea mecanicii respiratorii, ECG, bronhoscopia etc.).

Rezultate. Au fost evaluate starea socială, starea incapacității de muncă temporară la bolnavii de tuberculoza aparatului respirator, necesitatea concediului medical în legătură cu incapacitatea de muncă temporară și durata concediilor medicale. Am determinat starea socială a 560 de bolnavi de tuberculoză, jumătate din ei nefiind încadrați în câmpul muncii, 17,4% bolnavi erau invalizi și pensionari, 6,8% - copii și adolescenți. Numai 142 de bolnavi (25,4%) au fost încadrați în câmpul muncii și au beneficiat de concediu medical din cauza incapacității de muncă temporară. S-a stabilit, de asemenea, modul profesional la pacienții, care au fost încadrați în câmpul muncii (tab. 1).

Tabelul 1

Modul profesional la pacienți, care au fost încadrați în câmpul muncii

| <i>Modul profesional la bolnavii cu tuberculoză înainte de îmbolnăvire</i> | <i>Numărul bolnavilor</i> | |
|--|---------------------------|----------|
| | <i>N.a.</i> | <i>%</i> |
| Muncitori industriali | 88 | 62,0 |
| Muncitori agricoli | 9 | 6,3 |
| Funcționari | 25 | 17,7 |
| Militari | 9 | 6,3 |
| Comercianți | 11 | 7,7 |
| În total | 142 | 100,0 |

După cum se vede din tabel, mai mult de o treime dintre bolnavi (68,3%) au fost antrenați în lucrul necalificat. Când am apreciat starea incapacității de muncă temporară la bolnavii de tuberculoza a aparatului respirator, am luat în considerare faptul, că unul din criteriile de apreciere este reducerea capacității vitale a organismului în legătură cu maladia. S-a determinat că la aproximativ o jumătate din bolnavi au fost stabilite procese răspândite, distructive cu eliminarea bacililor, cu frecvența înaltă a maladiilor concomitente.

Luând în considerare caracterul procesului tuberculos în plămâni, majoritatea bolnavilor au avut incapacitate de muncă temporară. Încă un criteriu pentru aprecierea incapacității de muncă este participarea la viața socială și profesională. Ținând cont de faptul că tuberculoza este o boală infecțioasă (deosebit de periculoasă la etapa inițială, până la începutul tratamentului), toți bolnavii nu au posibilitatea de a participa în viața profesională și au, astfel, starea incapacității de muncă temporară

Din 560 de bolnavi în perioada tratamentului de bază au primit indemnizații următoarele categorii de pacienți: 58 de invalizi prin alte maladii (pensioane), 40 de pensionari de vârstă (pensioane) și 100 de persoane, care erau încadrate în câmpul muncii (certificat medical în legătură cu incapacitatea de muncă temporară). Așadar, ajutor financiar au primit 198 (35,4%) de bolnavi. N-au primit ajutor 282 de persoane neangajate în câmpul muncii, 38 – copii și adolescenți (care, de asemenea, nu lucrau) și 42 – care au avut lucru înainte de îmbolnăvire. Faptul că din 142 de bolnavi care lucrau 42 n-au primit certificat pe concediu de boală în legătură cu incapacitatea de muncă temporară merită o atenție deosebită. Astfel, 100 (70,2%) de lucrători au avut concediu medical, iar 42 (29,8%) – n-au avut. Aceasta se poate de explicat prin imperfecțiunea bazei legislative. Mulți bolnavi, care au lucrat, n-au avut contract de muncă oficial și din această cauză n-au primit certificat de concediu medical.

Noi am determinat durata tratamentului de bază și durata concediului medical în legătură cu incapacitatea de muncă temporară la 100 de bolnavi, care au primit certificate (tab. 2).

Tabelul 2

**Durata tratamentului de bază și durata concediului medical
în legătură cu incapacitatea de muncă temporară**

| <i>Durata în luni</i> | <i>Numărul bolnavilor tratați</i> | | <i>Numărul bolnavilor, care au primit certificat de concediu medical</i> | |
|-----------------------|-----------------------------------|----------|--|----------|
| | <i>N.a.</i> | <i>%</i> | <i>N.a.</i> | <i>%</i> |
| 2-5 luni | 74 | 13,2 | 14 | 14,0 |
| 6-8 luni | 452 | 80,7 | 81 | 81,0 |
| 9 luni și mai mult | 34 | 6,1 | 5 | 5,0 |
| În total | 560 | 100,0 | 100 | 100,0 |

După cum se vede din (tab. 4.2), nu sunt diferențe semnificative între durata tratamentului și durata concediului medical în legătură cu incapacitatea de muncă temporară ($P > 0,05$). Majoritatea bolnavilor au terminat tratamentul în termenul de 6-8 luni, ce corespunde cu recomandările OMS (6 luni – pentru bolnavii de categoriile I și III, 8 luni pentru bolnavii de categoria II). Același tablou se observă și în privința duratei concediului medical. Luând în considerare aceste date, se poate propune reducerea duratei concediilor medicale maximale (durata certificatului concediului medical) de la 10 luni, conform regulamentului vechi până la 8 luni. În acest caz efect negativ după tratament (peste 6-8 luni) retratamentul (încă 8 luni), nu trebuie de prelungit concediul medical în legătură cu incapacitatea de muncă temporară, dar de îndreptat bolnavul la Consiliul de Expertiză Medicală a Vitalității pentru apreciere gradului de invaliditate.

Luând în considerare cele expuse, putem constata că toți bolnavii în legătură cu starea clinică și epidemiologică au avut o stare a incapacității de muncă temporară sau permanentă. În același timp, majoritatea bolnavilor n-au avut susținere socială. Ajutor financiar au primit numai 198 (35,4%) de bolnavi: pensionari de vârstă, invalizi prin alte maladii și o parte de bolnavi, care au avut lucru înainte de îmbolnăvire. N-au primit ajutor 282 de persoane neangajate în câmpul muncii, 38 – copii și adolescenți (care tot nu lucrau) și 42 – care au avut lucru înainte de îmbolnăvire. Faptul că dintre 142 de bolnavi, care au avut lucru, 42 n-au primit certificat medical în legătură cu incapacitatea de muncă temporară merită o atenție deosebită. Așa, 100 (70,2%) de lucrători au avut concediu medical, iar 42 (29,8%) nu l-au primit. Aceasta se explică prin imperfecțiunea bazei legislative. Mulți bolnavi, care au lucrat, n-au avut contract de muncă oficial și din această cauza n-au primit certificat de concediu medical. Printre 100 de bolnavi, care au primit certificate, durata concediului medical corespundea cu durata tratamentului de bază și a constituit 6-8 luni. Se poate propune reducerea duratei concediului

medical maximal (durata certificatului concediului de boală) de la 10 luni, conform regulamentului vechi, până la 8 luni. În cazul efectului negativ după tratament (peste 6-8 luni) pentru efectuarea retratamentului (încă 8 luni) nu trebuie prelungit concediul medical în legătură cu incapacitatea de muncă temporară, ci de îndreptat bolnavul la Consiliul de Expertiză Medicală a Vitalității pentru aprecierea gradului de invaliditate.

Pentru determinarea frecvenței invalidității printre bolnavii cu tuberculoza pulmonară, am studiat indicile epidemiologic pe Republica Moldova în ultimii 10 ani și numărul invalizilor din cauza acestei maladii în aceeași perioadă. Rezultatele sunt ilustrate în (fig.1).

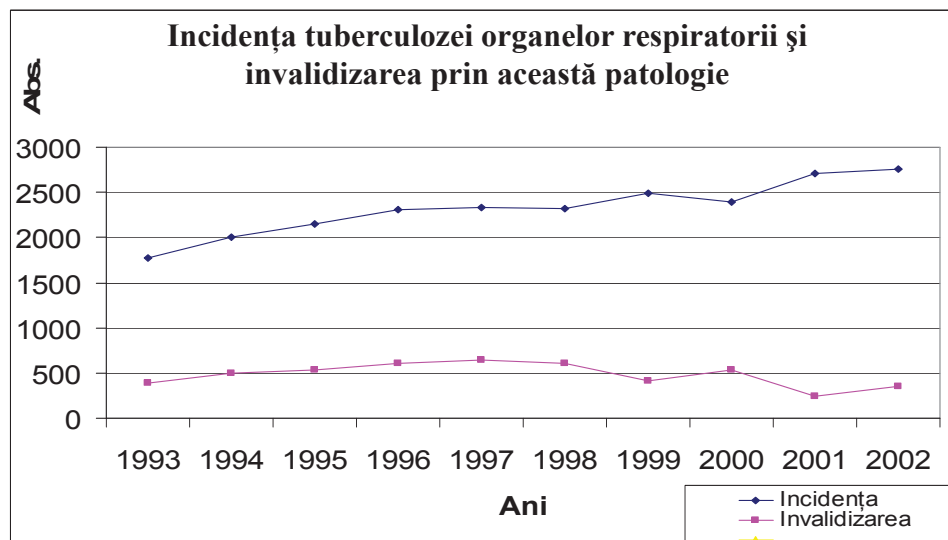


Figura 1. Incidența tuberculozei pulmonare și invalidizarea prin această maladie

Din datele histografice din (fig.1) se poate remarca că până în 1997 incidența tuberculozei organelor respiratorii și invaliditatea prin această patologie s-au aflat în dependență directă. Din 1998 s-a prelungit creșterea incidenței, iar numărul invalizilor primar printre bolnavi prim depistați cu tuberculoza aparatului respiratoriu s-a micșorat. Ponderea invalizilor primari printre bolnavii depistați cu tuberculoza aparatului respirator în 1993 a alcătuit 22,1%, în 1998 – 26,1% , în 2002 – 12,5%. În anii 1993 și 1998 ponderea invalizilor printre bolnavii depistați nu a fost semnificativă ($P > 0,05$), iar din 1998 ponderea invalizilor s-a micșorat de 2,1 ori ($P < 0,05$).

Această tendință nu are legătură cu caracterul procesului tuberculos. În ultimii ani a crescut numărul proceselor tuberculoase răspândite cu distrucție și diferite complicații.

A fost examinată repartizarea invalizilor după vârstă (tab.3). Din tab.3 se vede că ponderea invalizilor cu tuberculoză a organelor respiratorii cu vârsta mai mult de 50 de ani a alcătuit 16,6%, cu

Tabelul 3

Repartizarea invalizilor din cauza tuberculozei și maladii nespecifice după vârstă

| Vârsta invalizilor | Tuberculoza organelor respiratorii | | Tuberculoza extrarrespiratorie | | Maladii cronice nespecifice ale organelor respiratorii | |
|-----------------------|------------------------------------|--------------|--------------------------------|--------------|--|--------------|
| | N. abs. | % | N.abs. | % | N.abs. | % |
| Pâna la 29 de ani | 98 | 18,5 | 6 | 5,6 | 71 | 14,9 |
| 30-39 de ani | 155 | 29,3 | 17 | 15,9 | 77 | 16,1 |
| 40-49 de ani | 185 | 35,0 | 42 | 39,3 | 165 | 34,6 |
| 50-59 de ani | 82 | 15,5 | 31 | 29,0 | 166 | 34,8 |
| Mai mult de 60 de ani | 6 | 1,1 | 4 | 3,7 | 9 | 1,9 |
| În total | 529 | 100,0 | 107 | 100,0 | 477 | 100,0 |

tuberculoză extrarrespiratorie -32,7%, din cauza maladiilor cronice nespecifice ale aparatului respirator – 36,7%. Așadar, invalizii din cauza tuberculozei aparatului respirator au avut de vârstă mai tânără, decât invalizii din cauza tuberculozei extrapulmonare și maladiilor nespecifice, ceea ce oglindește morbiditatea acestei patologii. A fost determinată repartizarea invalizilor după gradul de invaliditate (tab.4)

Tabelul 4

Repartizarea invalizilor din cauza tuberculozei și a maladiilor nespecifice după gradul de invaliditate

| <i>Gradul de invaliditate</i> | <i>Tuberculoza organelor respiratorii</i> | | <i>Tuberculoza extrarrespiratorie</i> | | <i>Maladii cronice nespecifice ale organelor respiratorii</i> | |
|-------------------------------|---|----------|---------------------------------------|----------|---|----------|
| | <i>N.abs.</i> | <i>%</i> | <i>N.abs.</i> | <i>%</i> | <i>N.abs.</i> | <i>%</i> |
| Gr.I | 20 | 3,8 | 19 | 17,8 | 10 | 2,1 |
| Gr.II | 489 | 92,4 | 95 | 88,8 | 416 | 87,2 |
| Gr.III | 10 | 1,9 | 3 | 2,8 | 51 | 10,7 |
| În total | 529 | 100,0 | 107 | 100,0 | 477 | 100,0 |

Conform datelor din tab.4, majoritatea invalizilor din cauza a trei patologii au fost prezentați ca invalizi de gradul II. În același timp, există și deosebiri. Numărul invalizilor de gradul I a fost cel mai înalt printre bolnavii cu tuberculoza aparatului respirator (17,8%), ceea ce este de 3,8 ori mai mult decât printre bolnavii cu tuberculoza extrarrespiratorie și de 8,5 ori decât printre bolnavii cu maladii cronice nespecifice ($P<0,05$). Totodată, cel mai înalt procent al invalizilor de gradul III s-a observat printre bolnavii cu maladii cronice nespecifice (10,7%), ceea ce este de 5,6 ori mai mult în comparație cu bolnavii de tuberculoză a aparatului respirator și de 3,8 ori mai mult cu bolnavii cu tuberculoză extrarrespiratorie ($P<0,05$). Datele stabilite reflectă gravitatea decurgerii maladiilor sus-numite.

Pentru aprecierea detaliată a ponderii și structurii incapacității de muncă permanentă printre bolnavii prim depistați cu tuberculoza aparatului respirator au fost supravegheați în termen de 1-2 ani 560 de bolnavii din teritoriile menționate.

Din 522 de bolnavi adulți 58 au primit pensia din cauza invalidității prin alte maladii și 40 din cauza vârstei. Din restul 424 de bolnavi invaliditatea prin tuberculoză a fost apreciată la 22 (5,2%) de bolnavi. La 21 de bolnavi a fost apreciat gradul II de invaliditate și la unul – gradul I. La toți 22 de bolnavi gradul de invaliditate a fost determinat în termenul retratamentului după efect negativ al cursului de tratament de bază. În perioadă cursului tratamentului de bază nici un bolnav n-a fost îndreptat la Consiliul de Expertiză Medicală a Vitalității pentru expertizare.

Această tendință nu avut legătură cu caracterul procesului tuberculos. Acest fapt se explică prin imperfecțiunea bazei legislative. Bolnavii care aveau nevoie de invaliditate nu s-au prezentat la comisia pentru aprecierea gradului de invaliditate pentru că la momentul dat a existat regulamentul, conform căruia bolnavii puteau fi prezentați la comisie numai peste 10 luni (durata reglementa concediul medical în legătură cu incapacitatea de muncă temporară) din momentul începutului tratamentului. În termen de 10 luni majoritatea bolnavilor au terminat cursul de tratament cu efect pozitiv (menționăm că durata tratamentului de bază, conform recomandărilor OMS, a constituit 6-8 luni) ori după efect negativ a început cursul de retratament. Se poate de concluzionat că bolnavii de tuberculoză în majoritatea cazurilor n-au avut sprijin social. În opinia noastră, bolnavii care n-au fost încadrați în câmpul muncii înainte de îmbolnăvire și nu au avut certificat medical pot fi prezentați la Consiliul de Expertiză Medicală a Vitalității pentru expertizare în primele zile de tratament, dacă ei au semne de invaliditate. În primul rând, trebuie de luat în considerare pericolul epidemiologic și posibilitatea acțiunii socio-profesionale. În același timp, invaliditatea poate fi stabilită la termen mai puțin de un an, cum scrie în Regulament, dar la 6-8 luni pentru tratament cu reexpertizarea următoare.

În anul 2003 a fost aprobat Regulamentul nou de trimitere a pacienților la Consiliul de Expertiză Medicală a Vitalității pentru expertizare, în care se scria: „Trimiterea bolnavilor la expertizare se efectuează în cazul, când tuberculoza și alte boli nespecifice ale aparatului respirator au o evoluție

îndelungată și/sau când au apărut semne de invaliditate, indiferent de durata concediului medical”. Regulamentul nou permite a majora numărul bolnavilor social protejați. În mun. Chișinău numărul invalizilor a crescut de la 38 în 2003 până la 65 în 2004 (de 1,7 de ori). Această creștere n-a avut legătură cu creșterea incidenței tuberculozei. În anii precedenți pe fondul creșterii incidenței tuberculozei numărul invalizilor permanent s-a micșorat.

Concluzii

Majoritatea bolnavilor în legătură cu starea clinică și epidemiologică au avut o stare a incapacității de muncă temporară sau permanentă. În același timp, mulți n-au avut susținere socială.

Durata concediului medical era în corespundere cu durata tratamentului de bază și a constituit 6-8 luni. Se propune reducerea termenelor concediilor medicale maxime de la 10 luni, conform regulamentului vechi, până la 6-8 luni. În cazul rezultatului negativ, după tratament bolnavii trebuie îndreptați la Consiliul de Expertiză Medicală a Vitalității pentru aprecierea gradului de invaliditate.

Pe fondul creșterii incidenței tuberculozei ponderea invalizilor printre bolnavii prim depistați s-a micșorat de 2,7 ori. Această tendință nu are legatură cu caracterul procesului tuberculos, dar se explică prin imperfecțiunea bazei legislative.

Bibliografie selectivă

1. З.Н.Балезина, М.Г.Лев, Л.Г.Малышева, *Медико-социальная экспертиза и реабилитация больных туберкулезом* // Пробл. туб, № 6, 2001, с 33-35.
2. Венцявичус В., Циценас С., *Диагностика и лечение легочных кровотечений различной этиологии* // Пробл. туб. и болезней легких, №1, 2005, с. 40-43.
3. Н.Г.Гавриленко, *Проблемы стойкой нетрудоспособности у больных туберкулезом* // Научные труды к 75-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы. Изд-во «Медицина и жизнь», М., 2001, с. 76 – 77.
4. В.В.Маруніч, О.В.Сергієні, Т.Г.Войтчак и др., *Епідеміологія інвалідності внаслідок туберкульозу в Україні* // II з'їзд фтизіатрів і пульмонологів України, Київ, 1998, с. 103.
5. В.И.Севрюков, Г.И.Каржавина, Г.Л.Коптинор, *Медико-социальная экспертиза в условиях городской туберкулезной больницы* // IV съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров. Тезисы докладов, Москва – Йошкар-Ола, № 199, 1999, с. 59.
6. И.М.Сон, Н.Г.Гавриленко, Е.П.Волошина, *Реабилитация больных туберкулезом* // Туберкулез сегодня: Материалы VII Российского съезда фтизиатров, Изд-во Бинном, Москва, 2003, с. 328.

Rezumat

Au fost supuși observației 560 de bolnavi de tuberculoză a aparatului respirator. Pe fondul creșterii incidenței tuberculozei ponderea invalizilor printre bolnavii prim depistați s-a micșorat de 2,7 ori. Această tendință nu are legatură cu caracterul procesului tuberculos, dar se explică prin imperfecțiunea bazei legislative. Noul regulament contribuie la majorarea numărului bolnavilor social protejați.

Summary

560 respiratory Tb patients were under the observation. On the background of tuberculosis incidence increase, the weight of invalids among primary detected patients has decreased by 2,7 times. This fact has no connection with the character of tuberculosis process, but is explained by the imperfection of the legislative basis. The new regulation contributes to the increase of the number of social protected patients.

FACTORII DE RISC ÎN DEZVOLTAREA BOLILOR NESPECIFICE ALE APARATULUI RESPIRATOR

Ana Moscovciuc, conf. cercet., **Gheorghe Țâmbalari**, conf. cercet., **Elena Tudor**, dr. în medicină, **Silviu Sofronie**, prof. univ., **Nicolae Nalivaico**, conf. univ., IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Bolile nespecifice ale aparatului respirator (BNAR) se atribuie la afecțiunile care se caracterizează cu un nivel înalt al incidenței și o pondere înaltă de invaliditate și mortalitate. Răspândirea BNAR în țările industrial dezvoltate continuă să crească și variază de la 4,2% la 15,8% la populația adultă [10, 11]. Studiul epidemiologic realizat în Republica Moldova în anii 2000-2003 a evidențiat că răspândirea BNAR constituie 12,6% [9]. Conform datelor adresărilor, obținute din Centrul Științifico-practic pentru Sănătate Publică și Management Sanitar din Republica Moldova, prevalența BNAR a populației adulte în 2004 alcătuiește 201,6 la 10 000 populație adultă.

Pentru planificarea corectă a asistenței medicale bolnavilor cu BNAR sunt necesare date despre rolul factorilor de risc în apariția BNAR. Un rol important în micșorarea morbidității și mortalității prin BNAR revine implementării metodelor complexe de profilaxie primară și secundară.

Scopul studiului a fost determinarea densității factorilor de risc în dezvoltarea bolilor nespecifice bronhopulmonare.

Materiale și metode. Pentru studierea factorilor de risc în dezvoltarea bolilor nespecifice ale aparatului respirator la adulți a fost întocmită la începutul studiului o anchetă, care a prevăzut acumularea informației despre simptomele afecțiunilor nespecifice ale aparatului respirator, fumat, factorii socioeconomi. În studiu au fost incluși locuitori din mediile urban (or. Chișinău) și rural (s. Rudi). În total au fost completate 3809 anchete.

Gruparea pacienților după vârstă s-a efectuat conform recomandărilor OMS. Grupul tineri-adulți (18-40 ani) a fost divizat în 2 subgrupe (18-30 și 31-40 de ani); vârsta medie 41-60 de ani; persoane în etate 61-75 de ani, bătrâni 76 de ani și mai mult .

Rezultate. Conform datelor obținute, 44,1% (1681 de persoane) alcătuiesc bărbații și 55,87% (2128 de persoane) femeile. Din numărul persoanelor anchetate, 34,18% sunt slujbașii, – 13,6% muncitori, – 8,66% fermieri, – 11,79% elevi-studenți. Invalizii constituie 1,89%, pensionarii după vârstă 14,65%, – 15,23% neangajații. Statusul social al anchetaților: în mediul urban predomină slujbașii (43,68%), studenții și elevii (15,80%), în același timp, în mediul rural prevalența este, respectiv, de 20,87 % și de 6,06%. Printre locuitorii rurali prevalează muncitorii (21,12%) și fermierii (20,62%) (tab. 1).

Tabelul 1

Starea socială a anchetaților

| Sexul | Vârsta (ani) | Nr. de persoane | Starea socială | | | | | | |
|---------|--------------|-----------------|----------------|----------|----------|----------|----------|------------|------------|
| | | | muncitori | fermieri | slujbași | studenți | invalizi | pensionari | neangajați |
| Bărbați | < 30 | 448 | 61 | 21 | 83 | 197 | 3 | 0 | 83 |
| | 31-40 | 326 | 93 | 29 | 133 | 1 | 1 | 0 | 69 |
| | 41-60 | 596 | 160 | 104 | 218 | 0 | 13 | 14 | 87 |
| | 61-75 | 205 | 21 | 33 | 50 | 0 | 4 | 82 | 15 |
| | > 75 | 106 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 101 | 0 |

| | | | | | | | | | |
|--------------|-----------------|-------------|------------|------------|-------------|------------|-----------|------------|------------|
| | În total | 1681 | 335 | 187 | 484 | 198 | 26 | 197 | 254 |
| Femei | < 30 | 594 | 42 | 16 | 180 | 251 | 2 | 0 | 103 |
| | 31-40 | 385 | 56 | 33 | 213 | 0 | 3 | 0 | 80 |
| | 41-60 | 723 | 72 | 72 | 370 | 0 | 26 | 50 | 133 |
| | 61-75 | 248 | 13 | 22 | 55 | 0 | 8 | 140 | 10 |
| | > 75 | 178 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 171 | 0 |
| | În total | 2128 | 183 | 143 | 818 | 251 | 46 | 361 | 326 |
| Total | | 3809 | 518 | 330 | 1302 | 449 | 72 | 558 | 580 |

Din numărul persoanelor examinate 83% (3162) au constituit persoanele sănătoase, dintre care la 928 au fost depistați factori de risc, ceea ce alcătuiește 29,3%. Analiza detaliată a factorilor de risc în dezvoltarea BNAR cronice în grupul persoanelor sănătoase este prezentată în *tab. 2*.

Tabelul 2

Factorii de risc în dezvoltarea bolilor nespecifice cronice ale aparatului respirator la respondenții din grupul celor sănătoși (%)

| <i>Factorii de risc</i> | <i>Grupe de vârstă</i> | | | | | <i>Total</i> |
|--|------------------------|--------------|--------------|--------------|----------------|--------------|
| | <i>< 30</i> | <i>31-40</i> | <i>41-60</i> | <i>61-75</i> | <i>> 75</i> | |
| Fumatul (activ și pasiv) | 20,8 | 28,3 | 28,4 | 26,2 | 11,2 | 24,8 |
| Condiții nocive de muncă | 2,8 | 6,4 | 6,9 | 4,3 | - | 4,9 |
| Afecțiuni rinofaringolaringiene | 16,2 | 12,8 | 11,3 | 9,9 | 13,8 | 13,1 |
| Ereditate agravată | 5,8 | 4,0 | 2,7 | 1,8 | 2,1 | 3,8 |
| Anomalii de dezvoltare și traume ale cutiei toracice | 0,3 | 0,5 | 0,9 | 1,2 | 1,5 | 0,7 |
| IRVA nu mai mult de 3 ori/an | 2,2 | 3,1 | 6,7 | 6,8 | 7,1 | 4,7 |
| Bronșite acute repetate | 4,8 | 8,7 | 11,0 | 16,4 | 23,5 | 10,0 |
| Pneumonie | 4,6 | 4,8 | 6,7 | 8,6 | 26,5 | 7,1 |
| Tuberculoză | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 1,2 | - | 0,54 |

Factorul de risc predominant la anchetați este fumatul, o pătrime (24,8%) de respondenți din grupa sănătoasă fumează. Bărbații constituie 45,7%, dintre care 64,7% au fumat mai mult de 10 ani, 21,2% - 6-10 ani și doar 14,1% mai puțin de 5 ani. 44,4% bărbați fumători consumă în 24 de ore mai puțin de 10 țigări, 47,14% - 10-20 și 8,46% mai mult de 20 țigări. Indicele fumătorului (I.F.) a demonstrat că 35,2% din fumători sunt inveterați. În medie I.F alcătuiește 200±10 unități convenționale (UC). Aceasta a permis a-i clasa în grupul de risc în dezvoltarea afecțiunilor cronice ale aparatului respirator. Dintre femei, 6,53% fumează, dintre care 56,2% mai mult de 10 ani, 24,4% - 6-10 ani și 19,4% până la 5 ani. Majoritatea femeilor (94,24%) fumează până la 10 țigări în 24 de ore și doar 6% mai mult de 10.

Patologia rinofaringiană constituie 13,1%, care, de asemenea, este un factor de risc major în dezvoltarea BNAR.

Informația despre patologiiile bronhopulmonare suportate are o importanță deosebită, deoarece determină grupul de risc sporit în dezvoltarea BNAR. Informativă s-a dovedit a fi densitatea persoanelor care au suportat în trecut patologii nespecifice pulmonare. Afecțiuni bronhopulmonare acute în anamneză s-au înregistrat la 17,1% respondenți, printre care 10% cu bronșită acută și 7,14% cu pneumonie. Densitatea bronșitei acute atât la sat (10,7%) cât și la oraș (9,4%) este aproximativ egală,

însă pneumonia mai frecvent (10%) se întâlnește la sat, comparativ cu orașul (5,1%) ($P < 0,001$).

Condiții nefavorabile de muncă s-au semnalat în 4,9% cazuri, infecție respiratorie virală acută (IRVA) nu mai mult de 3 ori în an s-a determinat în 4,7% cazuri.

Sunt importante studiul și analiza factorilor de risc în funcție de locul de trai, vârstă și sex. Primul loc printre bărbații din localitățile rurale (53,3%), și din cele urbane (46,6%) îl ocupă tabagismul, la femei acest factor s-a înregistrat la 9,1% numărul femeilor de la oraș la 2,2% din cel al femeilor de la sat. Fumează bărbații de toate vârstele, mai mult din grupul de vârstă de 31-40 de ani (58,8%) – locuitori de la sat și din grupul de vârstă de 41-60 de ani (55,7%) – locuitori de la oraș.

Factori nefavorabili de muncă s-au determinat mai frecvent la locuitorii rurali (la bărbați în 8,8%, la femei în 6,3%) cazuri, comparativ cu populația urbană (bărbați – 3%, femei – 3,2%).

IRVA repetate s-au semnalat la bărbații de la oraș (8,9%), bronșite acute în anamneză (13,5%) la bărbații de la sat, afecțiuni rinofaringiene (16,2%) la femeile de la oraș.

Discuții. În sistemul de măsuri medico-sociale generale, îndreptate spre fortificarea sănătății populației și micșorarea incapacității de muncă, tot mai mare importanță capătă elaborările ce țin de perfecționarea metodelor profilactice ale BNAR. Această patologie în structura morbidității ocupă unul din locurile de frunte în morbiditatea țărilor dezvoltate, cauzând pierderi economice importante în legătură cu incapacitatea temporară de muncă și mortalitatea. În acest context evidențierea factorilor de risc și prevenirea dezvoltării BNAR cronice reprezintă o problemă actuală și importantă, care are nu numai un caracter medical, dar și social-economic și ecologic.

Factorii de risc în dezvoltarea BNAR pot fi separați în două grupe. Prima include tabagismul, utilizarea în exces a alcoolului, narcoticele, poluanții mediului extern. A doua grupă cuprinde factorii determinați de reactivitatea organismului: factorii genetici, vârsta, statusul social-economic.

Cel mai agresiv factor de risc în dezvoltarea BNAR este tabagismul. Numărul estimat de fumători în lume, la începutul anilor '90 ai secolului trecut, se ridica la 1,1 mlrd de fumători, dintre care 800 mln erau din țările în curs de dezvoltare. Se estimează că până în anul 2020 numărul deceselor anuale prin boli cauzate de tabagism se va ridica la 10 mln. Aproximativ jumătate din decesele legate de fumat se produc între 35-69 de ani, ceea ce face din fumat cea mai importantă cauză de moarte prematură în țările civilizate. După aprecierea OMS, în lume există 1,2 mlrd de fumători, din care 70% trăiesc în țările în curs de dezvoltare [8].

În ceea ce privește prevalența fumatului pe sexe în rândul adulților dintr-o serie de țări aparținând regiunii europene a OMS, pentru care există date cu referire la începutul anilor '90, situația are, de asemenea, variații semnificative în diferitele țări. Astfel, pentru bărbați prevalența variază între 52% în Estonia și 22% în Suedia, iar pentru femei între 7,9 în Albania și 36,8% în Danemarca.

Conform statisticilor, în România 2004, 46,4% dintre bărbați și 24,1% dintre femei fumează [5]. În Rusia prevalența fumătorilor a crescut din 1996 până în 2004 de la 61% până la 63% printre bărbați și 15% la 16% printre femei. Semnificativ s-a majorat prevalența la femeile din localitățile rurale – de la 8% la 14% [1, 10].

Privind datelor studiului efectuat, 45,7% dintre bărbați și 6,5% dintre femei fumează, la oraș, respectiv, 46,6% și 9,1% și la sat 53,3% și 2,2%.

Consumul de tutun la femei este cauzat de instabilitatea economică, de rezistența slabă la situațiile stresante și de conflict, de teama pentru ziua de mâine și din motivul de a se relaxa. Reclama produselor de tutun a dus la crearea imaginii false a femeii de afaceri, a femeii fumătoare.

Afecțiunile legate de tabagism sunt foarte multiple și se consideră cel mai important factor de risc în apariția și dezvoltarea bronhopneumopatiilor obstructive cronice. Consecințele fumatului asupra plămânului sunt numeroase: a) inhibiția mobilității cililor bronșici și a macrofagilor, ceea ce provoacă staza secrețiilor, sensibilitate la infecții; b) hiperplazia și hipertrofia glandelor mucoase cu hipersecreție de mucus; c) stimularea receptorilor de iritație vagală cu bronhospasm; d) eliberarea enzimelor proteolitice; e) alterarea calității surfactantului [2]. S-a demonstrat că fumul de țigară generează o reacție inflamatorie cronică a mucoasei respiratorii, care, la rândul ei, afectează transportul ionic. Tabagismul activ este cauza creșterii Ig E serice. La originea acestei patologii stau substanțele iritante din fumul de țigară, gudronul și gazul cianid, responsabile de dezvoltarea bronșitei.

Aproape toți fumătorii suferă de "bronșita fumătorului", care duce la un șir de alte afecțiuni

cronice grave ale plămânului. După statisticile existente s-a demonstrat că substanțele iritante, care se conțin în fumul de țigară în afară de iritarea mucoaselor căilor respiratorii, produc și grave dezechilibre ale mecanismelor mucociliare de epurare. Tusea, care este primul simptom, devine singura modalitate de evacuare a mucusului și a porțiunilor staționare la nivelul tractului respirator.

Conform concepțiilor științifice, când indexul fumătorului depășește 120, atunci neapărat apar simptomele caracteristice BPOC. Potrivit datelor obținute, la 35,2% de anchetati IF a constituit 200 ± 10 UC. Aceștia sunt clasati în grupul de risc în dezvoltarea BPOC. Daune considerabile provoacă și fumatul pasiv, care constă în inhalarea fumului de țigară de nefumătorii aflați în vecinătatea persoanei care fumează. Doar 15% din fumul de țigară este inhalat de fumător, restul 85% poluează aerul înconjurător [11].

Pentru combaterea tabagismului trebuie conștientizată populația referitor la riscul real al tabagismului, sunt necesare măsuri care să protejeze fumătorii pasivi, pentru a nu deveni victime inocente ale fumătorului.

Al doilea loc printre factorii de risc estimați ocupă afecțiunile căilor respiratorii superioare (CRS), care constituie 13,1%. Analizând participarea CRS la formarea rezistenței pulmonare, se poate concluziona că anume la acest nivel se formează cel mai puternic obstacol în calea curentului aerian. Pe fondul unei respirații nazale normale, inspirul deține 53,7% din rezistența totală, laringele 13,02%, iar căile aeriene inferioare 28,77%. În timpul expirației rezistența nazală constituie 38,4% din rezistența totală, laringele 13,02% și căile respiratorii inferioare (CRI) 48,65% [3].

După datele diferiților autori, cavitatea nazală are rolul principal în formarea rezistenței de flux în CRS [4; 7]. Odată cu majorarea rezistenței nazale crește și volumul funcțional rezidual al pulmonilor, în schimb reducerea rezistenței nazale diminuează eficiența respirației. Avantajul fiziologic al respirației nazale constă în încetinirea și adâncirea respirației prin creșterea rezistenței de flux al întregului tract respirator, iar respirația temperată și profundă creează condiții necesare metabolismului gazos eficient în alveole. Respirația profundă contribuie la distribuția mai bună a sufactantului [5].

Infecțiile căilor respiratorii inferioare joacă, de asemenea, un rol important în apariția și dezvoltarea reîncălzirilor BPOC, de exemplu 10,0% din respondenți au suportat bronșite repetate și 7,1 pneumonie.

Concluzii

Factorii favorizanți ce contribuie la dezvoltarea bolilor pulmonare nespecifice sunt tabagismul, patologia asociată rinofaringiană, infecțiile acute ale aparatului respirator repetate.

Cunoașterea factorilor de risc permite a aplica anumite măsuri de profilaxie primară și secundară cu propagarea activă a daunei fumatului, sanarea focarelor de infecție, tratamentul bolilor concomitente și respectarea măsurilor individuale de protecție.

Bibliografie selectivă

Bobak M, Gilmore A, McKee M, Rose R, Marmot M., *Changes in smoking prevalence in Russia, 1996-2004* // Tob Control, 2006 Apr.;15 (2):131-5.

2. Botnaru V., *Bolile aparatului respirator*, Chișinău, 2001.

3. Elad D., Liebenthal R., Wening B. L., Einav S., *Analysis of air flow patterns in the human nose* // Med. Biol. Eng. Comput., 1993, 31 (6): 585-92.

4. Hooper R.G., *Forced inspiratory nasal flow – volume curversia simple test of nasal airflow* // Mayo Clin. Proc., 2001, 76 (10): 990-94.

5. Nischino T., *Physiological and pathophysiological implications of upper airway reflexes in humans* // Jpn. J. Physiol., 2000, 50 (1): 13-4.

5. *Tabagismul*. nr. 13, București, aprilie, 2005.

6. Zapletal A., Chalupova J., *Nasal airflow and resistance measured by active anterior rhinomanometry in healthy children and adolescents* // Pediatr. Pulmonol., 2002, 33 (3): 174-80.

7. Zhu SH, Nguyen QB, Cummins S, Wong S, Wightman V., *Non-smokers seeking help for smokers: a preliminary study* // Tob Control, 2006, Apr.;15(2):107-13.

8. Moscovciuc A., Țâbalari Gh., Nalivaico N., Procopișina L., Donica A., Munteanu N.,

Cojocari L., *Răspândirea afecțiunilor pulmonare nespecifice cronice în Moldova* // Actualități în epidemiologia, depistarea, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și bolilor pulmonare nespecifice, Chișinău, 2002, p. 75-78 (0,2).

9. Соловьев К.И., *Структура хронической неспецифической патологии органов дыхания и её распространённость по результатам эпидемиологического исследования* // X-й национальный конгресс по болезням органов дыхания, Санкт-Петербург, 2000, с.376.

10. Чучалин А.Г, Аверьянов А.В, Антонова И.В, Черняев А.Л., *Концепция развития пульмонологической помощи населению Российской Федерации (2004-2008 гг.)* // Пульмонология, том. I, 2004, с. 34-37.

Rezumat

Pentru studierea factorilor de risc în dezvoltarea bolilor nespecifice ale aparatului respirator (BNAR) la adulți a fost întocmită la începutul studiului o anchetă, care a prevăzut acumularea informației despre simptomele BNAR, fumat, prezența anamnezei alergice, factorii socioeconomiци. În studiu au fost incluși locuitori din mediile urban (or. Chișinău) și rural (s. Rudi). În total au fost completate 3809 anchete.

Factorii favorizanți de dezvoltare a BNAR evidențiați sunt fumatul, patologia asociată rinofaringiană, infecțiile acute recidivante ale căilor respiratori.

Summary

For the study of the risk factors in the development of nonspecific diseases of the respiratory tract (NDRT) in adults there was worked out an inquiry at the beginning of the study, which foresaw the accumulation of information about NDRT symptoms: smoking, presence of allergy history and socio – economic factors. The study included inhabitants of the urban area (Chisinau city) and rural area (Rudi village). The total number of the completed inquiries was 3809.

The highlighted risk factors, favorable for the NDRT development, are: smoking, rhynopharyngeal pathology, the severe recidivates infections of the respiratory tract.

EXTRACȚIA ADN GENOMIC UMAN DIN SÂNGE DECONGELAT

Victor Popescu¹, dr. în biologie, cercet. științ., **Angela Gavriliuc**¹, dr. în biologie, cercet. științ., **Igor Cemortan**³, dr. în biologie, conf., **Diana Manea**¹, dr. în medicină, cercet. științ., **Andrei Ichim**¹ dr. în medicină, cercet. științ., **Valeriu Istrati**², dr. h., în medicină prof. univ., Laboratorul de Genetică¹, USMF “Nicolae Testemițanu”², USMF “Nicolae Testemițanu”³

Se știe că ADN-ul genomic uman poate fi extras din sânge prin diferite metode. Printre procedeele cele mai simple, care permit obținerea ADN-ului genomic, de o puritate înaltă este și metoda propusă de J.Grimberg și colab., 1989. Acesta, fiind nontoxic, este un procedeu avantajos și pentru operator, deoarece exclude utilizarea fenolului și a cloroformului pentru purificarea ADN. Metoda respectivă permite extragerea ADN-ului genomic din cantități relativ mici de sânge. În plus, metoda lui J.Grimberg se caracterizează prin eficiență înaltă, rapiditate și fezabilitate la costuri joase, fiind recomandată în literatura de specialitate pentru procesarea sângelui uman recoltat proaspăt (L.Kirby, 1990).

În prezenta lucrare, pentru a preciza condițiile de efectuare a operațiunii în vederea extragerii de ADN genomic uman din 1 ml sânge decongelat, a fost aplicată metoda elaborată de J.Grimberg.

Materiale și metode. Extracția ADN genomic uman a fost realizată din sânge după 3 luni de păstrare la temperatura de -20 °C. Pentru aceasta am aplicat metoda lui J.Grimberg, precizată și

adaptată la condițiile laboratorului nostru. Purity ADN-ului obținut după extracție s-a evaluat prin spectrofotometrie UV convențională (L.Kirby, 1990).

Rezultate și discuții. Pentru stabilirea eficienței metodei, am efectuat extracții repetate de ADN din sânge venos, recoltat de la diferite persoane, utilizând în calitate de anticoagulant soluție 0,5 M EDTA [0,05 ml EDTA (0,5 M) / 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) sângele a fost pus în congelator.

În prealabil, am preparat soluțiile tampon, care asigură liza celulelor sangvine și a nucleilor, CLB și PLB. Soluția tampon CLB conține: 0,32 M zaharoză, 10 mM Tris-HCl pH 7.6, 5 mM MgCl₂, 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, descriem procedeul aplicat de noi pentru extragerea ADN genomic uman din 1 ml de sânge. Flaconul cu sânge a fost scos din congelator, sângele fiind menținut la temperatura camerei până când s-a decongelat complet (cel puțin 30 min).

Într-o eprubetă s-a adăugat 4 ml soluție CLB, menținută la 4 °C. Cu ajutorul unei pipete s-a prelevat 1 ml 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×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 (4 ml), care se aruncă, a urmat apoi procedeul de spălare a concentratului leucocitar prin adăugarea acestuia peste 3 ml soluție CLB rece, după care am centrifugat la 900×g, 5 min. Supernatantul (3 ml) obținut după centrifugare a fost îndepărtat, apoi peste concentratul leucocitar (1 ml) căpătat s-a adăugat 250 μl PLB cu proteinază K. Pentru a se produce omogenizarea conținutului eprubetei, aceasta a fost înclinată de câteva ori, apoi eprubeta a fost introdusă în termostat la 65 °C pentru 2 ore. Periodic, se înclina eprubeta și se rotea în jurul axei ei pentru a asigura contactul proteinazei K cu toate celulele nucleate și cu nucleoproteidele.

După incubare, s-a efectuat concentrarea ADN-ului, prin adăugarea amestecului tratat cu PLB + Proteinază K, peste două volume etanol rece (-20 °C) cu concentrația de 95%. Tubul Eppendorf a fost înclinat și rotit lent. La această etapă au apărut vizibile filamente albicioase de ADN. Apoi amestecul a fost centrifugat la 13000×g, 15 min. Am decantat etanolul și am lăsat tubul deschis, cu gura în jos, pe hârtie de filtru timp de 5 min. După aceasta în tubul Eppendorf 500 μl s-a adăugat etanol 70% la temperatura camerei, tubul fiind înclinat de câteva ori până când ADN-ul a fost resuspendat. Tubul a fost rotit lent pentru a asigura spălarea ADN-ului, apoi s-a realizat centrifugarea la 13000×g, 5 min. Alcoolul a fost decantat, iar tubul s-a lăsat cu gura în jos pe hârtie de filtru 20 min, până când s-a evaporat etanolul și apa.

ADN-ul a fost resuspendat prin adăugarea în tub a 300 μl de soluție LTE cu compoziția: 10 mM Tris HCl pH 8.0, 1 mM EDTA pH 8.0. Pentru a asigura rehidratarea și solubilizarea ADN, s-a incubat proba la 37 °C, 30 min.

Ulterior, soluția ADN în LTE a fost supusă spectrofotometriei UV în vederea stabilirii purității ADN-ului obținut în urma extracției. În acest scop am folosit o cuvă din cuarț umplută cu soluție LTE, care a servit drept etalon, iar în cuvele alăturate s-a adăugat ADN-ul diluat cu LTE până la 3 ml. În continuare prezentăm indicațiile citite la spectrofotometru la două lungimi de undă ($\lambda_1=260$ nm și $\lambda_2=280$ nm) pentru fiecare din cele 10 probe de ADN.

**Densitatea optică și puritatea ADN genomic extras prin metoda
Grimberg J. (1989) din sânge uman decongelat**

| <i>Nr. tubului cu soluție ADN în LTE</i> | <i>Lungimea de undă (nm)</i> | <i>Densitatea optică</i> | <i>Raportul DO₁/ DO₂</i> |
|--|------------------------------|--------------------------|--|
| 1. | λ_1 260 | DO ₁ 0,436 | 1,809 |
| | λ_2 280 | DO ₂ 0,241 | |
| 2. | λ_1 260 | DO ₁ 0,446 | 1,805 |
| | λ_2 280 | DO ₂ 0,247 | |
| 3. | λ_1 260 | DO ₁ 0,458 | 1,810 |
| | λ_2 280 | DO ₂ 0,253 | |
| 4. | λ_1 260 | DO ₁ 0,465 | 1,795 |
| | λ_2 280 | DO ₂ 0,259 | |
| 5. | λ_1 260 | DO ₁ 0,477 | 1,800 |
| | λ_2 280 | DO ₂ 0,265 | |
| 6. | λ_1 260 | DO ₁ 0,481 | 1,801 |
| | λ_2 280 | DO ₂ 0,267 | |
| 7. | λ_1 260 | DO ₁ 0,493 | 1,806 |
| | λ_2 280 | DO ₂ 0,273 | |
| 8. | λ_1 260 | DO ₁ 0,502 | 1,806 |
| | λ_2 280 | DO ₂ 0,278 | |
| 9. | λ_1 260 | DO ₁ 0,514 | 1,803 |
| | λ_2 280 | DO ₂ 0,285 | |
| 10. | λ_1 260 | DO ₁ 0,524 | 1,813 |
| | λ_2 280 | DO ₂ 0,289 | |

Datele obținute arată că raportul DO_{260} / DO_{280} este cuprins între 1,795 - 1,813, ceea ce demonstrează o prevalență sporită a ADN în soluția finală rezultată după extracție. În cazul probelor ADN procesate, valorile raportului DO_{260} / DO_{280} sunt foarte apropiate de indicele de absorbție 1,8, stabilit prin cercetările altor autori (L.Kirby, 1990) pentru a atesta puritatea ADN. Conform datelor din literatura de specialitate (J.Grimberg et al., 1989), dacă ADN-ul se caracterizează prin acești parametri, el poate fi utilizat pentru analize cu ajutorul enzimelor de restricție și PCR. În aceste experimente, cantitatea de ADN extras din 1 ml de sânge, constituie, în medie, 24 μ g, adică 66,7%, față de cea teoretic așteptată - 36 μ g. În comparație cu eficiența de 90% obținută de J.Grimberg, care se referă la extracția ADN din sânge proaspăt recoltat, cota obținută de noi a probelor de sânge decongelat a fost mai mică, ceea ce, probabil, se datorează pierderilor de ADN prin lizarea celulelor sangvine nucleate, în urma proceselor congelării și decongelării.

Concluzii

1. În urma experimentelor efectuate în laborator s-a stabilit că metoda lui J.Grimberg, folosită, de regulă, pentru extracția ADN genomic uman din sânge proaspăt recoltat, este aplicabilă cu succes și în cazul extragerii ADN din sânge decongelat, după ce a fost păstrat 3 luni la -20 °C.

2. În urma aplicării protocolului de extracție după J.Grimberg, puritatea ADN nu poate fi evaluată prin metoda spectrofotometriei UV convenționale din cauza prezenței în suspensie a produselor rezultate în urma activității proteinazei K.

3. După precipitarea și spălarea ADN în etanol, devine posibilă folosirea metodei spectrofotometriei UV pentru determinarea purității acestuia.

4. În urma extracției prin metoda J.Grimberg a ADN genomic uman din sânge decongelat, rezultă ADN de puritate conform standardelor acceptate în general.

5. Cantitatea de ADN obținut prin extracție din sânge decongelat prin metoda J.Grimberg este cu circa 23,3% mai mică decât cea căpătată în cazul procesării sângelui proaspăt recoltat.

Bibliografie selectivă

1. J.Grimberg et al., *A simple and efficient non-organic procedure for the isolation of genomic DNA from blood* // *Nucleic Acid Research*, vol. 17, nr. 20, 1989, p. 8390.
2. L.Kirby, *DNA fingerprinting. An introduction* // *Oxford University Press*, 1990.
3. *** Promega Protocols, Part# TM050, pag. 4-5, 1999.

Rezumat

Există multiple metode de extracție a ADN genomic uman din sânge, dar nu toate sunt direct aplicabile. Aceasta se referă și la cazul în care sângele destinat analizelor molecular-genetice este recoltat cu mult înainte de a fi procesat și se pastrează în stare congelată. Pentru extragerea ADN din sânge decongelat și obținerea acestuia în stare relativ pură trebuie aleasă metoda de lucru adecvată și precizate unele condiții de efectuare. În prezenta lucrare am demonstrat că și sângele decongelat poate fi procesat cu succes prin metoda Grimberg (1989) în vederea extragerii ADN genomic uman. După ce ADN-ul a fost precipitat, spălat și resuspendat, s-a stabilit prin spectrofotometrie că puritatea AND-ului obținut este relativ înaltă și permisivă pentru a realiza analize prin restricție enzimatică și reacții de polimerizare în lanț (PCR).

Summary

There are different methods used for genomic DNA purification from human blood but not all of them are directly appliccable. This is the case of DNA purification from frozen blood too. That's why we need to adapt and optimize one of the existing methods. In the paper it is demonstrated, that the frozen blood can be successfully processed by J Grimberg method (1989)

After the extraction procedure the DNA was precipitated, washed and re-suspended. Further UV spectrophotometric analysis showed, that DNA purity is relatively high and good for using in analysis through enzymatic restrictions and polymerization chain reactions (PCR).

Abrevieri

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 rehidratare.

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.

PARTICULARITĂȚI EPIDEMIOLOGICE ȘI ETIOLOGICE ÎN OSTEITA POSTTRAUMATICĂ

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

Osteita posttraumatică este o problemă actuală atât din punct de vedere medical, cât și social. Numai din motive de neînregistrare oficială osteita, ca patologie, nu este evaluată la justa ei valoare. Durata și gravitatea evoluției bolii (3–5 ani și mai mult), frecvența înaltă a recidivelor, frecvența invalidității, dificultățile în diagnostic și tratament, cheltuielile considerabile pentru tratament

și întreținerea bolnavilor, pierderile de natură ocupațională și familială duc direct sau indirect la majorarea bruscă a valorii tratamentului și a pagubei economice, morale și sociale [2, 4, 7, 10, 15, 20, 21].

În legătura cu dificultățile în diagnostic și tratament un loc aparte în studierea osteitei posttraumatice la etapa actuală aparține explorării agenților cauzali. De-a lungul secolelor descoperirile microbiologilor au determinat schimbarea spectrului microbiologic în sensul diversificării sale. Pericolul infecțiilor septico-purulente, de asemenea și al osteomielitei, din epoca preantibiotică a fost înlocuit cu cel modern, mult mai sever, dependent de ecosistemul specific spitalelor, în care un rol dominant îl au microorganismele așa-numite oportuniste – potențial patogene, care în anumite circumstanțe pot deveni deosebit de agresive, punând în pericol viața bolnavilor. Totodată, o particularitate a microorganismelor sus-menționate, care creează dificultăți în tratament, este achiziționarea rezistenței (polirezistenței) la antibiotice, fenomen legat direct de utilizarea largă, dar nu întotdeauna rațională, a antibioticelor [1, 6, 8, 9 - 13, 18].

Materiale și metode. În studiul epidemiologic au fost cuprinși 591 de pacienți cu osteită posttraumatică, aflați la tratament în secțiile de traumatologie septico-purulentă ale Spitalului Clinic de Traumatologie și Ortopedie și Centrului Național Științifico-Practic Medicină de Urgență din Chișinău, inclusiv 138 de pacienți investigați bacteriologic. Studiul a fost realizat în baza metodelor epidemiologică și bacteriologică de cercetare.

Colectarea materialului din plagă la pacienții cu osteită posttraumatică s-a efectuat prin utilizarea tamponului umectat cu soluție fiziologică (0,09%), prin rotația tamponului timp de cinci secunde, pe o suprafață de 1cm² a plăgii, determinând o sângerare ușoară din țesutul subiacent, ceea ce asigură relevarea materialului din țesutul viabil.

Colectarea conținutului din fistule s-a realizat identic celui din plagă, fiind urmată de chiurirea cât mai profundă a traiectului fistulos. Identificarea microorganismelor a fost efectuată conform metodelor descrise de P.Galețchi et al., 1997; D.Buiuc, 1999.

Pentru identificarea microorganismelor din genul *Staphylococcus* materialul patogen a fost însămânțat pe mediile geloză-sânge și geloză hipersalină cu galbenuș de ou cu incubare ulterioară timp de 24 de ore la 37°C. Cultura pură a fost verificată microscopic, iar apoi supusă testelor de identificare la coagulază și fermentarea manitei în condiții anaerobe. În scopul identificării microorganismelor din genul *Streptococcus* materialul patogen a fost însămânțat pe mediul geloză-sânge, cu incubare timp de 24 de ore la 37°C, cu reînsămânțarea apoi în bulion glucozat, pentru acumularea culturii pure. Capacitățile serologice ale streptococilor s-au determinat prin utilizarea setului pentru depistarea streptococilor grupei A (strepto A-test), produs al firmei „Acvapast”, din Sankt-Petersburg.

La izolarea microorganismelor din genul *Enterobacteriaceae* prelevatul patologic a fost însămânțat pe mediile Endo și Ploskirev. Coloniile suspecte lactozonegative sau lactozopozitive, crescute după incubare la 37°C timp de 24 de ore, au fost izolate, cercetate microscopic și acumulate pe geloză în pantă pentru identificarea ulterioară. Cultura pură a fost supusă testelor biochimice primare și secundare: reacția cu roșu de metil și Voges-Proskauer, mobilitatea, formarea H₂S, indolului, prezența ureazei, fenilalanindezaminazei, lizindecarboxilazei, utilizarea citratului sau acetatului de sodiu, scindarea glucidelor (glucoza, lactoza, zaharoza) cu/ sau fără formarea gazului.

Testarea culturilor decelate la sensibilitate față de antibiotice a fost efectuată cu ajutorul metodei difuzimetrice cu discuri antimicrobiene. Rezultatele obținute s-au verificat cu Standardul NCCLS M2-A4/1990 pentru interpretarea antibioticogramei difuzimetrice și diametrele zonei de inhibiție ale tulpinilor de referință.

Rezultate. În urma analizei epidemiologice s-a constatat că în morbiditatea prin osteită posttraumatică predomină bărbații, care constituie 80,5%, din toate cazurile studiate, în comparație cu 19,50% femei (fig. 1).

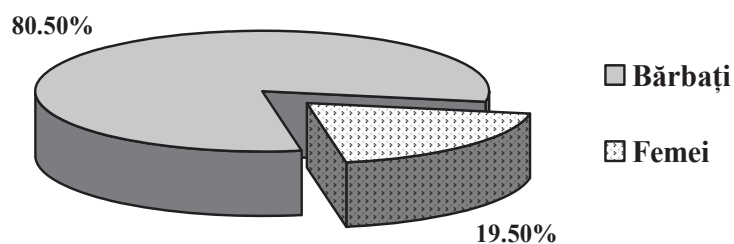
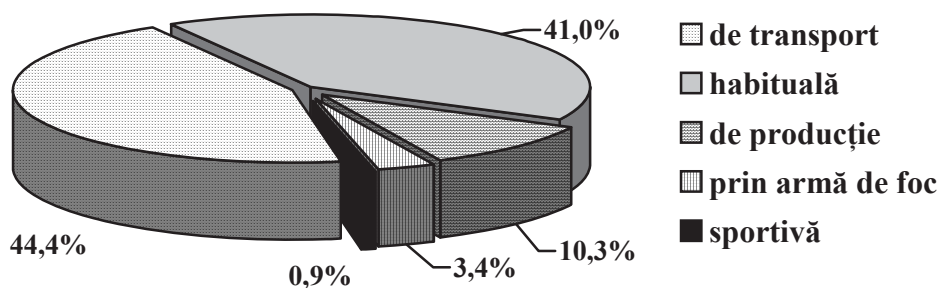


Figura 1. Structura osteitei posttraumatice în funcție de gen

În clasamentul traumatismelor cu consecințe de osteita posttraumatică predomină accidentele rutiere, fixate în 44,4% cazuri, după care urmează traumele habituale (41,0%) și cele de producție (10,3%). O pondere mare (3,4%) a osteitei se observă și în cazul traumatismelor prin armă de foc (fig.2).



Figură 2. Osteita posttraumatică în funcție de tipul traumatismului

Cercetările au demonstrat că osteita posttraumatică se întâlnește de 5 ori mai frecvent în cazul traumelor membrilor inferioare în comparație cu cele ale membrilor superioare și constituie respectiv 83,55% și 16,45% (fig.3).

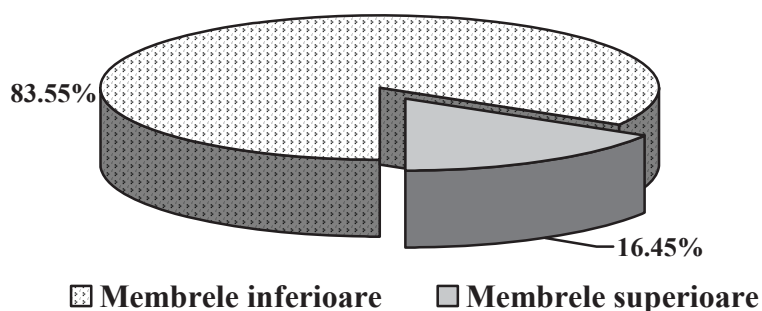


Figura 3. Osteita posttraumatică în funcție de localizarea traumei

Osteita posttraumatică predomină la pacienții cu traume deschise – 293 de cazuri (54,87%) față de 241 de cazuri (45,13%) în traumele închise. Ultimele sunt condiționate, în mare măsură, de tratamentul chirurgical cu utilizarea diferitelor metaloconstrucții (tije și plăci metalice, broșe etc.).

În fracturile deschise mai frecvent are loc contaminarea habituală (85,86%), pe când în fracturile închise contaminarea nosoconială (59,58%), are loc drept rezultat al aplicării chirurgicale a metaloconstrucțiilor (fig.4, 5).

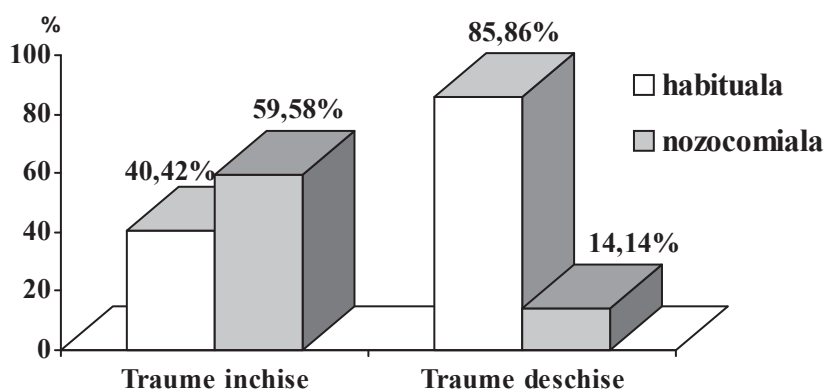


Figura 4. Condițiile de contaminare în funcție de tipul traumei (închisă, deschisă)

În cazul traumelor închise predomină contaminarea în timpul intervenției chirurgicale (35,82%), urmată de contaminarea plăgii în condiții casnice după externare (25,89%) și aflare în staționar în perioada postoperatorie (22,69%).

În cazul fracturilor deschise la 69,36% din pacienți contaminarea plăgii a avut loc în momentul traumei și numai în 7,75% cazuri în perioada aflării în spital și în 6,06% - în timpul intervenției chirurgicale.

S-a stabilit că din 584 de pacienți cu osteită posttraumatică, la 187 din ei, care constituie 32,02%, a fost efectuată re poziția fragmentelor osoase prin utilizarea aparatului Ilizarov, la 110 pacienți (18,84%) – a osteosintezei cu broșe, la 95 (16,27%) – a osteosintezei centromedulare, la 88 (15,07%) – a osteosintezei cu placă metalică, la 74 (12,67%) – a osteosintezei cu șuruburi și la 30 (5,14%) - osteosinteza externe (fig. 5).

S-a stabilit că după folosirea aparatului Ilizarov complicațiile se întâlnesc de 2 ori mai frecvent în cazul fracturilor deschise (43,51%), față de cele închise (21,07%). Totodată, în fracturile închise frecvența osteitei este mai mare în cazurile osteosintezei cu placă metalică (21,74%), cu broșe (21,07%) și cu șuruburi (17,39%). În cazul fracturilor deschise asemenea complicații constituie respectiv 8,07%, 16,49% și 7,72%.

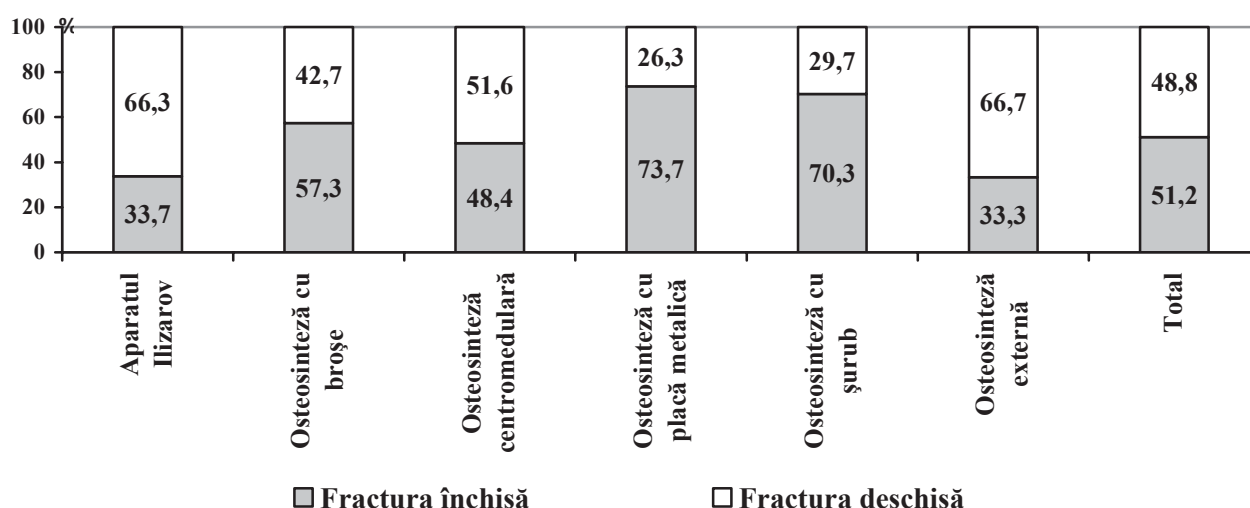


Figura 5. Frecvența apariției osteitei posttraumatice la aplicarea metaloconstrucțiilor în cazurile fracturilor deschise și închise

La 69,5 % pacienți cu osteită posttraumatică a avut loc cronizarea procesului cu recidivare. La 7,52% din pacienți durata îmbolnăvirii a fost mai mult de 10 ani (fig. 6).

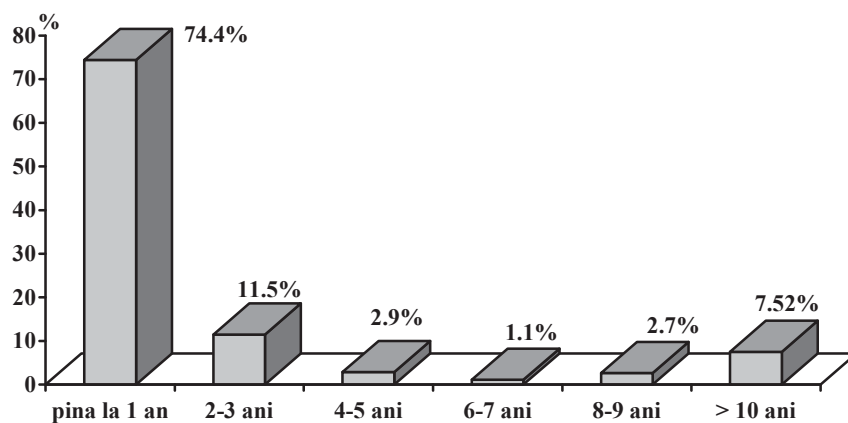


Figura 6. Durata dezvoltării osteitei posttraumatice

Analiza frecvenței recidivelor osteitei posttraumatice a arătat că la 20,39% din pacienți boala s-a acutizat o singură dată, la 16,17% - de 2 ori, la 7,56% - de 3 ori, iar în 9,31% cazuri au avut loc 4 și mai multe recidive.

Menționăm și consecințele grave după suportarea osteitei, care sunt invaliditatea și pierderea capacității de muncă. Din 54 de pacienți cu invaliditate investigați, 88,42% au grupa II de invaliditate, 10,39% grupa I și 5,19% grupa III. Perioadă de invaliditate a constituit până la 2 ani – 65,41% pacienți, până la 5 ani – 18,05%, până la 10 ani – 9,02% și mai mult de 10 ani – 7,52% pacienți.

Clinic osteita posttraumatică s-a manifestat prin prezența fistulelor cu conținut purulent (72,4%), defecte profunde ale țesuturilor moi și schimbări în țesutul osos (27,6%). Practic, la toți bolnavii s-au observat eliminări seropurulente din focarul inflamator. Din aceste motive, una din sarcinile studiului a fost investigarea microflorei din plagă și determinarea sensibilității la antibiotice a tulpinilor decelate. În acest scop au fost investigați bacteriologic 138 de pacienți cu osteită posttraumatică. La 121 din ei, ce constituie 87,68%, a fost depistat agentul cauzal și numai în 17 cazuri (12,32%) rezultatele bacteriologice au fost negative.

În 62,6% cazuri microflora decelată a aparținut microorganismelor grampozitive și în 37,4% celor gramnegative (tab.1, fig. 7).

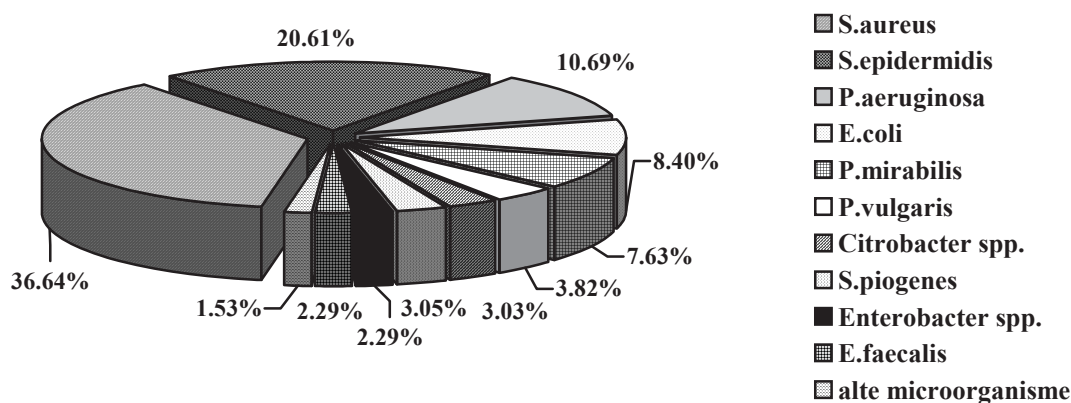


Figura 7. Structura microflorei decelate din materialul patologic de la pacienții cu osteită posttraumatică

Flora grampozitivă s-a depistat de 1,5 ori mai frecvent în fracturile închise (75,00%), în comparație cu cele deschise (53,30%), pe când microorganismele gramnegative în 46,07% cazuri persistau în plaga fracturilor deschise și numai în 25,00% cazuri – în fracturile închise (tab.1).

**Microflora decelată de la pacienții cu osteită posttraumatică
în funcție de tipul traumei**

| Microorganismele | Total tulpini | | Inclusiv în | | | |
|-----------------------------|---------------|-------------|-------------------|-------------|-------------------|--------------|
| | | | fracturai închise | | fracturi deschise | |
| | abs | % | abs | % | abs | % |
| Ggrampozitive | 82 | 62,6 | 42 | 75,0 | 40 | 53,33 |
| <i>S. aureus</i> | 48 | 36,64 | 20 | 35,71 | 28 | 37,33 |
| <i>S. epidermidis</i> | 27 | 20,61 | 17 | 30,36 | 10 | 13,33 |
| <i>S. piogenes</i> | 4 | 3,05 | 4 | 7,14 | - | - |
| <i>E. faecalis</i> | 3 | 2,29 | 1 | 1,79 | 2 | 2,68 |
| Gramnegative | 99 | 37,4 | 14 | 25,0 | 35 | 46,47 |
| <i>E. coli</i> | 11 | 8,40 | 3 | 5,36 | 8 | 10,67 |
| <i>P. vulgaris</i> | 5 | 3,83 | - | - | 5 | 6,68 |
| <i>P. mirabilis</i> | 10 | 7,63 | 4 | 7,14 | 6 | 8,01 |
| <i>Kl. pneumoniae</i> | 1 | 0,76 | - | - | 1 | 1,34 |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 3 | 2,29 | - | - | 3 | 4,01 |
| <i>Citrobacter spp.</i> | 4 | 3,05 | 2 | 3,57 | 2 | 2,68 |
| <i>Ps. aeruginosa</i> | 14 | 10,69 | 5 | 8,93 | 9 | 12,03 |
| <i>Alcoligenes faecalis</i> | 1 | 0,76 | - | - | 1 | 1,34 |
| În total | 131 | 100% | 56 | 100 | 75 | 100% |

Printre microorganismele decelate prevalează *Staphylococcus aureus* (36,64%), depistat în egală măsură atât în fracturile închise (35,71%), cât și în cele deschise (37,33%). *Staphylococcus epidermidis* s-a decelat în 20,61% cazuri, *Ps. aeruginosa* – în 10,69%, *E. coli* – în 8,40%, *P.mirabilis* – în 7,63%, *P.vulgaris* – în 3,82%, *S.pyogenes* și *Citrobacter spp.* în 3,05%, *Enterobacter spp.* și *E.faecalis* în 2,29% cazuri. Alte microorganisme alcătuiesc 1,53%.

În 76,24% cazuri microflora a fost constituită din monocultură și în 23,76% - din microfloră asociată (fig. 8).

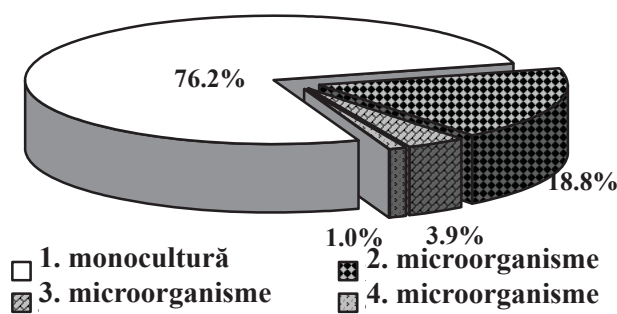


Figura 8. Structura microflorei materialului patologic din focarul infecției

În 11 cazuri (45,8%) predomină asocierea *S. aureus* cu alte microorganisme. Foarte frecvent se întâlnește asocierea *S. aureus* cu *Ps. aeruginosa* (20,83%). Asocierile *S. aureus* cu *E.coli*, *S. epidermidis* cu *E. faecalis* și *Ps. aeruginosa* cu *E. coli* s-au înregistrat în câte 2 cazuri (1,53%) fiecare.

Paralel cu determinarea speciei agentului patogen s-a studiat sensibilitatea culturilor decelate la antibiotice. Conform rezultatelor cercetărilor, obținute tulpinile de microorganisme din focarele de osteită posttraumatică s-au dovedit a fi polirezistente la antibiotice (tab. 2, fig. 9).

Sensibilitatea tulpinilor depistate la antibiotice (%)

| Antibiotice | | Microorganismele | | | | | | | | | |
|-----------------------|-------------|------------------|-------------|---------------|----------------|-------------|-----------|-------------|-----------------|------------------|----------------|
| | | Peniciline | Carbapeneme | Cefalosporine | Aminoglicozide | Tetraciline | Macrolide | Lincosamide | Fluorochinolone | Alte antibiotice | Indicele mediu |
| <i>S.aureus</i> | <i>r</i> * | 51,6 | 18,2 | 31,9 | 36,4 | 42,3 | 32,9 | 31,4 | 11,6 | 43,5 | 39,1 |
| | <i>s</i> ** | 30,5 | 81,8 | 40,4 | 34,8 | 34,6 | 30,8 | 49,0 | 69,8 | 38,0 | 48,6 |
| <i>S.epidermidis</i> | <i>r</i> | 60,9 | 16,7 | 38,6 | 44,6 | 47,4 | 71,4 | 45,8 | 34,6 | 54,2 | 52,1 |
| | <i>s</i> | 33,0 | 66,7 | 47,4 | 43,8 | 34,2 | 16,3 | 22,6 | 50,0 | 33,3 | 36,0 |
| <i>P.aeruginosa</i> | <i>r</i> | 97,9 | 50,0 | 58,1 | 69,2 | 94,1 | 100 | 100 | 18,8 | 84,0 | 77,5 |
| | <i>s</i> | 0 | 37,5 | 12,9 | 17,3 | 5,9 | 0 | 0 | 43,8 | 6,0 | 10,8 |
| <i>E.coli</i> | <i>r</i> | 90,2 | 0 | 50,0 | 55,6 | 71,4 | 100 | 100 | 15,4 | 92,6 | 64,7 |
| | <i>s</i> | 7,3 | 100 | 30,0 | 28,9 | 14,3 | 0 | 0 | 53,8 | 25,9 | 28,3 |
| <i>P.mirabilis</i> | <i>r</i> | 88,5 | 80,0 | 30,0 | 60,9 | 53,8 | 88,9 | 100 | 9,1 | 54,8 | 61,1 |
| | <i>s</i> | 7,7 | 20,0 | 42,9 | 46,3 | 46,2 | 5,6 | 0 | 90,9 | 25,8 | 32,7 |
| <i>P.vulgaris</i> | <i>r</i> | 100 | 100 | 50,0 | 94,1 | 100 | 100 | - | 50,0 | 88,9 | 90,3 |
| | <i>s</i> | 0 | 0 | 16,7 | 5,9 | 0 | 0 | - | 50,0 | 0 | 4,8 |
| Alte microorganismele | <i>r</i> | 78,9 | 80,0 | 68,4 | 67,9 | 94,4 | 83,3 | 80,0 | 70,0 | 73,6 | 75,2 |
| | <i>s</i> | 17,5 | 20,0 | 5,3 | 14,3 | 0 | 16,6 | 20,0 | 30,0 | 18,9 | 15,4 |
| În total | <i>r</i> | 70,8 | 35,2 | 41,4 | 51,0 | 58,7 | 66,8 | 55,0 | 23,9 | 58,0 | 56,7 |
| | <i>s</i> | 23,1 | 64,8 | 32,6 | 33,2 | 25,9 | 16,6 | 32,1 | 56,9 | 28,2 | 29,4 |

Notă: *r** - rezistente; *s*** - sensibile.

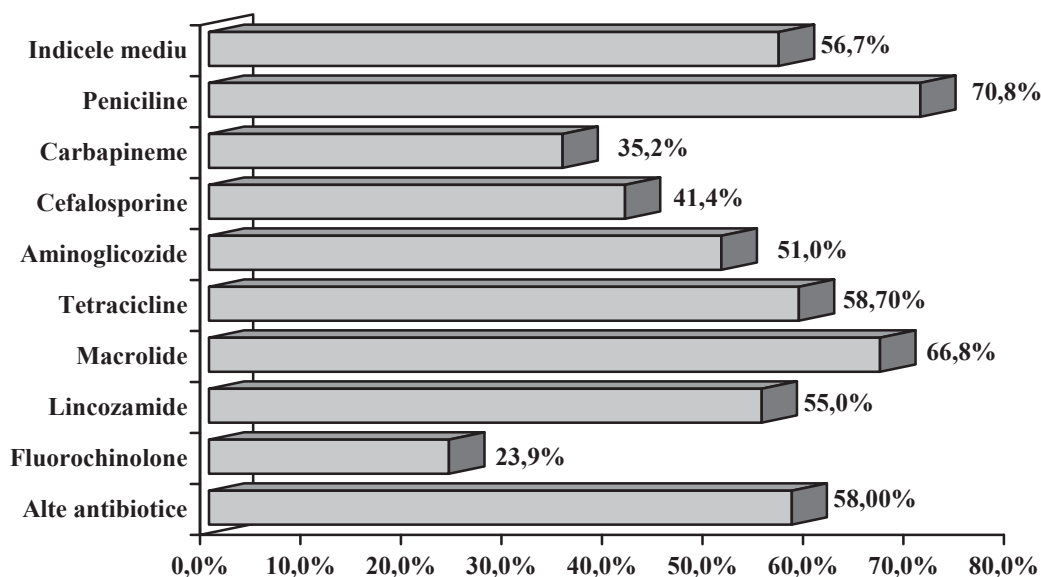


Figura 9. Rezistența tulpinilor depistate din focarele de osteită posttraumatică la diverse drupe de antibiotice

Din datele prezentate în *tab.3* rezultă ca o polirezistență mai pronunțată, la 10 și mai multe antibiotice, manifestă microorganismele gramnegative (72,92%), îndeosebi *P. vulgaris* (80 %) și *Ps. aeruginosa* (78,57%).

Flora grampozitivă s-a dovedit a fi polirezistentă față de antibiotice în 41,77% cazuri, mai ales *S.epidermidis* (51,85%).

Polirezistența tulpinilor decelate la 10 și mai multe antibiotice

| Microorganisme | Total tulpini depistate, abs. | Inclusiv polirezistente | |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------|
| | | abs. | % |
| Grampozitive | 80 | 34 | 41,77 |
| <i>S.aureus</i> | 47 | 16 | 34,04 |
| <i>S.epidermidis</i> | 27 | 14 | 51,85 |
| <i>S.pyogenes</i> | 4 | 2 | 50,0 |
| <i>E.faecalis</i> | 2 | 2 | 100 |
| Gramnegative | 48 | 35 | 72,92 |
| <i>P.aeruginosa</i> | 14 | 11 | 78,57 |
| <i>E.coli</i> | 11 | 7 | 63,64 |
| <i>P.mirabilis</i> | 10 | 6 | 60,0 |
| <i>P.vulgaris</i> | 5 | 4 | 80,0 |
| <i>Citrobacter spp.</i> | 4 | 3 | 75,0 |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 3 | 3 | 100 |
| <i>Kl.pneumoniae</i> | 1 | 1 | 100 |

După datele sensibilității tulpinilor decelate față de grupele de bază de antibiotice, majoritatea agenților cauzali manifestă rezistență față de antibioticele din grupa penicilinei (70,8%), în special flora gramnegativă, unde rezistența tulpinilor variază de la 88,5% până la 100,0%. Față de macrolide s-au dovedit a fi rezistente 66,8% din tulpinile decelate; de tetracicline – 58,7%, lincozamide – 55,0%, aminoglicozide – 51,0%, cefalosporine – 41,4% (tab.2).

Conform datelor obținute, în medie, 56,7% din tulpinile decelate erau rezistente față de antibioticele incluse în cercetare, de asemenea, 90,3% din tulpinile de *P.vulgaris*, 77,5% - de *Ps.aeruginosa*, 64,7% - de *E. coli*, 61,1% - *P. mirabilis*, 52,1% - *S. epidermidis*, 39,1% - *S. aureus* (tab.2).

În total 21,4% din tulpinile depistate s-au dovedit a fi rezistente de la 1 până la 5 antibiotice, 27,3% - de la 6 până la 10, 43,8% - de la 11 până la 20 și 7,5% - de la 21 până la 33 antibiotice.

Conform datelor obținute, în 469 de cazuri (79,36%) în tratamentul pacienților cu osteită posttraumatică au fost administrate antibiotice. Totodată, în 65,03% cazuri (305 pacienți) antibioticele au fost indicate fără determinarea sau scontarea antibioticogramei, fapt ce creează dificultăți în tratamentul pacienților cu osteită, pe de o parte, pe de alta sporește, riscul apariției tulpinilor intraspitalicești rezistente la antibiotice.

Concluzii

- În morbiditatea prin osteită posttraumatică predomină bărbații (80,50%), ca rezultat al incidenței mai înalte a traumatismului.

- În clasamentul traumatismelor cu consecințe de osteita predomină accidentele rutiere (44,4%) și traumele habituale (41,0%). Mai frecvent osteita se dezvoltă în cazul traumelor membrilor inferioare – 83,55% – în comparație cu 16,45% la membrele superioare.

- Condițiile de contaminare în osteita posttraumatică pot fi habituale sau nosocomiale. În traumele deschise predomină contaminarea habituală (85,86%), în cele închise - nosocomială (59,58%).

- Factorul etiologic în osteita posttraumatică este determinat preponderent de microorganismele condiționat patogene, inclusiv flora grampozitivă în 56,51% cazuri și flora gramnegativă în 43,49% cazuri, majoritatea (56,7%) polirezistente la antibiotice.

- Selectarea preparatelor antibacteriene în terapia osteitei devine o problemă stringentă și este în funcție direct de sensibilitatea agenților cauzali.

- Administrarea corectă a preparatelor antibacteriene în tratamentul și profilaxia osteitei ar permite deminuirea numărului complicațiilor osteomielitice și reducerea considerabilă a cheltuielilor de tratament.
- Predominarea tulpinilor de microorganisme polirezistente la antibiotice justifică efectuarea cercetărilor în căutarea antisepticelor noi, mai eficiente și mai accesibile.

Bibliografie selectivă

1. Brook I., *Aerobic and anaerobic microbiology of infections after trauma in children* // Journal of Accident & Emergency Medicine, 1998; 15(3):162-7, May.
2. Buhne K.H., Bohndorf K., *Imaging of posttraumatic osteomyelitis* // Semin Musculoskelet Radiol. vol.8(3), 2004, p.199-204.
3. Buiuc D., Neagu M., *Tratat de microbiologie clinica*. Ed. Medicală, București, 1999.
4. Chepizhnyi Iu.A., Kozlov's'kyi V.A., *The structure, severity and dynamics of disability as a consequence of chronic posttraumatic osteomyelitis*. Lik Sprava, vol.4, 1999, p.435-7.
5. Galețchi P., Buiuc D., Plugaru Ș., *Ghid de microbiologie medicală*, ed. Știința, Chișinău, 1997.
6. Godard I., Vedrinne C., Motin I., *La fréquence des infections en reanimation polyvalente: une enquete d'incidence*. Agrissologie, vol.31 (8 Spec.N), 1990, p.529-531.
7. Pâslaru S., *Osteomielita posttraumatică la adulți* // Curier Medical, Nr.3, 1996, p.36 – 39.
8. 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.
9. Prisacari V., Plop T., *Structura etiologică la infecțiile nosocomiale septico-purulente în chirurgia abdominală*. Tezele conferinței științifice anuale, Chișinău, 1998, p.180.
10. Prisacari V.I., *Problema infecțiilor nosocomiale* // Curier medical, Nr.3, 2005, p.47-52.
11. Reilly K.E. Linz J.C. Stern P.J. Giza E. Wyrick J.D., *Osteomyelitis of the tubular bones of the hand*. Journal of Hand Surgery. American Volume, 1997, 22(4):644-9, Jul.
12. Гостищев В.К., *Основные принципы этиотропной терапии хронического остеомиелита* // Хирургия, №9, 1999, с.38-42.
13. Иванова Е.Б., *Чувствительность к антибактериальным препаратам возбудителей гнойно - воспалительных заболеваний*. Материалы 3-й Российской научно-практической конференции с международным участием: „Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики внутрибольничных инфекций”, Санкт-Петербург, 2003, с.120 - 121.
14. Каплан А.В., Махсон Н.Е., Мельникова В.М., *Гнойная травматология костей и суставов* // Медицина, Москва, 1995, 384 с.
15. Ковалева Е.П., Семина Н.А., *Профилактика внутрибольничных инфекций*, М., 1993, 228с.
16. Корж А.А., Бэц Г.В., *Посттравматический остеомиелит — инфекционное осложнение открытых повреждений* // Журнал Мистецтво лікування, 2004, №8(14), с.8-12.
17. *Медицинская микробиология*. Под ред. акад. В.И.Покровского, проф. О.К.Поздеева, ГЭОТАР Медицина, Москва, 1999.
18. Никитин Г. Д., Рак А. В., Линник С. А., Агафонов И.А., *Хронический остеомиелит. Пластическая хирургия*, Л. „Медицина”, 1990.
19. Пхакадзе Т.Я., Вабищевич Н.К., Окропиридзе Г.Г., *Микробиологический контроль инфекционных осложнений в травматологии и ортопедии*. Материалы 3-й Российской научно-практической конференции с международным участием: „Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики внутрибольничных инфекций”, Санкт-Петербург, 2003, с. 97 - 98.
20. Рубин Р.Дж., Харрингтон К.А., Пун А., Дитрих К., Грин Дж.А., Моидуддин А., *Экономические потери, связанные с инфекциями, вызванными Staphylococcus aureus*. Вісник морської медицини, № 4 (12), 2000, J Emerging Infectious Diseases, 1999, v.5: p. 9-17.

Rezumat

În studiu au fost incluși 591 de pacienți cu osteită posttraumatică, inclusiv 138 investigați bacteriologic. Rezultatele studiului demonstrează prezența unor caracteristici spectrale în epidemiologia și etiologia osteitei posttraumatice, care necesită de a fi luate în considerare în activitatea de prevenire și tratament.

Summary

There were 591 patients with post-traumatic osteitis included in the study, including 138 bacteriological investigations. The results of the study show the presence of some spectral characteristics in the epidemiology and etiology of post-traumatic osteitis which need be taken into consideration in the preventive actions and treatment.

SITUAȚIA DEMOGRAFICĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA ȘI CALITATEA SERVICIILOR PERINATALE

Petru Stratulat, dr.h. în medicină, prof. univ., **Ala Curteanu**, dr. în medicină, **Tatiana Carauș**, IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

Republica Moldova a obținut independența în august 1991, iar în anul 1995 a fost în pragul unei crize de sănătate publică. Potrivit datelor statistice, în republică se constată o descreștere a indicelui natalității (10,6‰ în anul 2004 și 10,5‰ în 2005). Sporul natural al populației rămâne negativ din anul 1998, situație cauzată de condițiile neadecvate de trai, asistența medicală precară și emigrarea populației peste hotarele țării. În același timp, rata mortalității infantile are o tendință stabilă de scădere, iar rata mortalității generale, stabilă în perioada 1996-2004, a crescut ușor în anul 2005 (12,4‰) (fig. 1).

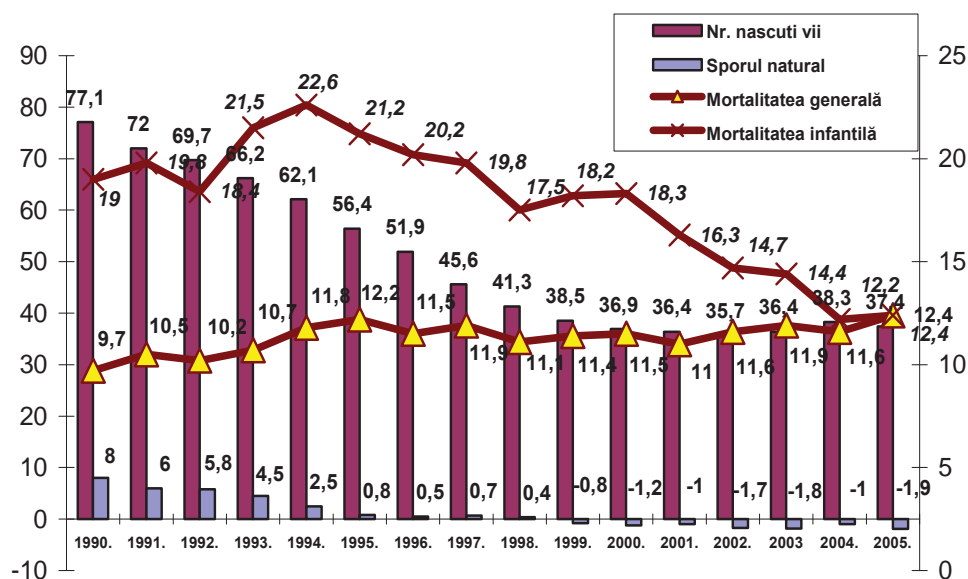


Figura 1. Dinamica numărului de născuți vii, sporului natural, mortalității generale și infantile în perioada 1990-2005 în Republica Moldova

Deși se realizează numeroase activități axate pe creșterea supraviețuirii copiilor, mortalitatea neonatală în țările în curs de dezvoltare rămâne înaltă – 38% cazuri din decesele infantile au loc în prima lună de viață. În republică mortalitatea neonatală constituie 45,7% din mortalitatea infantilă (2005).

De ce și unde mor nou-născuții în lume și în republică? Anual în lume decedează 4 mln. (48%) de nou-născuți în prima lună de viață, 2,8 mln. de decese neonatale (67%) au loc în prima săptămână de viață [2]. Conform statisticilor oficiale din republică, numărul copiilor decedați în primul an de viață în ultimii doi ani este identic: 468 (2005), comparativ cu 464 (2004), din ei au decedat în 0-6 zile **214 (45,7%)** copii în anul 2005, comparativ cu **206 (44,4%)** în anul 2004.

Cauzele de deces neonatal precoce, după Clasificația Internațională a Maladiilor de revizia X, se referă la următoarele 4 grupuri: *infecții, malformații congenitale, stări condiționate de asfixie și de imaturitate*. Cele trei cauze majore de deces neonatal în lume în anul 2000 au fost: infecția (36%), prematuritatea (28%) și complicațiile asfixiei (23%). În anul 2004 OMS a estimat că majoritatea cauzelor decesului neonatal în țările în curs de dezvoltare au fost asfixia (29%), infecția și complicații ale prematurității (câte 24% cazuri) [3].

Structurând după acest principiu cauzele mortalității neonatale în republică, constatăm că prematuritatea drept cauză de deces a constituit **50%** în anul 2004 și **52%** în 2005. În anul 2004 printre cauzele de deces la nou-născuții la termen au predominat malformațiile (15%), asfixia, infecțiile și traumatismele, însă în anul 2005 pe primul loc s-a aflat infecția, fiind urmată de hipoxie/asfixie și anomalii (fig.2).

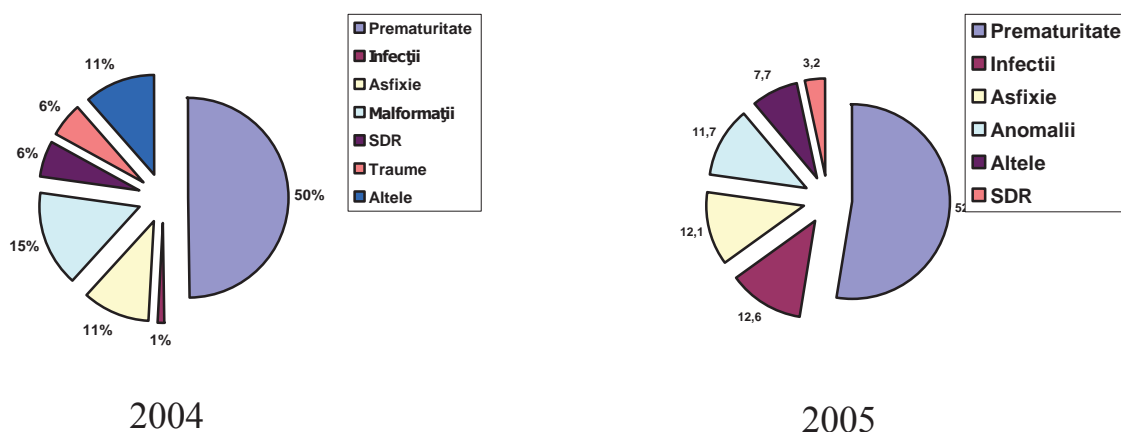


Figura 2. Cauzele de bază de deces în perioada neonatală precoce în republică

Recent (06-08.2005) în republică a fost efectuat Studiul Demografic al Sănătății Populației [5] pe un eșantion de 11000 de gospodării. În (fig. 3) sunt prezentate ratele decesului copiilor de diferite vârste în 3 perioade de 5 ani precedente studiului, ce coincid aproximativ cu anii: 2000 – 2005, 1995 – 1999 și 1990-1994. Astfel, rata decesului copiilor până la 5 ani a alcătuit 14‰, iar rata decesului infantil – 13‰. *Datele obținute demonstrează lipsa divergențelor dintre statisticile oficiale și rezultatele studiului pentru perioadele 2000-2005 și 1990-1994*. Estimările studiului sunt comparabile cu cele oficiale (2002), conform cărora decesele copiilor < 5 ani au constituit 18‰ (25‰ în 1990), iar cele infantile - 15‰ (19‰ în 1990).

Compararea rezultatelor studiilor similare efectuate în țările Europei de Est și Eurasiei demonstrează că șansele de supraviețuire a nou-născuților în Moldova sunt relativ înalte. Estimările ratei decesului infantil pentru o perioadă de 0-4 ani până la efectuarea studiilor în unele țări ale lumii au fost următoarele: 32‰ în România (studiul realizat în 1999), 74‰ în Republica Azeră (2001), 62‰ în Kazahstan (1999), 74‰ în Uzbekistan (1996) etc. Compararea ratei mortalității infantile în Moldova cu cele oficiale arată că în țară nu există subraportare a deceselor, întâlnită în alte țări din regiune. Studiile similare în țările vecine au demonstrat că rezultatele obținute depășeau ratele oficiale în România cu 50% și cu 300% în Azerbadjan, fapt care se datorează subestimării cazurilor de deces.

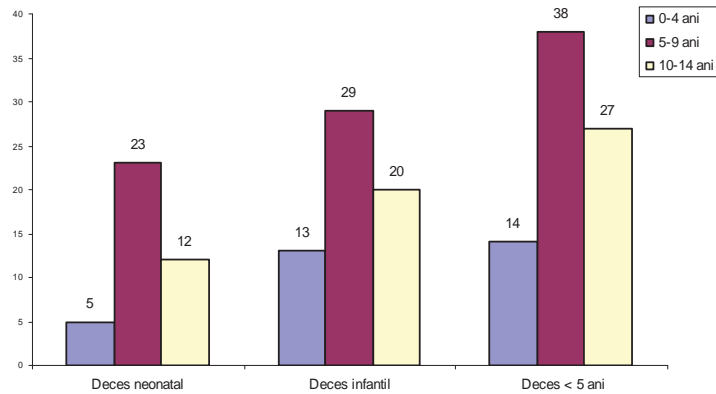


Figura 3. Ratele de deces la copiii de diferită vârstă conform Studiului demografic al Sănătății Populației, 2005

În cadrul sistemului de sănătate decesele nou-născuților (52%) în anul 2005 au avut loc preponderent în centrele perinatologice mari: IMSP ICȘDOSMȘC (35%) și centrele de nivelul II din Chișinău (10,7%) și Bălți (6,5%) (fig. 4), fapt cauzat de concentrarea cazurilor materne și neonatale grave și a nașterilor premature (56,8%). În restul (35) maternităților din republică decedează 48% de nou-născuți.

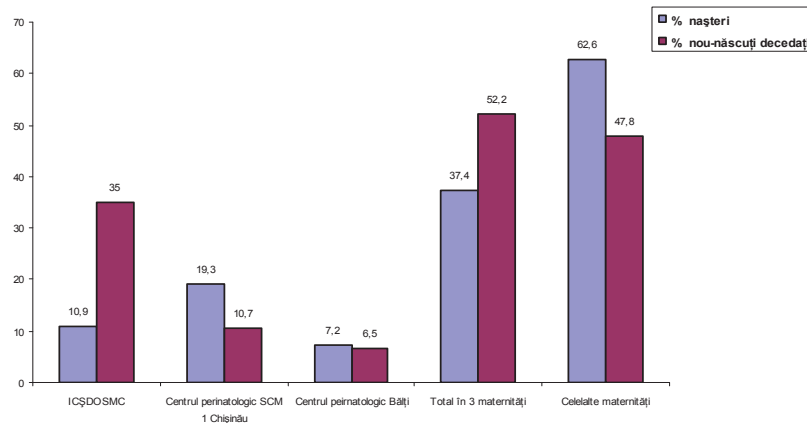


Figura 4. Ponderea nașterilor și deceselor neonatale în maternitățile republicii

Care sunt riscurile majore de deces și intervențiile bazate pe dovezile științifice pentru reducerea lor? Decesele neonatale în republică au loc pe seama cauzelor obstetricale (complicațiile sarcinii și nașterii) în 2/3 cazuri și pe seama celor neonatale în 1/3 cazuri. În (fig. 5) sunt prezentate ratele unor complicații ale nașterii, metodelor instrumentale de conduită a nașterii și ratele de deces asociate lor.

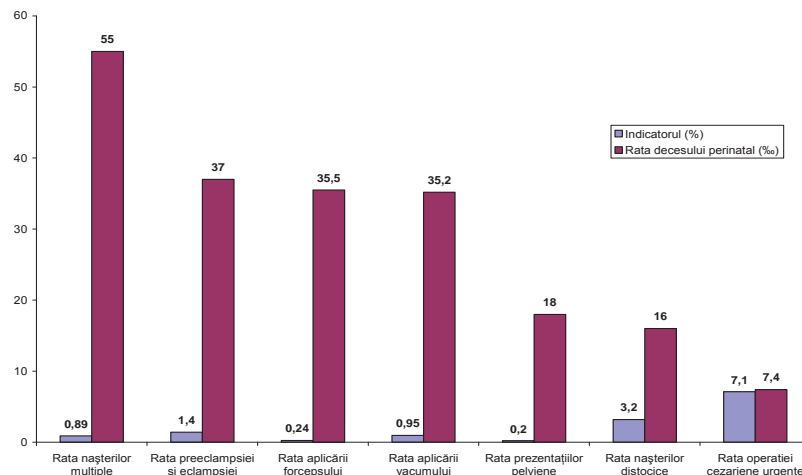


Figura 5. Complicațiile, particularitățile evoluției nașterii și metodele instrumentale de conduită a nașterii și decesele asociate lor (2005)

Rata nașterii multiple în anul 2005 a alcătuit 0,89% cu o rată de deces neonatal de 55%. Asemenea complicație gravă a sarcinii ca eclampsia și preeclampsia este cauza asfixiei grave la naștere, care s-a întâlnit la 1,4% femei gravide în anul 2005 și a fost cauza decesului a 37 din 1000 nou-născuți. Pentru nașterile în prezentație pelvină (0,2%) rata de deces a alcătuit 18%, iar pentru nașterea distocică (3,2%) - 16%.

Procentul operațiilor cezariene caracterizează în aspect cantitativ asistența obstetricală de urgență. În anul 2005 rata operațiilor cezariene în republică a alcătuit 101% față de 51,9% în anul 1990. În cele 10,1% de nașteri, ce s-au soldat cu operație cezariană, în anul 2005 decesul perinatal a constituit 6,4%. Rata decesului perinatal (7,4%) a fost mai înaltă în operațiile cezariene de urgență (7,15%).

Ratele înalte de deces neonatal în stările menționate au loc în urma:

- monitoringului inadecvat al stării fătului, care duce la depistarea întârziată a detresei fetale și la nașterea copiilor în asfixie gravă. Folosirea partogramei pentru monitoringul nașterii reduce decesele de asfixie cu 40% [2]. Partograma este folosită în republică în 94% de nașteri, însă în 40% cazuri se completează necalitativ sau după naștere.

- diagnosticului inadecvat al detresei fetale, care nu permite a folosi prompt metodele instrumentale vaginale de declanșare a nașterii și a efectua la timp operația cezariană. În republică aceste metode se folosesc insuficient - 1,15% contra 5% recomandate de OMS și sunt însoțite de rate înalte de deces neonatal: 35,5% în forceps și 35,2% în caz de vacuum-ectrație.

- folosirii inadecvate a protocoalelor clinice în obstetrică și neonatologie.

- reanimării inadecvate a copiilor născuți în stare de asfixie, mai ales noaptea.

- referirii nesatisfăcătoare „in utero” a gravidelor cu risc moderat și major de dezvoltare a stărilor patologice la nivelurile II și III de îngrijiri perinatale. Conform statisticilor departamentale, în anul 2005 la nivelul II au fost referite pentru naștere numai 3,29%, iar la nivelul III - 7,3% din femeile gravide.

Malformațiile congenitale reprezintă o cauză serioasă de mortalitate neonatală în țările dezvoltate. În republică pe fundalul reducerii decesului neonatal are loc creșterea ponderii lor. 50-70% din anomalii pot fi prevenite prin intervenții simple și cost-efective. Există 3 tipuri de anomalii congenitale serioase și răspândite, prevenirea cărora este posibilă prin aplicarea intervențiilor cost-efective [1]: a) *Anomaliile de tub nervos* prin administrarea acidului folic până la și în primele 12 săptămâni ale sarcinii, ce previne 60-80% din anomalii cauzate de spina bifida și 20% din alte vicii. Actualmente numai 33% din femeile gravide din republică folosesc acid folic; b) *Sindromul Down* prin diagnosticul prenatal al viciilor și maladiilor ereditare la femeile cu vârsta >35 ani, ceea ce poate elimina 5% de vicii și c) *Anomaliile cauzate de rubeolă congenitală* prin vaccinarea femeilor de vârstă reproductivă cu vaccin antirubeolic. În morbiditatea neonatală a scăzut ponderea viciilor (25,2% în 2003 și 18,9% în 2005), ceea ce poate fi rezultatul campaniei de vaccinare antirubeolică.

O altă cauză nonneglijabilă a decesului neonatal este **infecția**, ponderea căreia în decesul neonatal în anul 2005 a crescut. În republică la nivel nesatisfăcător se află diagnosticul și tratamentul bacteriuriei asimptomatice și vaginozei bacteriene în sarcină, care duc la nașterea prematură. Cultura urinei trebuie folosită în calitate de standard de aur pentru diagnosticul bacteriuriei asimptomatice, iar pentru cel al vaginozei bacteriene - testul Amsel cu KOH, investigații fezabile de îndeplinit în republică. Pentru reducerea impactului infecției asupra sănătății nou-născutului pot fi folosite intervențiile: administrarea antibioticelor în caz de rupere precoce a pungii fetale și în caz de pericol de naștere prematură (14-45%), lanțul curat, cald și alăptarea (10%), managementul pneumoniei (20-55%) [2].

Este demonstrat că rata deceselor asociate cu **prematuritatea** crește pe măsura reducerii decesului neonatal. Supraviețuirea prematurilor crește odată cu majorarea vârstei de gestație, astfel în republică în funcție de greutatea corpului copilului la naștere ea a alcătuit: 1-1,5 kg - 69% (85% în țările economic dezvoltate*), 1,5-2 kg - 83,8% (90-95%*) și 2-2,5 kg - 97,4%. Există câteva strategii de creștere a supraviețuirii prematurilor: 1) referirea nașterilor premature ≤ 34 săptămâni de gestație la nivelul III de îngrijire, ceea ce la moment se respectă în 40% cazuri; 2) micșorarea ratei (4,9%) nașterilor premature; 3) creșterea supraviețuirii prematurilor.

O altă problemă majoră a mortalității perinatale sunt **decesele copiilor cu greutatea ≥ 2500 g**, care constituie 44% din decesele neonatale precoce și se datorează, îndeosebi, asfixiei grave. Decesele la acești copii au loc pe seama viciilor congenitale și nu trebuie să depășească 15-20%, restul revenind prematurilor. În republică în perioada 2003-2005 s-au născut în stare de asfixie: 1861 de copii (51,2‰), 1661 de copii (44,6‰) și 1684 de copii (45‰). Următoarele tehnologii reduc decesul datorat asfixiei: *în perioada antenatală* - diagnosticul și tratamentul Luis-lui și al preeclampsiei cu 10-20%, *în naștere* - asistența calificată și oportună, utilizarea adecvată a partogramei și monitoringul perioadei II a nașterii cu 30-45% și asistența obstetricală de urgență cu 20-60%; *în perioada neonatală precoce* - reanimarea și managementul stărilor de urgență la nou-născut cu 5-20% [1, 2].

Strategiile de reducere a deceselor neonatale aplicate la nivel național. Problemelor îngrijirii nou-născutului li se acordă o atenție cuvenită în cadrul sistemului ocrotirii sănătății. Asistența mamei și copilului este una din strategiile prioritare ale M.S. și P.S. din R.M. 4 din cele 8 **Obiective de Dezvoltare ale Mileniului (ODM-4)** sunt axate pe sănătatea mamei și copilului: 1) *promovarea egalității genurilor și creșterea rolului femeilor*; 2) *reducerea mortalității infantile*; 3) *îmbunătățirea sănătății materne*; 4) *combaterea HIV-SIDA și profilaxia transmiterii pe verticală de la mamă la făt*. ODM-4 ratificate de Moldova au găsit răsunet și în obiectivele programelor guvernamentale. Astfel, în **Strategia de Creștere Economică și Reducere a Sărăciei (SCERS)** și **programul "Satul moldovenesc"** sunt prevăzute acțiunile prioritare în sănătatea mamei și copilului: 1) *promovarea serviciilor perinatale de calitate*; 2) *asistență medicală femeilor gravide, copiilor bolnavi și a copiilor cu dizabilități*; 3) *reducerea ratei mortalității infantile și copiilor cu vârsta < 5 ani și 4) ameliorarea sănătății și reducerea mortalității materne*.

Strategiile de reducere a morbidității și mortalității neonatale la nivel național și-au găsit locul binemeritat în Programul Național „Fortificarea asistenței medicale perinatale” (1998-2002) și în „Programul de promovare a serviciilor perinatale de calitate” (2003-2007).

Strategiile primului program au fost: 1) *elaborarea politicilor naționale în asistența perinatală*; 2) *regionalizarea asistenței perinatale*; 3) *instruirea cadrelor medicale în tehnologiile cost-efective recomandate de OMS*; 4) *crearea sistemului informațional de monitoring și 5) echiparea centrelor perinatale*. În cadrul implementării acestui program au fost introdus sistemul regionalizat de asistență perinatală, instruite peste 6500 de cadre medicale, elaborate ghidurile naționale de perinatologie, implementat monitoringul mortalității perinatale și al proximităților materne și neonatale, înzestrate cu aparataj medical 10 centre perinatologice de nivelul II și IMSP ICȘDOSMșiC (centru de nivelul III).

Programul „Promovarea serviciilor perinatale de calitate” s-a axat pe strategiile: 1) *fortificarea regionalizării*; 2) *evaluarea și monitorizarea calității serviciului perinatal*; 3) *elaborarea protocoalelor clinice*; 4) *implementarea auditului mortalității materne și perinatale*, 5) *fortificarea comunicării și mobilizării comunitare*. În anul 2004 a fost formalizată funcționarea serviciului regionalizat perinatal în condițiile trecerii la raioane. Sistematic este evaluată calitatea serviciilor în maternitățile republicii, au fost instruite circa 1200 de cadre medicale. Actualmente se revăd Ghidurile Naționale de perinatologie. A fost formalizată funcționarea Maternităților Prietenoase Familiei și lansată campania „Pentru Un Făt Frumos și Sănătos” pentru a integra asistența medicală perinatală în familie și comunitate.

Aceste activități au influențat favorabil indicatorii de proces și de rezultat. Astfel, în perioada 2001-2005 se observă o creștere a implementării tehnologiilor: înregistrarea precoce a gravidelor (51-72%); utilizarea Carnetului perinatal (35-83%), a pastilelor de Fe (38-61%) și a acidului folic (13,6-32%), implementarea parteneriatului la naștere (12-32%), utilizarea partogramei (37-92%) și contactului „piele la piele” dintre mamă și nou-născut după naștere (58-96%). În perioada 1998-2005 s-au redus ratele: mortalității perinatale de la 15,2‰ la 11,5‰, mortalității neonatale precoce de la 8,5‰ la 5,7‰ și mortinatalității de la 9,6‰ la 5,8‰.

Analiza deceselor neonatale în 74 de țări ale lumii cu venit jos și moderat a constatat că mortalitatea neonatală s-a micșorat numai în 6 țări, inclusiv Republica Moldova [2].

Pentru durabilitatea succeselor obținute este necesar de fortificat intervențiile:

1. Consilierea gravidei și fortificarea cunoștințelor ei despre semnele de urgență și acțiunile în cazul apariției lor. *Fapt*: doar 51% din femeile gravide intervievate în studiile de evaluare (2004-2005) cunoșteau semnele de urgență.

2. Fortificarea rolului comunității/familiei în prevenirea deceselor materne și neonatale. *Fapt:* OMS susține că asistența „familie-comunitate” la o acoperire de 90% previne 18-37% din cazurile de mortalitate neonatală [2].

3. Contractarea și finanțarea nașterilor în funcție de: nivelul asistenței perinatale; gravitatea complicațiilor și sinecostul lor sau de valoarea cea mai apropiată de el. *Fapt:* astăzi o naștere fiziologică este finanțată de 2 ori mai puțin, iar cea complicată – de 3-3,5 ori. Prevenirea unui deces neonatal, conform estimărilor OMS, constituie 2000 USD (reducerea lui cu 1‰ necesită 40000 USD).

4. Evitarea polipragmaziei și folosirea adecvată a protocoalelor elaborate. *Fapt:* printre principiile fundamentale ale asistenței perinatale (OMS, 1998) se numără „Îngrijirea în graviditatea și nașterea fiziologică trebuie să fie demedicalizate și să se sprijine pe dovezi”.

5. Înzestrarea cu aparataj esențial a 26 de maternități raionale de nivelul I. *Fapt:* pentru îngrijiri și ajutorul de urgență este nevoie de un minim de aparataj medical disponibil, starea lui funcțională trebuie verificată zilnic.

6. Pornind de la finanțarea existentă, trebuie trasat un obiectiv concret privind limita de micșorare a decesului neonatal (nu mai mic de 4‰ sau cu 15-17%). *Fapt:* intervențiile pentru supraviețuirea prematurilor au impact distanțat și depind de accesibilitatea serviciilor de terapie intensivă și dotarea lor cu tehnologii înalte.

Reduceri substanțiale ale mortalității copiilor și realizarea *ODM-4 de reducere a mortalității copiilor cu 2/3* se pot obține cu ajutorul intervențiilor disponibile în prezent. Provocarea principală este de a pune intervențiile disponibile la dispoziția copiilor, mamelor și a familiilor care au nevoie de ele.

Concluzii

1. Din anul 2000 în republică se constată o descreștere a mortalității materne, perinatale și neonatale precoce ca urmare a reorganizării sectorului de asistență perinatală, creșterii accesului la servicii de calitate.

2. În asistența obstetricală din republică se constată câteva probleme majore, care sunt cauza ratelor înalte de deces neonatal: nașterile multiple, preeclampsia și eclampsia, nașterile pelvine, nașterile distocice, operația cezariană de urgență.

3. Implementarea tehnologiilor bazate pe dovezi științifice a permis în condițiile socioeconomice existente a reduce mortalitatea perinatală, inclusiv neonatală.

4. Reducerea în continuare a deceselor materne și perinatale va fi posibilă prin auditul cazurilor de proximitate și deces.

Bibliografie selectivă

1. Joy Lawn, Brian J. McCarthy, Susan Rae Ross, *The Healthy Newborn. A Reference Manual for Program Managers*, The WHO Collaborating Center in Reproductive Health, CDC.

2. Joy E.Lawn, Simon Counsels, Jelka Zupan, *Neonatal Survival 1. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why?* The Lancet, March, 2005.

3. G.P. Chiaffoni, *Newborn health care still deficient in the European region. The European magazine for sexual and reproductive health „Entre nous”*, Nr. 60-2005, WHO.

4. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. ВОЗ, 2005, 264 стр.

5. *Moldova Demographic and Health Survey 2005*. Preliminary report, MMHSP, NSACPM.

Rezumat

În articol sunt analizate cauzele principale de deces al nou-născuților în republică și intervențiile bazate pe dovezi științifice și recomandate de OMS, care contribuie la reducerea lor. Autorii descriu activitățile efectuate în cadrul programelor de ameliorare a asistenței medicale materne și perinatale și impactul lor asupra sănătății mamei și copilului.

Summary

This article analyzes the main causes of newborn deaths in the country and the evidence based and recommended by WHO procedures that contribute to their reduction. The authors describe the actions proposed by the government and supported by the Ministry of Health and Social Protection programs that were pursued in the country to improve the maternal and perinatal medical assistance and their impact on the mother's and child health.

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE ȘI MORFOLOGICE ALE ULCERULUI GASTRODUODENAL NEASOCIAT CU *HELICOBACTER PYLORI*

Ion Țibîrnă, dr.h. în medicină, prof.univ., Elena Creangă doctorand, USMF „Nicolae Testemițanu”

Ulcerul gastroduodenal (UGD) reprezintă la ora actuală unul dintre cele mai importante domenii de cercetare datorită descoperirii unui factor etiologic însemnat *Helicobacter pylori*. În țările Europei de Est, SUA și Japonia morbiditatea prin ulcer gastroduodenal constituie până la 2-5% din populația adultă, iar frecvența recidivelor anuale atinge 30-82%. În populația Republicii Moldova [1] morbiditatea generală prin UGD, în perioada anilor 1995-2004, a alcătuit circa 1,2 %-1,3 %. Complicațiile ulceroase [1] au fost înregistrate cu o frecvență variabilă în perioada 1995-2002 de la 4,1% până la 5,3%, având o tendință de descreștere în anul 2004 până la 2,1%. Numeroase studii efectuate în centrele de gastroenterologie din Europa și SUA indică cifre variabile de la 1,0 % la 20,0 % privind prevalența generală a bolii ulceroase în populația generală. Un studiu internațional efectuat de grupul de studiu Eurogast [8], precum și majoritatea studiilor epidemiologice au demonstrat o asociere puternică între infecția *H.pylori* și ulcerul gastroduodenal. În literatura de specialitate privind patogenia și particularitățile ulcerului gastroduodenal *H.pylori* negativ există numeroase discuții. Ponderea acestor ulcere gastroduodenale constituie, după M.Fennerty, G.Meucci 8%, P.Bytzer – 12%, E.Baranscaia – 20-30%, particularitățile evoluției clinice fiind insuficient studiate, iar datele sunt contradictorii (5,8). Aceste date au schimbat postulatul lui D.Graham : „no acid- no *H.pylori* - no ulcer” cu postulatul propus de G.Tytgat „no *Helicobacter pylori*- no *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer diseases. [6]

Scopul studiului a fost evaluarea particularităților clinico-evolutive și morfologice ale ulcerului gastroduodenal *H.pylori* negativ.

Materiale și metode. Studiul a fost efectuat pe un lot 66 de pacienți cu ulcer duodenal cu următoarele caracteristici: lotul I format din 8 (12,1%) bolnavi cu ulcer duodenal fără infecție *H.pylori* și lotul II alcătuit din 58 (78,9%) de bolnavi cu ulcer duodenal *H.pylori* pozitiv. Vârsta bolnavilor din lotul I a constituit $27,8 \pm 3,2$ ani, iar vârsta bolnavilor din lotul II a fost de $39 \pm 5,4$ ani. Din studiu au fost excluși consumatorii de antiinflamatoare nesteroidiene, pacienții care au urmat recent tratament de eradicare a infecției *H.pylori*. Toți pacienții au fost supuși examenului endoscopic cu prelevarea a 2 biopsii din corpul gastric și antrum pentru examinarea histologică și testul rapid cu urează. Cazul a fost inclus în studiu doar când cele două examinări histologice și testul rapid cu urează au avut același rezultat (pozitiv sau negativ). Modificările endoscopice au fost cuantificate după criteriile sistemului Sidney și au inclus următoarele modificări: edem, eritem, exudat, friabilitate, hipertrofie a pliurilor, atrofie, vascularizație, puncte intramurale hemoragice, prezența defectului ulceros. Examenul histologic a consemnat următoarele modificări: inflamație a mucoasei (gradul de infiltrare cu polimorfonucleare), atrofie glandulară, metaplazie intestinală. Pentru fiecare caz a fost folosită metoda chestionării, care a cuprins întrebări legate de acuzele pacientului, de anamneza boli, cât și datele privitor la tabloul endoscopic ulceros (sediul defectelor, mărimea lor, modificări anatomice asociate, complicații).

Rezultate și discuții. Rezultatele studiului au demonstrat că vârsta medie a bolnavilor cu ulcerul

gastroduodenal neasociat cu *H.pylori* (27,8±3,2 ani) este mai mică decât vârsta pacienților infectați cu *H.pylori* (39±5,4 ani), aceste date fiind stabilite și de alți autori. Analiza rezultatelor evidențiază particularități evolutive în funcție de prezența contaminării mucoasei gastroduodenale cu *H.pylori*. Ulcerul duodenal *H.pylori* negativ, după cum se observă din *tab. 1*, se caracterizează prin evoluție cu recidive rare: în medie 0,7 acutizări pe an, contra 1,8 acutizări pe an caracteristice pentru pacienții cu ulcer duodenal asociat cu *H.pylori*, ce se explică, probabil, prin eradicarea inefficientă a *H.pylori*, controlul insuficient al eradicării bacteriei, variabilitatea mutagenică înaltă a *H.pylori* și dezvoltarea progresivă a rezistenței bacteriei față de remediile antibacteriene recomandate.[8]

Tabelul 1

Particularitățile evoluției clinice ale pacienților în funcție de contaminarea mucoasei gastroduodenale cu *H.pylori*

| <i>Indicii</i> | <i>Ulcer duodenal</i> | |
|---|------------------------------|-------------------------|
| | <i>neasociat cu H.pylori</i> | <i>asociat H.pylori</i> |
| Vârsta medie a bolnavilor (M±m) | 27,8±3,2ani | 39±5,4ani |
| Frecvența recidivelor, numărul de acutizări pe an (M±m) | 0,7±0,05 | 1,8±0,1 |

Analiza datelor subiective nu a relevat careva deosebiri în loturile studiate, intensitatea sindromului algic a fost, practic, aceeași, fără devieri statistice concludente. Datele altor studii [2,5] relatează despre prevalența durerilor abdominale pronunțate și a sindromului dispeptic mai sever la bolnavii cu ulcer duodenal *H.pylori* negativ, pentru ulcerul duodenal *H.pylori* pozitiv au remarcat prezența durerilor surde în epigastru.[2,5]

Evoluția clinică a ulcerului duodenal *H.pylori* negativ este marcată și de complicații redutabile, ca penetrația și hemoragia digestivă superioară, interesând proporția definită a ulceroșilor. Analiza complicațiilor ulceroase înregistrate demonstrează o incidență mai crescută a hemoragiei digestive superioare în cazul ulcerului duodenal *H.pylori* negativ 12,5% față de ulcerul duodenal *H.pylori* pozitiv -5,1% , date stabilite și de alți autori.

Analiza rezultatelor endoscopice și histologice a relevat pentru lotul de bolnavi cu ulcer duodenal *H.pylori* pozitiv modificări endoscopice semnificative: edem, eritem, eroziuni plate, eroziuni supradenivelate, vascularizație accentuată, atrofie a mucoasei, iar pentru lotul de bolnavi fără infecție *H.pylori* au fost caracteristice eroziuni punctiforme. Tabloul histologic a indicat o activitate inflamatorie pronunțată, apreciată prin gradul de infiltrație a mucoasei gastroduodenale cu leucocite polimorfonucleare, în grupul de pacienți cu mucoasa gastroduodenală contaminată cu *H.pylori*.

Termenele de cicatrizare și de stingere a procesului inflamator în mucoasă au fost influențate de prezența *H.pylori*. Astfel, la bolnavii cu ulcer duodenal *H.pylori* negativ termenele medii de cicatrizare au fost mai mari și au constituit 17,5±1,9 zile, iar pentru lotul II – 14,2±2,3 zile.

Concluzii

1. Pentru bolnavii cu ulcer duodenal neasociat cu *H.pylori* sunt caracteristice vârsta mai tânără, evoluția cu recidive mai rare față de pacienții cu *H.pylori* pozitiv.

2. Modificările histologice manifestate prin inflamație cu edem, infiltrație granulocitară neutrofilică sunt mai accentuate la pacienții cu infecție *H.pylori* pozitiv comparativ cu cazurile cu *H.pylori* negativ.

3. Identificarea prezenței infecției *H.pylori* este necesară pentru inițierea unui tratament antiulceros adecvat.

Bibliografie selectivă

1. Ion Arteni, Ion Țibîrnă, Gh.Bezu, *Morbiditatea generală și incidența complicațiilor ulcerului gastroduodenal înregistrate în ultimul deceniu în Republica Moldova // Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”*, vol.IIIA, “Probleme actuale în medicina internă”, Chișinău, 2005, p.313-318.

2. Bytzer P, Teglbjaerg PS; Danish Ulcer Study Group, *Department of Medicine M, Glostrup*

University Hospital, Denmark, Helicobacter pylori-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics, and prognosis--results from a randomized trial with 2-year follow-up, Am J Gastroenterol, 2001, May, 96(5):1409-1416.

3. Malfertheiner P., Megraud Fi et al., *Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection : The Maastricht 2-2000 Consensus Report*. Aliment. Pharmacol., Ther. 2002, 16, 167-180.

4. McColl KE., *Helicobacter pylori negative ulcer disease*. Dig Liver Dis., 2000, Mar., 32(2):119-124.

5. Poundeyr R.E., Ng D., *The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries*. Aliment. Pharmacol. Ther., 1995, 33-39.

6. Tytgat G.N. J., *No Helicobacter pylori, no Helicobacter pylori associated peptic ulcer diseases*. Aliment. Pharmacol. Ther., 1995, 9(suppl.)39-42.

7. Григорьев П.Я., Жуховицкий В.Г. и др., *Методы диагностики пилорического геликобактериоза и ассоциированных с ним болезней* // Рос. журн. Гастроэнтерол. гепатол. Колопроктол, 8, 1998, с.6-9

8. Я.С.Циммерман, *Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с Helicobacter pylori – инфекцией, состояние проблемы и перспективы* // Клин.мед. 3, 2006, 9-19.

Rezumat

Articolul prezintă date despre epidemiologia, particularitățile clinico-evolutive ale ulcerului gastroduodenal neasociat cu H.pylori, interrelațiile dintre organismul uman și H.pylori. Aprecierea acestor particularități impune identificarea H.pylori pentru indicarea unui tratament antiulceros adecvat.

Summary

The article presents interrelations between Helicobacter pylori infection and the human organism, and the pathogenesis of Helicobacter pylori- associated peptic ulcer. The aim of this study is to check clinical-morphological manifestations of ulcer disease with reference to Helicobacter pylori contamination of gastric mucous. The modifications of the lot that have associated the infection Helicobacter pylori were more accentuated and more frequent.

EVALUAREA DIAGNOSTICĂ PREOPERATORIE A CANCERULUI DE COL UTERIN

Viorica Varodi, doctorand al clinicii „D. Stanca”, Cluj-Napoca, România

La momentul actual în tratamentul maladiilor oncologice este deosebit de important a estima obiectiv și exact gradul de răspândire a proceselor tumorale. În prezenta lucrare ne-am trasat obiectivul de a stabili cu o maximă certitudine ierarhia investigațiilor radiologice ale tumorilor organelor genitale feminine în complex cu examenul clinic.

Tumorile organelor cavității pelviene prezintă radiologic opacitate intensă în țesuturile moi cu deplasarea flebolitelor, anselor intestinale sau prezintă simple deformații ale conturilor oaselor bazinului.

Pneumopelviografia cu dioxid de carbon, flebografia, limfografia convențională au devenit în prezent investigații de rutină, având o importanță mai mult istorică. O pneumopelviografie axială dădea o informație mai detaliată despre localizarea tumorii, corelația dintre organele genitale, despre direcția răspândirii tumorii spre ligamentele late ale uterului sau spre țesuturile moi ale pelvisului.

Utilizarea pe parcurs a tomografiei în pelviografie a facilitat diagnosticul diferențial dintre procesele inflamatorii proliferative și cancerul ovarian.

Pentru depistarea modificărilor în țesuturile peretelui vaginal în caz de cancer uterin A. Țețulescu (1966) a propus metoda pneumoseptografiei, care constă în umflarea vezicii urinare și a rectului cu dioxid de carbon prin intermediul unor balonașe de cauciuc.

Tomografiile laterale au permis depistarea infiltrației tumorale, metastazarea și recidivarea cancerului de col uterin în septurile vezico-vaginal sau rectovaginal. Totodată, pneumoseptografia a contribuit la stabilirea cu exactitate a gradului de răspândire a procesului tumoral și la efectuarea unei radioterapii adecvate.

În cancerele organelor genitale feminine limfografia s-a afirmat demult ca metodă de diagnostic și pronostic.

Analizând limfografiile convenționale, trebuie de luat în considerare localizarea ganglionilor limfatici, dimensiunile lor, contururile, structura lor, caracterul umplerii vaselor limfatice aferente și eferente, viteza propulsării maselor de contrast după efectuarea intervenției chirurgicale.

În Institutul Oncologic din Moldova pe parcursul a zeci de ani s-a practicat limfografia modificată după B.I. Lukianenko.

Cancerle organelor genitale feminine, în special cancerul de col uterin, în procesul de răspândire sau metastazare pot duce la compresiunea ureterelor, iată de ce este foarte important ca modificările patologice să fie depistate cât mai precoce.

Pentru investigațiile radiourologice este necesară o pregătire prealabilă a pacientelor prin administrarea medicamentelor diuretice, antihistaminelor înainte de și după introducerea substanței de contrast. După efectuarea urografiei, se recurge la cistografia eferentă în proiecția anteroposterioară și axială. De regulă, gradul de compresiune a ureterelor depinde de avansarea procesului tumoral. Dar o corelație absolută între manifestările locale obiective și tulburările depistate în urografie nu este obligatorie. Pentru a clarifica cauzele tulburărilor urografice se recurge la pielografie ascendentă.

Pe parcursul anilor '70-'80 ai secolului trecut pentru a stabili dacă tumoarea este operabilă se recurgea la flebografie pelviană. Ca indicație pentru această flebografie servea necorespunderea rezultatelor pneumopelviografiei cu cele ale examenului clinic. Flebografia preciza nivelul de infiltrație și servea drept criteriu pentru stabilirea contraindicațiilor relative sau absolute pentru intervenția chirurgicală. Astfel, pneumopelviografia combinată, urografia, limfografia, flebografia erau metode suplimentare de investigație, care permiteau la etapa respectivă obținerea unei informații mai ample despre starea organelor genitale afectate de cancer și despre gradul de răspândire a procesului tumoral pe țesuturile limitrofe și organele învecinate.

Ca metodă suplimentară de diagnostic în cancer de corp uterin se folosea paretografia, care reprezenta o îmbinare între pneumopelviografie și histerografie. În cavitatea uterină se introducea substanța de contrast (iod solubil). Metoda permitea depistarea tumorilor mici și facilita înlăturarea lor.

Histerografia convențională era o metodă de control al eficienței tratamentului în cancerul de uter și de col uterin până la momentul obliterării cavității uterine sau cicatrizării și închiderii segmentului proximal al vaginului.

În cancerul ovarian pe lângă metodele de investigație enumerate anterior se folosește irigoscopia pentru a depista modificările în intestinul gros, ce se produc în urma acțiunii mecanice a tumorii din regiunea rectosigmoidă sau în urma răspândirii tumorii în peretele intestinal. Tumorile răspândite de pe colul uterin se pot depista prin palpate intravaginală sau rectală.

Comentând pneumopelviografiile în cancerul de col uterin, trebuie să atragem atenția asupra următoarelor momente: îngroșarea conturilor țesuturilor moi pelviene și caracterul liniilor curbe, densitatea și uniformitatea opacităților organelor cavității pelviene, modificările parametriului (grosimea și asimetria axială). În stadii avansate se observa deformarea spațiului vezico-uterin și recto-uterin.

Contururile pronunțate se observau, mai ales, în spatele foramenului obturator sau în zona incizurii ischiatică, iar în stadiile avansate – pe tot parcursul bazinului mic. Dereglarea paralelismului între contururile țesuturilor moi și ale oaselor era un semn al infiltrației tumorale. În caz de modificări

serioase în structura pereților bazinului pneumopelviogramele trebuiau citite la o sursă de lumină puternică, ceea ce dădea posibilitatea să fie observată densitatea neuniformă a opacității patologice și opacitățile sferice sau ovale, ce aparțin ganglionilor afectați sau segmentului distal al uterului.

Țesutul osos în caz de cancer de col uterin este implicat foarte rar. Contururile neclare în locurile de inserție a parametriului vorbește despre infiltrarea acestei zone, caz în care unghiul parametriului se deplasează mai mult posterior. La deformarea spațiului vezico-uterin se observă rotația corpului uterin și deplasarea acestuia, parametriul este îngroșat, țesuturile moi ale pelvisului sunt infiltrate.

Segmentul rectosigmoidal al intestinului gros în cancer avansat de col uterin văzut pe pneumopelviogramă se contopește cu opacitatea uterului deplasat posterior. Erorile în comentarea pneumopelviogramelor erau cauzate de cantitatea insuficientă de gaze, introduse în cavitatea abdominală, exoperitoneum, anomalii congenitale ale organelor genitale feminine. În cezurile de diagnostic dificil se recurgea la limfadenografie și flebografie, care permiteau evaluarea stării sistemelor limfatic și venos pelvian.

Cancerul colului uterin după frecvența sa ocupă locul doi în patologia canceroasă a femeilor, pe locul întâi aflându-se cancerul de sân. În 95% cazuri este un carcinom epidermoidal și numai în 5% - adenocarcinom. Drept factori de risc servesc infecțiile genitale, relațiile sexuale timpurii, partenerii multipli, tabagismul, procesele imunosupresive.

Principalele sisteme de stadializare în cancerul colului uterin sunt:

- Stadializarea FIGO – elaborată de Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică, care se limitează doar la categoria de T, făcând abstracție de starea ganglionilor limfatici.

- Sistemul de stadializare MD Anderson, ce include evaluări ale volumului tumoral.

- Sistemul de stadializare TNM aparținând UICC (Uniunea Internațională de combatere a Cancerului) este cel mai complex, ține cont de stadiul ganglionilor limfatici și al metastazelor la distanță.

- Sistemul de stadializare propus de “American Joint Committee on Cancer”, care reprezintă un sistem de clasificare patologică.

Evaluarea clinică deseori este imperfectă. Studiile ecografice și tomografice inițial mult timp au fost respinse. Numai după zeci de ani Imagistica prin Rezonanța Magnetică (IRM) s-a impus ca o metodă de referință în explorarea patologiei ginecologice, datorită excelentei contrastări tisulare, prin posibilitatea imagisticii multiplanare și aportului produselor de contrast [1-10].

Prezența numeroaselor modificări în definirea stadiilor, deși a îmbunătățit determinarea diferitelor stadii, a făcut dificilă compararea evoluției și tratamentul pacientelor stadializate și tratate în perioade diferite.

Stadializarea FIGO se bazează pe examinarea clinică atentă. Stadializarea clinică se face în baza următoarelor probe: inspecția, palparea, colposcopia, curetajul bioptic endocervical, histeroscopia, cistoscopia, proctoscopia, urografia intravenoasă și examinarea radiologică a plămânului și scheletului.

Examenelor paraclinice ca angiografia, laparoscopia, CT și MRI sunt importante pentru planificarea tratamentului, dar, datorită faptului că acestea nu pot fi efectuate întotdeauna și că rezultatele lor sunt variabile, ele nu pot servi ca bază pentru stadializarea clinică FIGO, care presupune că stadializarea trebuie efectuată înaintea oricărui tratament și că odată efectuată ea nu mai poate fi schimbată.

Sistemul de clasificare TNM este un sistem dual, care conține o clasificare clinică (preterapeutică) și una patologică (histopatologică postchirurgicală), fiecare dintre cele două metode bazându-se pe reguli diferite de clasificare.

În stadializarea cancerului colului uterin definirea categoriei T și M corespunde stadializării FIGO. Ambele sisteme sunt incluse pentru comparație.

Clasificarea TNM [8]

T = tumoră primară

| Categoria T | Stadiu FIGO | Descriere |
|--|--------------------|--|
| Tx | | Tumoră primară nu poate fi evaluată |
| T0 | | Nu se evidențiază tumoră primară |
| Tis | 0 | Carcinom in situ (carcinom preinvaziv) |
| T1 | I | Carcinom cervical limitat la uter (extensia la corp nu se consideră) |
| T1a | IA | Carcinomul invaziv diagnosticat numai prin microscopie; toate leziunile vizibile microscopic, chiar cu invazie superficială, sunt T1b/ st.IB |
| T1ai | IA1 | Invazie stromală nu mai mare de 3 mm în adâncime și 7 mm sau mai puțin în întindere orizontală |
| T1a2 | IA2 | Invazie stromală mai mare de 3 mm și nu mai mare de 5 mm cu întindere orizontală de 7 mm sau mai mică. |
| Notă: Invazia în adâncime nu trebuie să fie mai mare de 5 mm, luată de la baza epiteliului, fie de suprafață sau glandular. Adâncimea invaziei este definită prin măsurarea tumorii de la joncțiunea epitelial-stromală cea mai apropiată la cel mai adânc punct al invaziei; invazia (afectarea spațiilor vasculare venoase sau limfatice nu schimbă clasificarea) | | |
| T1b | IB | Leziune clinică vizibilă la nivelul colului uterin sau leziune microscopică > T1a2/IA2 |
| T1b1 | IB1 | Leziune clinică vizibilă de 4 cm sau mai mică în diametrul cel mai mare |
| T1b2 | IB2 | Leziune clinică vizibilă mai mare de 4 cm în diametrul cel mai mare |
| T2 | II | Tumoră ce se întinde dincolo de uter, dar nu la peretele pelvin sau nu coboară la 1/3 inferioară a vaginului |
| T2a | IIA | Fără invazia parametrelor |
| T2b | IIB | Cu invazia parametrelor |
| T3 | III | Tumoră extinsă la peretele pelvin și/sau cuprinde 1/3 inferioară a vaginului și/ sau cauză de hidronefroză sau rinichi nefuncțional |
| T3a | IIIA | Tumoră ce invadează 1/3 inferioară a vaginului fără extensie a peretelui pelvin |
| T3b | IIIB | Tumoră extinsă la peretele pelvin și/sau cauză de hidronefroză sau rinichi nonfuncțional |
| Tb | IVA | Tumoră ce invadează mucoasa vezicii sau a rectului și/sau e extinsă dincolo de pelvis |
| Notă: Prezența edemului bulos nu este suficientă pentru a clasifica o tumoră ca T4 | | |
| M1 | IV | Metastază la distanță |

N = ganglioni limfatici regionali

| | |
|----|---|
| Nx | Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați |
| N0 | Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali |
| N1 | Metastaze în ganglionii limfatici regionali |

M = metastaze la distanță

| | |
|----|--|
| Mx | Metastazele la distanță nu pot fi evaluate |
| M0 | Fără metastaze la distanță |
| Mi | Metastaze la distanță |

Conotații: pulmonar = PUL, osos = OSS, hepatic = HEP, creier = BRA, ggl.limfatici = LYM, piele = SKY, altele = OTH, măduva osoasă = MAR, pleură = PLE, peritoneu = PER, glande suprarenale = ADR

pTNM = clasificare patologică

Categoriile pT, pN și pM corespund categoriilor T,N și M.

PN0 – examinarea histologică a limfadenectomiei pelvine include în mod ordinar 10 sau mai mulți ganglioni

Gruparea stadială

| | | | |
|--------------|---------|---------|----|
| Stadiul 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stadiul IA | T1a | N0 | M0 |
| Stadiul IA1 | T1a1 | N0 | M0 |
| Stadiul IA2 | T1a2 | N0 | M0 |
| Stadiul IB | T1b | N0 | M0 |
| Stadiul IB1 | T1b1 | N0 | M0 |
| Stadiul IB2 | T1b2 | N0 | M0 |
| Stadiul IIA | T2a | N0 | M0 |
| Stadiul IIB | T2b | N0 | M0 |
| Stadiul IIIA | T3a | N0 | M0 |
| Stadiul IIIB | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T3a | N1 | M0 |
| | T3b | Orice N | M0 |
| Stadiul IVA | T4 | Orice N | M0 |
| Stadiul IVB | Orice T | Orice N | M1 |

Gradul de extensie al cancerului de col uterin este stabilit prin evaluarea a celor patru factori esențiali de pronostic: volumul tumoral, stadiul evolutiv, caracterul invaziv și extensia parametrială. Aplicarea tratamentului este bazată pe clasificarea FIGO. Stadiile 0 sau IA, care nu necesită nici o examinare imagistică, sunt tratate, de regulă, printr-o intervenție chirurgicală conservatoare. În cazul unui cancer invaziv (stadiul IB sau IIA) se aplică colpohisteroectomia lărgită și limadenectomia, iar în cazul unei invazii parametriale (stadiul IIB), unui stadiu avansat, se recurge la radioterapie cu o indicație ulterioară a chimioterapiei.

Caracterul invaziv, extensia parametrială și ganglionară sunt elementele fundamentale ale gradului de extindere, care deseori nu sunt apreciate cu exactitudine prin examenul clinic. În 1980 un grup de cercetare din SUA, constituit din oncologi-ginecologi, au studiat un lot de 545 de paciente operate de cancer de col uterin. S-au fixat următoarele erori în stadializarea preoperatorie FIGO: stadiul IIB - 22,9%, stadiul IIIB – 64,4% [16]. Aceste inexactități au condus la dezvoltarea metodelor imagistice de diagnosticare preoperatorii. IRM în ultimii zece ani s-a impus ca o tehnică de referință în direcția respectivă [17-18].

În cazul pacientelor cu cancer de col uterin, MRI este considerată cea mai sigură metodă de stadializare și de realizare a planului de tratament. În studii comparative acuratețea stadializării cu MRI a fost de 83% în comparație cu TC 63% și stadializarea clinică 70%. [9]

MRI poate identifica cu acuratețe invazia stromală (st. IB), prezența extensiei parametriale (IIB), invazia vaginului sau a peretelui pelvin (st. IIA și III), invazia vezicii sau a rectului (st IV). [10] Importantă este decelarea invaziei în parametriu, având în vedere că aceste paciente nu pot fi operate. MRI oferă posibilitatea stabilirii gradului de invazie. [11]

MRI permite diagnosticul diferențial între tumora recurentă și fibroza postradiantă, dacă diagnosticul se realizează la mai mult de 12 luni de la tratament. Aceasta metoda scade numărul procedurilor folosite pentru stadializare, inclusiv cele invazive, iar raportul cost/beneficiu este favorabil. [12]

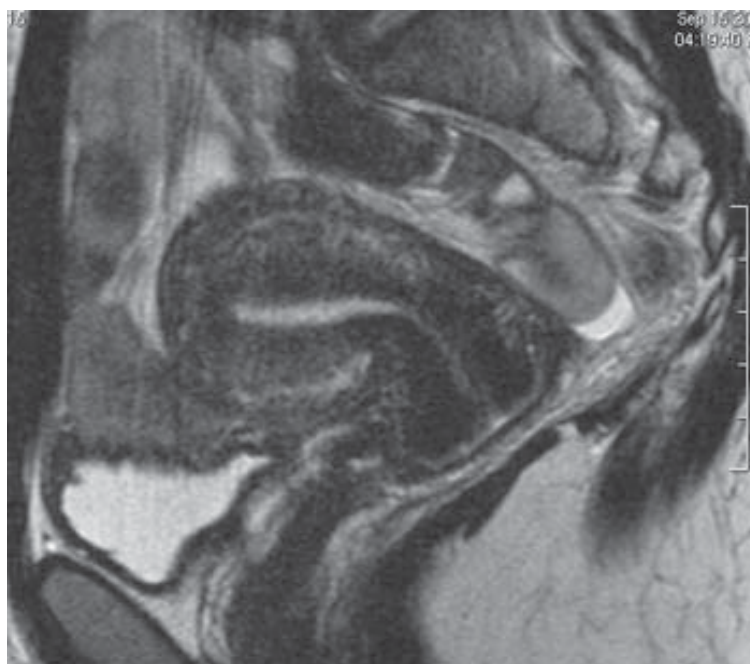


Figura 1. Cupa sagitală în ponderența T2. Col uterin în limitele normei

În imaginile prin IRM un col normal prezintă în SE-T2 un dublu component: central un hipersemnal, care corespunde mucoasei endocervicale, și un inel complet la periferie în hiposemnal, corespunzând cu stroma cervicală.

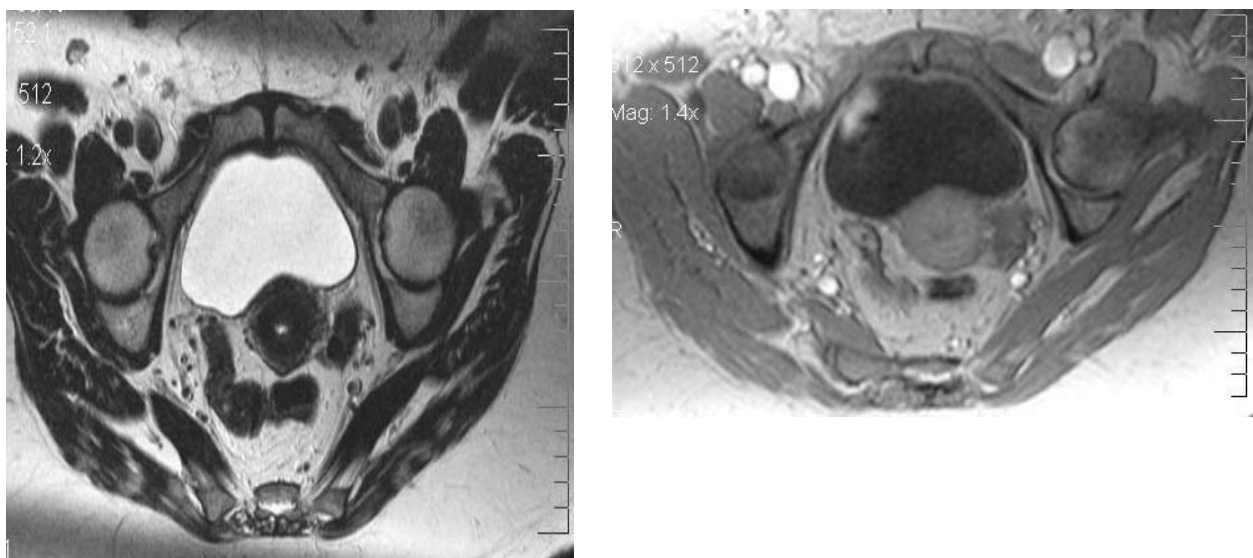


Figura 2. Cupa coronară în ponderența T2 și în ponderența T1, în normă

Profunzimea invaziei tumorale reprezintă un factor pronostic esențial. Cancerul de col uterin este decelat printr-un hipersemnal tumoral central în SE-T2, conservarea perfectă a inelului în hiposemnal este garanția absenței invaziei în stromă [19]. Subțierea sau întreruperea acestui inel în hiposemnal este un criteriu în favoarea unei invazii parțiale. Precizia diagnostică prin IRM a acestui criteriu variază între 77% și 95%.

Utilizarea sondelor intracavitare majorează raportul semnal/brut și, astfel, ameliorează calitatea imaginii. Utilizarea secvențelor turboSTIR este similară cu folosirea secvențelor de eco spin rapid în ponderența T2 în detecția invaziei parametruului.

Scanografia efectuată la computer tomografie (CT) de generații anterioare nu a putut diferenția leziunea tumorală primitivă de colul uterin neafectat. Achizițiile helicoidale au îmbunătățit situația respectivă.

Utilizarea secvențelor IRM

| <i>Secvențele IRM</i> | |
|---|---|
| Planul cupei / secvență | Prezintă interes |
| <i>Sagital</i> /eco spin rapid T2 | Evidențiază raportul tumorii cu colul uterin, corpul și vaginul |
| <i>Axial, de la rinichi până la simfiză</i> / eco spin rapid T2 | Studiul ganglionilor limfatici, evaluarea extensiei prin continuitate |
| <i>Axial, cupe fine perpendiculare la axul canalului cervical</i> / eco spin rapid T2 | Aprecierea extensiei în parametru și necroza tumorală |
| <i>Axial</i> /T1 dinamic cu injectarea a substanței de contrast | Distingerea recidivelor post-operatorii. În cazul unei vizualizări dificile a leziunii. |
| <i>Axial</i> /T1 eco gradient + saturația grăsimii, fără și cu gadolinium | Vizualizarea ganglionilor necrotizați și fistulele |
| <i>Coronal</i> / eco spin rapid T2 | Evaluarea extensiei în parametru, extensiei în fornix |

Al doilea element fundamental în bilanțul extinderii tumorale este aprecierea evaluării extensiei parametriale. Studiul CT în evaluarea extensiei parametriale este imprecis: mase laterocervicale, iregularități de col, prezența numeroaselor benzi laterocervicale. Numeroasele rezultate fals pozitive în aprecierea extensiei parametriale sunt prezente în diferite studii de cercetare [20].

Contrar celor relatate mai sus, IRM prezintă o valoare diagnostică majoră, în special utilizarea secvențelor SE-T2. Drept criterii în ponderența SE-T2 servesc dispariția lizereului cervical în hiposemnal asociat cu prezența unui hipersemnal tumoral intraparametrial. În SE-T1 – prezența unei mase parametriale sau a iregularității de col. Precizia diagnostică globală după datele literaturii de specialitate variază între 88% - 93% [21-25]. Utilizarea sondelor intracavitare ameliorează diagnosticul precoce.

Ecografia abdominală prezintă un interes minor, cauzat de un aspect globulos al colului fără posibilitatea de studiu al parametriului. Ecografia endovaginală este rar contributivă. E necesar de subliniat rolul ecografiei endorectale ca fiind foarte promițătoare: eficacitatea metodei este de 87%, practic, aproape similară cu cea obținută la IRM [20].

Tumorile în stadiul preinvaziv IA, care prezintă 70% din carcinoamele de col uterin, nu sunt vizibile în secvențele wT2. Ele pot fi vizualizate în secvențele dinamice sub forma unei ridicări de intensitate a semnalului precoce și intensive în timpul arterial. Edemul intra- și peritumoral, care este caracterizat printr-un hipersemnal în T2, duce la estimarea incorectă a dimensiunii tumorii reale [26].

Pentru leziunile supravaginale invazia parametrială se caracterizează la IRM printr-o interfață iregulară între tumoare și parametru, protruzia în col, invadarea structurilor vasculare. Pentru leziunile intravaginale: protruzia în lățime a pereților fornixului.

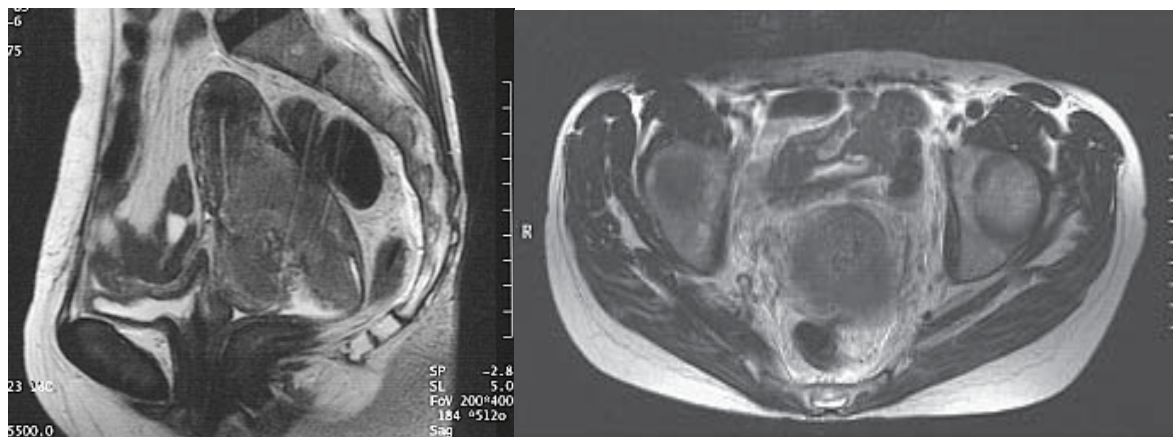


Figura 3. Cupa axială perpendiculară pe col. Carcinom de col uterin

Când hiposemnalul stromei dispare complet, evaluarea invaziei tumorale devine dificilă. Aceasta se referă la tumori voluminoase cu invazia completă a stromei, dar fără invadare evidentă a parametriului [27].

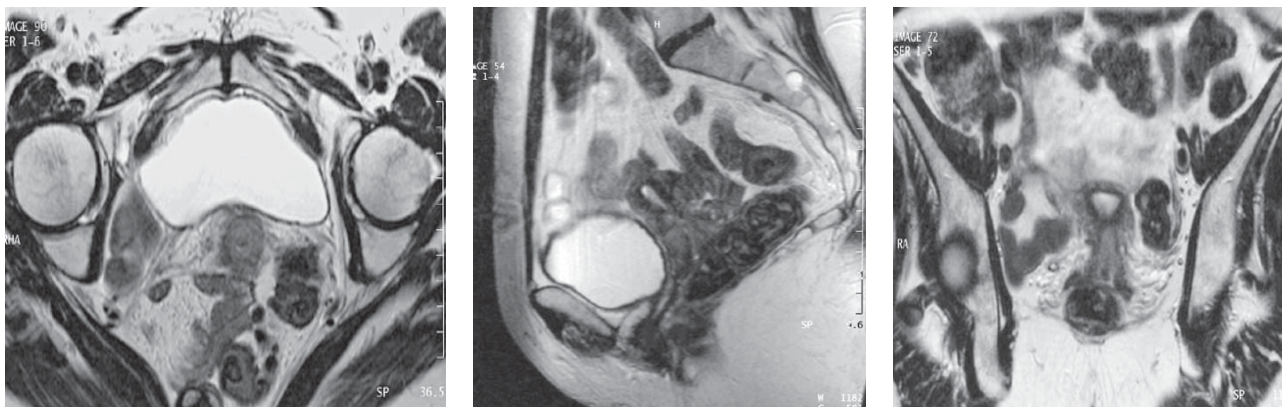


Figura 4, 5, 6. Cupele axială, sagitală și coronală în T2. IRM pune în evidență o leziune circumscripă, centrată pe endocol, în hipersemnal în wT2. Hiposemnalul stromei fibroase cervicale este întrerupt în toată grosimea sa în spatele parametruului stâng la fel și în partea sa posterioară

Concluzii

Bilanțul extensiei tumorilor de col uterin, care a fost descris inițial clinic și definit ulterior prin clasificarea FIGO, în prezent este evaluat și prin metodele imagisticii medicale noninvasive. IRM are o excelentă valoare predictiv negativă în aprecierea invaziei tumorale cervicale. Pronosticul și opțiunile terapeutice sunt condiționate de examenul prin IRM, metodele de referință stabilite, explorarea ecografică endocavitară. Locul CT cu apariția scanerelor helicoidale necesită o reevaluare.

Bibliografie selectivă

1. Fleischer A., Kalemeris G., Machin J. et al., *Sonographic depiction of normal and abnormal endometrium with histopathologic correlation*. J Ultrasound Med. 1986, 5: 445-52.
2. Fleischer A., Dudley S., Entman S. et al., *Myometrial invasion by endometrial carcinoma: sonographic assessment*. Radiology 1987; 162: 307-10.
3. Lehtovirta P., Cacciatore B., Wahlström et al., *Ultrasonic assessment of endometrial cancer invasion*. JCU 1987, 15: 519-24.
4. Hamlin D., Burgener F., and Beecham J., *CT of intramural endometrial carcinoma: contrast enhancement is essential*. AJR 1981, 137: 551-4.
5. Walsh J., Goplerud D., *Computed tomography of primary, persistent, and recurrent endometrial malignancy*. AJR 1982, 139: 1149-54.
6. Balfe D., Dyke J., Lee J., Weyman P., Clennan B., *Computed tomography in malignant endometrial neoplasms*. J Comput Assist Tomogr 1983, 7: 677-81.
7. Vick W., Walsh J., Wheelock J., Brewer W., *CT of the normal and abnormal parametria in cervical cancer*. AJR 1984, 143: 597-603.
8. *UICC – TNM Clasification of Malignant Tumors – Fifth Edit*. Winy-LISS 1997, 131-146.
9. Subak L.L., Hricsek H., Powell G.B. et al., *Cervical carcinoma: computed tomography and MRI imaging for preoperative staging*; Obstet. Gynecol. 1995, 86:43.
10. Togashi K., Marikawa K., Kataoko M.L., Konishi J., *Cervical cancer*, J. Magn. Reson. Imaging 1981, 8: 391.
11. Kim S.H., Choi B.I., Han J.K. et al., *Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: Comparison of CT and MRI in 99 patients*, J. Comput. Assist. Tomogr., 1993, 17: 633.
12. Hricak H., Powell C.B., Yuk K. et al., *Invasive cervical carcinoma: role of MR imaging in pretreatment work-up: Cost minimization and diagnostic efficacy analysis* // Radiology 1996, 198: 403.
13. Wagenaar H.C., Trimbos J.B., Postema S., Anastasopoulou A., van der Geest R.J., Reiber J.H. et al., *Tumor diameter and volume assessed by magnetic resonance imaging in the prediction of outcome for invasive cervical cancer*. Gynaecol Oncol., 2001, 82:474-82.

14. Okuno K., Joja I., Miyagi Y., Sakaguchi Y., Notohara K., Kudo T. et al., *Cervical carcinoma with full thickness stromal invasion: relationship between tumor size on T2W images and parametrial involvement*. J Comput Assist Tomogr, 2002, 26:119-25.
15. Jena A., Oberoi R., Rawal S., Das S.K., Pandey K.K., *Influence of tumor type and location of growth on MRI in the staging of cancer cervix*. Asian Oceanian J Radiol, 2004, 9:16-20.
16. Hricak H., Lacey S., Sandles L. et al., *Invasive cervical carcinoma: comparasion of MR imaging and surgical findings // Radiologz 1988 M 166: 623-31.*
17. Lee J., *The role of MR imaging in staging of cervical carcinoma // Radiology, 1988, 166: 895-6.*
18. Rubines D., Thornburz J., Angel C. et al., *Cervical carcinoma: comparasion of clinical, ŞR imaging in determining degree of invasiveness*. AJR 1991, 156: 1191-4.
19. Kim S., Choi B., Lee H. et al., *Uterin cervical carcinoma: comparasion of CT and MR findings // Radiology, 1990, 175: 45-51.*
20. Inocenti P., Pulli F., Salvino L. et al., *Staging of cervical cancer: reabilitz of transrectal US // Radiology, 1992, 185:201-5.*
21. Hricak H., Gatsonis C., Chi D.S. et al., *Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183*. J Clin Oncol., 2005, Dec. 20;23(36):9329-37.
22. Greco A., Mason A., Leung A.W.L., Dische S., McIndoe A.J., Anderson M.C., *Staging of carcinoma of the uterine cervix: MRI surgical correlation*. Clin Radiol, 1989, 40:401-5.
23. Togashi K., Nishimura K., Sagoh T., Minami S., Noma S., Fujisawa I. et al., *Carcinoma of the cervix: staging with MR imaging // Radiology, 1989, 171:245-51.*
24. Hricak H., Lacey C.G., Sandles L.G., Chang Y.C.F., Winkler M.L., Stern J.L. et al., *Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings // Radiology, 1988, 166:623-31.*
25. Sironi S., Belloni C., Taccagni G., DelMaschio A., *Carcinoma of the cervix: value of MR imaging in detecting parametrial involvement*. AJR Am J Roentgenol., 1991, 156:753-6.
26. Hawnaur J.M., Johnson R.J., Buckley C.H., Tindall V., Isherwood I., *Staging; volume estimation and assessment of nodal status in carcinoma of the cervix: comparison of magnetic resonance imaging with surgical findings*. Clin Radiol., 1994, 49:443-52.
27. Chen A.C., Sung W.H., Wang P.H., Sheu M.H., Doong J.L., Yuan C.C., *Correlation of three-dimensional tumor volumetry with cervical cancer prognostic parameters*. Eur J Gynaecol Oncol., 2002, 23:401-4.

Rezumat

Cancerul de col la femei este una din cele mai frecvente neoplazii ale tractului genital. Aprecierea corectă a stadiului în această maladie este crucială pentru determinarea prognosticului și a modului de tratament. Deseori însă aprecierea clinică este incorectă. Utilizarea imagisticii prin rezonanța magnetică (IRM), în special secvențele SE (T2 și postcontrast în ponderația T1), a devenit o metodă prioritară în stadializarea corectă a acestor afecțiuni. Ultrasonografia trans-vaginală și trans-rectală, Dopplerul au o valoare diagnostică limitată. Tomografia helicoidală mai frecvent se utilizează pentru evaluarea carcinomului endometrial.

Summary

Cervical carcinomas are the most frequent cancers of the female genital tract. Accurate staging of these diseases is crucial in determining the prognosis and the mode of treatment.

Clinical evaluation is often inaccurate. Utilization of magnetic resonance (MR), especially using conventional SE sequences (T2 and contrast-enhanced T1 weighted imaging) has become a priority method in the correct staging of such cancers. Trans-vaginal and trans-rectal sonography with Doppler has a limited diagnosis value. Helicoidal scanner is more frequently utilized for the evaluation of endometrial carcinomas.

CHIMIOIMUNOTERAPIA ADJUVANTĂ A MELANOMULUI MALIGN

Mariana Rogojinaru, Institutul Oncologic din Moldova

Melanoamele maligne cutanate reprezintă transformarea malignă a melanocitelor, melanoblaștilor și a celulelor nevice.

Ponderea melanomului cutanat în structura morbidității oncologice nu depășește 1,5%. Melanomul este înregistrat cu mult mai frecvent la vârsta înaintată (morbiditatea la 100000 până la 30 de ani este de 0,3, iar după 70 de ani alcătuiește 10,7), însă, ținând cont de repartizarea pe vârste a populației, prevalează la 30-50 de ani [1,2].

Fiind o tumoră relativ rară, melanomul malign reprezintă o problemă actuală și nerezolvată a oncologiei contemporane. În primul rând, din cauza particularităților sale biologice, care stau la baza evoluției agresive și a metastazării, deseori imprevizibile a acestui proces malign, ceea ce creează greutăți serioase pentru conduita terapeutică. În al doilea rând, din motivul creșterii incidenței melanomului malign cutanat în toate regiunile lumii, tempourile de creștere a acestui indice este unul dintre cele mai înalte printre procesele maligne. Astfel, în unele regiuni ale Globului în anumite grupuri de vârstă a fost înregistrată o dublare a incidenței prin melanom pe parcursul unui deceniu [12].

În stadializarea melanomului se consideră ca referință stadializarea AJCC. Aceasta este bazată pe clasificarea TNM, care include caracteristicile tumorii primare, prezența sau lipsa metastazelor regionale și a celor la distanță. Determinarea categoriei T se efectuează în baza sistemului de microstadializare după Klarc, care include 5 niveluri de invazie a tumorii și aprecierea grosimii tumorii după Breslow (incluzând 5 niveluri). Grosimea după Breslow se măsoară în milimetri, nivelurile clasice fiind: < 0,76; 0,76 – 1,50; 1,51 – 4,0 și >4 mm. Recent, s-a propus modificarea acestor limite (ASCO-2000) : T1 <1,0mm, T2 : 1 - 2 mm, T3 : 2 – 4 mm și T4 > 4 mm [3,11].

În 2002 s-a adoptat un nou sistem de stadializare TNM AJCC (tab. 1). Acesta cuprinde, comparativ cu ediția precedentă (1997, ediția a V-a) următoarele modificări:

Tabelul 1

Sistemul de stadializare AJCC/UICC 2002

| AJCC | TNM | Supraviețuire 10 ani | Criteriile stadializării |
|------|-------------------|-------------------------|---|
| IA | T1bN0M0 | 87,9% | T1a = Breslow < 1mm, fără ulceratie(U-) și Clarc < III |
| IB | T1bN0M0 | 83,1% | T1b=Breslow <1mm cu ulceratie (U+) sau Clarc> IV T2a=Breslow 1,01-2,0mm U- |
| | T2aN0M0 | 79,2% | |
| IIA | T2b/T3aN0M0 | 64,4/63,8% | T2b = Breslow 1,01-2,0mm, U+ T3=2,01-4,0mm U- |
| IIB | T3b/T4aN0M0 | 53,9/50,8% | T3b = Breslow 2,01-4,0mmU+ T4a = Breslow >4,0mm U- |
| IIC | T4bN0M0 | 32,3% | T4b = Breslow >4,0mm U+ |
| IIIA | Orice TaN1a/N2aM0 | 63,0/56,9% | U-, N1a = 1 g/l microscopic+ N2 = 2-3 g/l |
| IIIB | Orice TbN1a/N2aM0 | 47,7/35,9% | U+, N1a = 1 g/l microscopic+ N2 = 2-3 g/l |
| IIIC | Orice TbN1b/N2bM0 | 24,4/15,0% | U+, N1b = 1 g/l macroscopic+ N2 = 2-3g/l U- sau U+, N3=>4g/l, metastaze (Mt) satelite sau Mt în tranzit |
| | Orice TN3M0 | 18,4% | |
| IV | Orice ToriceNM1a | 15,7% | M1a = Mt cutanate, subcutanate sau ganglionare la distanță cu valori serice normale ale LDH M1b = metastaze pulmonare cu valori serice normale ale LDH M1C = metastaze în alte viscere sau metastaze la distanță cu valori crescute ale LDH |
| | Orice ToriceNM1b | 2,5% | |
| | Orice ToriceNM1C | 6,0% | |

- Categoria T este definită de grosimea invaziei lezionale și de ulcerare și nu de nivelul de invazie (nivel Clark), cu excepția stadiului T1.
- Se evaluează numărul ganglionilor invadați mai curând decât dimensiunile maxime, cu definirea termenilor de „micrometastaze” (oculte) și macrometastaze.
- În categoria M (metastaze la distanță) se utilizează în stadializare și valorile LDH.
- Toți pacienții cu stadiile I, II sau III sunt suprastadializați când melanomul primar este ulcerat.
- Metastazele satelite unei leziuni primare și metastazele în tranzit au fost grupate într-o singură entitate definită ca IIIc.
- S-au adoptat noi definiții pentru stadializarea patologică, luându-se în considerare noile informații furnizate de evaluarea intraoperatorii ganglionare (mapping) și de excizia ganglionului-santină.

Pacienții cu stadiul I, având un prognostic relativ bun (87,9 – 83,1% supraviețuire la 10 ani), nu sunt considerați supuși la tratament sistemic adjuvant. În același timp, un număr semnificativ de pacienți se prezintă în fiecare an cu boală ce se clasifică cu risc înalt (<50% 10 ani de supraviețuire) și cu risc intermediar (51 – 64%, 10 ani de supraviețuire), ceea ce corespunde stadiilor IIC, IIIB, IIIC și IIA, IIB și IIIA respectiv după AJCC [4,5].

În tratamentul tumorilor primare în stadiile incipiente o importanță principală are intervenția chirurgicală. Cu regret, posibilitățile tratamentului chirurgical de sine stătător al melanoamelor, în special la pacienții cu risc sporit de metastazare, sunt limitate. La planificarea unei tactici de tratament adecvate este importantă că „diseminarea latentă” poate avea loc în orice etapă de răspândire a procesului. Conform datelor din literatura de specialitate, la 10-15% dintre pacienți cu melanom malign cutanat, stadiile I-II, în perioada de 5 ani de la intervenția chirurgicală radicală survine generalizarea procesului [3]. Tendința acestei tumori maligne de a se răspândi în mod rapid și imperceptibil ne motivează să o apreciem ca o afecțiune sistemică, care necesită un control atât local, cât și sistemic. Prin urmare, radicalismul intervenției chirurgicale în cazul melanoamelor la bolnavii cu tumoare în stadiile II și III este destul de relativ nu numai din punct de vedere chirurgical, dar, mai ales, biologic, din cauza prezenței metastazelor subclinice. De aceea, în scopul optimizării eficienței în tratamentul melanomului sunt justificate metodele de combinare, care prevăd asocierea operației radicale cu acțiunea medicamentoasă și imunoterapeutică. Rolul tratamentului adjuvant în prezent nu este definit. În ciuda unui număr mare de studii, indicațiile pentru chimioterapia adjuvantă sistemică sau imunoterapia cu Interferon- α (IFN), chiar cu doze foarte mari, rămân controversate, deoarece metaanalizele întreprinse determină rezultate contradictorii [9,13,14]. Aceasta este valabil în stadiile precoce, dar cu factori de risc, precum și în stadii avansate (grosime > 4 mm), cu ganglioni-santină pozitivi (N+) și în stadiul III (g/l palpabili).

Dacarbazina, fiind unul din cele mai active citostatice în terapia melanomului metastatic, aplicată în tratamentul adjuvant, conform datelor studiilor efectuate, nu determină o prelungire a supraviețuirii fără boală și a supraviețuirii generale [6].

Până în prezent s-au efectuat mai multe studii randomizate cu IFN ca terapie adjuvantă în MM, dintre care mai multe opinii a generat trialul ECOG 1684 în stadiile IIB și III (>4 mm invazie în grosime și ganglioni pozitivi), în care s-au folosit doze mari de IFN (high dose) de câte 20 MUI/m² i.v., 5 zile/săptămână, timp de 4 săptămâni, urmate de 10 MUI/m² s.c. de 3 ori pe săptămână timp de 48 de săptămâni (durata totală a terapiei a fost de un an). Toxicitatea la dozele mari de IFN a fost semnificativă (toxicitate hepatică, sindrom „pseudogripal”, toxicitate neurologică). Rezultatele au evidențiat o creștere a intervalului liber fără recidivă cu 9 luni, a supraviețuirii generale cu 1 an și o îmbunătățire a supraviețuirii la 5 ani cu 24% [8].

Terapia adjuvantă a MM rămâne controversată și nu se recomandă în practica clinică curentă. Tratamentul cu doze mari (*high dose*) de Interferon este aprobat ca terapie adjuvantă la pacienții cu melanoame de risc crescut numai în SUA, dar nu este acceptat ca tratament adjuvant standard în restul lumii, unde este aplicat sporadic. Toxicitatea și costurile semnificative nu justifică eventualele beneficii minime [7,10].

Scopul acestui studiu a fost cercetarea combinării Dacarbazinei și a Interferonului-alfa în calitate

de tratament adjuvant după intervențiile chirurgicale radicale, efectuate la pacienții cu melanom malign cutanat în stadiile II-III.

Materiale și metode. S-au investigat 167 de pacienți cu melanom malign stadiile II-III (cu risc înalt), supuși intervenției chirurgicale radicale. Tuturor pacienților li s-a efectuat operația - rezecția leziunii primare în limite oncologice de siguranță.

Criteriile generale de includere a pacienților în studiu au fost următoarele:

1. Confirmare morfologică cu aprecierea gradului de invazie și a grosimii tumorii primare (mai mare de 4 mm).
2. Vârsta pacienților < 70 de ani.
3. Lipsa patologiilor concomitente decompensate.
4. Indicele de performanță ECOG < 2.

Au fost create două loturi: lotul A (studiu) – pacienții la care după intervenția chirurgicală s-a efectuat tratament adjuvant cu Dacarbazină și IFN; lotul B (control) – pacienții după intervenția chirurgicală au fost supravegheați, nefiind supuși tratamentului adjuvant. Lotul de studiu a cuprins un număr de 85 de pacienți – 36 de bărbați și 49 de femei, cu vârste cuprinse între 20 și 68 de ani (media de vârstă 48,3 ani). Lotul de control a cuprins 82 de pacienți – 34 de bărbați și 48 de femei, media de vârstă a pacienților a fost 52,9 ani (limite 21 – 70 ani). În lotul de studiu repartizarea după stadii a fost următoarea: stadiul IIB – 57 de pacienți (67,05%), IIC – 9 pacienți (10,58%), IIIA – 19 pacienți (22,35%). În lotul de control cu stadiul IIB au fost 58 de pacienți (70,73%), IIC – 8 pacienți (9,75%), IIIA – 16 pacienți (19,51%). Indicele de performanță ECOG a fost 0-1 la toți pacienții din ambele loturi. Loturile de pacienți au fost relativ omogene după vârstă, grosimea invaziei lezionale. Caracteristica pacienților este oglindită în *tab. 2*.

Tabelul 2

Caracteristica pacienților incluși în studiu

| | <i>Lotul A (studiu)</i> | <i>Lotul B (control)</i> |
|---------------------|-------------------------|--------------------------|
| Numărul pacienților | 85 | 82 |
| Raportul B/F | 36/49 | 34/48 |
| Vârsta medie | 48,3 | 52,9 |
| Stadiul: | | |
| IIB | 57 (67,05%) | 58 (70,73%) |
| IIC | 9 (10,58%) | 8 (9,75%) |
| IIIA | 19 (22,35%) | 16(19,51%) |

Pacienții din lotul de studiu, după intervenția chirurgicală, au fost supuși următorului regim de tratament:

- Dacarbazină 1000 mg/m² i.v. perfuzie o oră 1 zi.
- Interferon – alfa 2b 5 MUI/m² s.c. 2 - 7 zi.

Chimioimunoterapia se aplica nu mai târziu de o lună după intervenția chirurgicală. Curele se repetau fiecare 3-4 săptămâni. Numărul de cure planificate a fost 6, numărul total de cure administrate a fost de 469 și numărul mediu de cure de 5,8. Pe parcursul tratamentului pacienții au fost supuși monitorizării. Monitorizarea a vizat: parametrii clinici și probele paraclinice. Indicii urmăriți au fost: analizele de laborator la evaluarea toxicității regimului studiat; examenul clinic și investigațiile instrumentale (ultrasonografia, examenul radiologic) în vederea excluderii avansării procesului.

Rezultate. S-a evaluat eficacitatea și toxicitatea regimului studiat de tratament adjuvant la 80 de pacienți. În lotul de control au fost evaluați 77 de pacienți. Mediana de supraveghere a pacienților incluși în studiu a fost de 36 de luni. În lotul A la momentul evaluării: martie 2006, fără semne de avansare a bolii s-au prezentat 49 (61,2%) de pacienți, iar în lotul B de control 36 (46,7%) de pacienți. Avansarea procesului după intervenția chirurgicală în lotul de studiu a fost semnalată la 31 (38,7%) de pacienți. Perioada până la avansare în acest grup a fost de 10,3 luni. În grupul de control cu avansarea procesului s-au prezentat 41 (53,2%) de pacienți cu un interval liber de boală de 9,2 luni. La aplicarea

tratamentului adjuvant cu Dacarbazină și Interferon am obținut o ameliorare a supraviețuirii fără semne de boală (61,2% verso 46,7%) și creșterea neînsemnată a intervalului liber de boală (10,3 vs 9,2 luni, $p>0,05$).

În funcție de stadiul bolii avansarea procesului în lotul de studiu s-a prezentat în modul următor: în stadiul IIB progresarea a fost semnalată la 13 pacienți din 57, în stadiul IIC la 6 din 9 pacienți și în stadiul IIIA la 13 din 19 pacienți. În lotul de control avansarea procesului a fost următoarea: în stadiul IIB la 19 din 58 de pacienți, în stadiul IIC la 7 pacienți din 8, în stadiul IIIA la 15 pacienți din 16. Observăm că avansarea procesului în funcție de stadiul bolii în ambele loturi a fost, practic, identică.

Combinarea Dacarbazină și Interferon-alfa s-a tolerat relativ satisfăcător de pacienți. Reacțiile adverse au avut o intensitate mică. Toxicitatea regimului studiat este reflectată în *tab. 3*.

Efectele toxice ale tratamentului aplicat au fost următoarele: toxicitate digestivă – grețuri după administrarea Dacarbazinei au apărut la 100% din cazuri; vărsături grad I-II la 53 (66,2%). Vomă grad III-IV nu s-a înregistrat. Aceasta se datorează folosirii în tratamentul antiemetic a preparatelor din grupul antagoniștilor serotoninergici 5-HT₃, în ziua administrării Dacarbazinei, ulterior terapia antiemetică pe parcurs de câteva zile s-a efectuat cu antagoniștii dopaminergici.

Tabelul 3

Toxicitatea combinării Dacarbazinei și Interferonului

| <i>Toxicitatea</i> | <i>Gr. 0</i> | <i>Gr. I</i> | <i>Gr. II</i> | <i>Gr. III</i> | <i>Gr. IV</i> | <i>În total</i> |
|--------------------|--------------|--------------|---------------|----------------|---------------|-----------------|
| Vomă | - | 28 (35%) | 25 (31,2%) | - | - | 53 (66,2%) |
| Hipertermie | - | 51 (63,7%) | 26 (32,5%) | - | - | 77 (96,2%) |
| Astenie | - | 39 (48,7%) | 23 (28,7%) | - | - | 62 (77,5%) |
| Mialgie | - | 15 (18,7%) | 8 (10%) | - | - | 23 (28,7%) |
| Leucopenie | - | 27 (33,7%) | 12 (15%) | - | - | 39 (48,7%) |
| Anemie | - | 14 (17,5%) | 9 (11,2%) | - | - | 23 (28,7%) |
| Flebite | - | 31 (38,7%) | 15 (18,7%) | - | - | 46 (57,5%) |

O altă reacție adversă observată la perfuzia Dacarbazinei a fost flebita, înregistrată la 46 de pacienți (57,5%), remisă sub tratament simptomatic.

Cea mai frecventă complicație apărută după administrarea Interferonului-alfa a fost hipertermia, remarcată în toate cazurile. Creșterea maximală a temperaturii corpului se înregistra peste 3-5 ore după administrarea primelor doze de Interferon-alfa, ulterior la repetarea dozelor ridicarea temperaturii corpului a fost de o intensitate mai mică. Hipertermia ușor se cupa cu antiinflamatorii nesteroidice. Hipertermie de gradul I s-a înregistrat la 51 (63,7%) de pacienți, de gradul II la 26 (32,5%), de gradul III la 3 (3,7%). Alte reacții adverse observate în timpul tratamentului cu Interferon-alfa au fost astenia în 62 (77,5%) de cazuri, mialgia 23 (28,7%) de cazuri, de o intensitate ușoară. Toxicitate severă în tratamentul cu Interferon nu s-a observat. Reducere a dozei în timpul tratamentului cu Interferon n-a necesitat nici un pacient. Toxicitatea la dozele administrate de IFN este acceptabilă.

Toxicitatea hematologică a fost redusă nedepășind gradul II după WHO. Leucopenia de gradul I s-a semnalat la 27 (33,7%) din cazuri, de gradul II la 12 (15%), anemie la 23 (28,7%). Leucopenie febrilă, trombocitopenie nu a fost semnalată.

Concluzii

Aplicarea regimului de chimioimunoterapie Dacarbazină + IFN, studiat de noi în calitate de tratament adjuvant la pacienții cu melanom malign din grupa de risc crescut, a dus la ameliorarea supraviețuirii fără semne de boală în grupul de studiu cu 14,5% la perioada medie de supraveghere de 36 de luni. Intervalul liber de boală în grupul de studiu a alcătuit 10,3 luni versus 9,2 luni în grupul de control, însă diferența nu a fost statistic concludentă. Supravegherea ulterioară a pacienților incluși în studiu va permite formularea concluziilor definitive referitor la eficacitatea regimului propus în calitate de tratament adjuvant.

Toleranța combinării Dacarbazină + Interferon este satisfăcătoare din toate punctele de vedere, intensitatea tratamentului propus fiind acceptabilă.

Bibliografie selectivă

1. Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Барчук А.С., *Меланома кожи (эпидемиология, этиология, патогенез, профилактика)*. СПб., Наука, 1995, с. 152-163.
2. Balch C.M., Houghton A.N., Peters L.J., *Cutaneous melanoma*, în: "Cancer: Principles & Practice of oncology". De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds), J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 2001, p. 1612-16661.
3. Balch C.M., Soong S.J., Ross M.I. et al., *Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1,0 to 4,0 mm)* // Ann Surg Oncol 2000; 7. p. 87-97.
4. Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J. et al., *Final version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma*. J Clin. Oncol., 2001, 19, p. 3635-3648.
5. Balch C.M., Buzaid A.C., Atkins M.B. et al., *A new American Joint Committee on Cancer Staging system for cutaneous melanoma* // Cancer, 2000, 88: p. 1484-1491.
6. Hill G.J., Kremenz E.T., Hill H.Z., *DTIC and combination therapy for melanoma* // Cancer 1984, 53, p. 1299-1305.
7. Kefford R.F., *Adjuvant therapy of cutaneous melanoma: the interferon debate* // Ann Oncol., 2003, 14, p. 358-365.
8. Kirkwood J.M., Strawderman M.H., Ernstoff M.S. et al., *Interferon A-2b adjuvant therapy of High-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperativ Oncology Group trial EST 1684* // J Clin. Oncol., 1996, 14, p. 7-17.
9. Kirkwood J.M., *Adjuvant therapy of melanoma. San Fracisco: ASCO Virtual Meeting*, 2001.
10. Kirkwood J.M., Bender C., Agarwala S. et al., *Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon a-2b therapy*. J Clin. Oncol., 2002, 20, p. 3703-3718.
11. Lotze M.T., Dallal R.M., Kikwood J.M. et al., *Cutaneous melanoma*, în DeVita VT, Hellrnan S, Rosenberg SA (eds); *Cancer Principles and Practice of Oncology* (ed6). Philadelphia, PA, Lippincott Williams& Wilkins, 2001: p. 2012-2069.
12. MacKie R.M., *Melanoma and other skin neoplasms: commentary* // Curr. Opin. Oncol., 1998, 7, p. 159-161.
13. Punt C.J.A., Eggermont A.M.M., *Adjuvant interferon-alpha for melanoma revisited: News from old and new studies* // Annals of Oncology, 2001; 12. p.1663-1666.
14. Terando A., Sabel M.S., Sondac V.K., *Melanoma: adjuvant therapy and other treatment options* // Curr. Treat. Opt. Oncol., 2003, 4, p. 187-199.

Rezumat

Rolul tratamentului adjuvant al melanomului malign în prezent nu este definit. Nu există un tratament standard adjuvant la pacienții cu melanom de risc crescut. A fost cercetată combinarea Dacarbazină și Intrferon ca tratament adjuvant după intervenția chirurgicală la pacienții cu melanom malign în stadiile II-III. Studiul a cuprins 167 de pacienți, inclusiv în 2 loturi: lotul de studiu – 85 de pacienți și lotul de control – 82 de pacienți. Mediana de supraveghere a fost de 36 de luni. Analiza rezultatelor obținute a demonstrat o ameliorare neînsemnată a perioadei libere de metastazare în lotul de studiu, însă, comparativ cu lotul martor, diferența a fost statistic ne semnificativă. Toleranța regimului studiat este acceptabilă.

Summary

At the moment, the role of the adjuvant treatment of melanoma is not defined. There is no a standard adjuvant treatment on the patients with high risk of melanoma. This trial examines the combination of Dacarbazine and Interferon as adjuvant treatment, after the radical surgery, in the patients with cutaneous malignant melanoma stage II-III. The research involved 167 patients. There were created two groups: the group of study – 85 patients and the group of control – 82 patients. The median follow-up was 36 months. The studied regimen demonstrated an improvement of disease-free survival, but the difference was not significant. The tolerance of studied regimen is acceptable.

TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ÎN INSTITUȚIILE PENITENCIARE: PROBLEME ȘI SOLUȚIONAREA LOR

Svetlana Sîrcu, șef al secției penitenciar nr.16 a
Departamentului Instituțiilor Penitenciare, Ministerul Justiției

Începând cu anii '90 ai secolului trecut, se observă o agravare bruscă a situației epidemiologice în tuberculoză, condiționată de scăderea nivelului de trai al populației, migrare și criza social-economică. Toți acești factori au favorizat propagarea tuberculozei în populație, mai ales, în contingentul penitenciarelor [5, 6, 10]. Condițiile sanitar-igienice nesatisfăcătoare, supraaglomerarea, alimentarea nerațională, stresul la reținere etc., diminuează rezistența organismului și creează premise de activizare a infecției tuberculoase latente și răspândirea ei rapidă asupra contingentului sănătos în penitenciare [5, 6, 8,9].

Scopul studiului a fost aprecierea rezultatului tratamentului, efectuat conform strategiei DOTS la diverse grupe de bolnavi de tuberculoză în instituțiile penitenciare.

Materiale și metode. În studiu au fost introduși 518 bolnavi de tuberculoză, tratați în instituțiile penitenciare în 2004 conform schemelor standarde de tratament, recomandate de OMS.

Rezultate și discuții. Analiza este efectuată conform datelor Registrului de evidență (TB 03) și rezultatelor tratamentului bolnavilor cu tuberculoza organelor respiratorii în anul 2004, efectuate în P-16 „Pruncul” – spital-penitenciar al MJ.

Tratamentul s-a finisat în primul trimestru al anului 2006, deci datele obținute sunt recente și cuprind întreg contingentul trataților (și nu un grup oarecare separat) cu toate caracterele pozitive și negative. Adică, este prezentat rezultatul activității colectivului a trei secții fiziologice, practic, pe o perioadă de 2 ani cu specificul condițiilor sistemului penitenciar, unde paralel cu minusurile multiple sunt și anumite avantaje.

În registru au fost incluși 518 bolnavi, 504 de gen masculin (97,3%) și 14 de gen feminin (2,7%). Structura pe vârste a contingentului analizat este prezentată în *tab.1*.

Tabloul 1

Repartizarea conform vârstei a bolnavilor cu tuberculoză evolutivă, tratați după strategia DOTS

| Grupe de vârstă (ani) | Întreg contingentul | |
|--------------------------|---------------------|-------|
| | Cifra absolută | % |
| 15 - 24 | 124 | 23,9 |
| 25 - 34 | 225 | 43,4 |
| 35 - 44 | 114 | 22,0 |
| 45 - 54 | 49 | 9,5 |
| 55 - 64 | 6 | 1,2 |
| <i>În total</i> | 518 | 100,0 |

Vârsta majorității bolnavilor (90%) nu trece de 44 de ani cu indici maximali la 25-34 ani – 43,4%, aproximativ jumătate, ce în general corespunde structurii de vârstă a contingentelor de deținuți în instituțiile penitenciare.

Potrivit categoriilor de tratament, cazurile sunt divizate conform *tab.2*.

Astfel, în studiu sunt prezente toate 6 grupe de bolnavi, preconizate de Registrul TB-03 – aceasta oglindește simultan particularitatea și complicitatea tratamentului contingentului penitenciar, spre deosebire de instituțiile civile. În studiul nostru, cazurile noi sunt 1/3, iar la 2/3 pacienți tratamentul a fost repetat și, conform opiniei multor autori, confirmat cu eficacitatea tratamentului esențial scăzută. Aceasta se confirmă de factori obiectivi, deoarece acești pacienți suferă de forme clinice grave și extinse, la fel cu rată majoră de forme rezistente.

Cazuri înregistrate la începutul tratamentului

| Tip pacient | În total | | BAAR pozitiv | |
|--------------------------------|------------|--------------|--------------|-------------|
| | c.a. | % | c.a. | % |
| Caz nou (CN) | 201 | 38,8 | 78 | 38,8 |
| Recidiv (R) | 133 | 25,7 | 69 | 51,8 |
| Eșec (E) | 77 | 14,9 | 77 | 100,0 |
| Transferat (T) | 69 | 13,3 | 42 | 60,9 |
| Altele+după întrerupere (A+Î) | 30 | 5,8 | 22 | 73,3 |
| Extrapulmonar (pleurezie) (EP) | 8 | 1,5 | - | - |
| În total | 518 | 100,0 | 288 | 55,6 |

Tratamentul pacienților a fost efectuat cu preparate de linia I, adică fără DOTS plus și rezultatele lui sunt expuse în tabelele următoare.

Inițial vom efectua analiza cazurilor noi și a pacienților anterior netratați, care au constituit 38,8% (201) din total (518 bolnavi).

Tabelul 3

Rezultatele tratamentului bolnavilor cu tuberculoză pulmonară din IP ale DIP MJ RM (caz nou)

| Eficacitatea | La baciliferi | | Fără bacili | |
|-----------------|---------------|--------------|-------------|--------------|
| | c.a. | % | c.a. | % |
| Vindecat | 39 | 50,0 | - | - |
| Încheiat | - | - | 92 | 74,8 |
| Deces | 4 | 5,1 | 2 | 1,6 |
| Eșec | 18 | 23,1 | 8 | 6,5 |
| Întrerupt | - | - | - | - |
| Transferat | 17 | 21,8 | 21 | 17,1 |
| În total | 78 | 100,0 | 123 | 100,0 |

Pacienții „cazuri noi” au fost 201, confirmate microscopic la 78 de bolnavi, care constituie 38,8% și dacă printre ei cu distrucție pulmonară vor fi tot atâția, procentul depistării BAAR este diminuat, mai ales, dacă luăm în considerare cerințele înaintate de OMS (70%), deși asupra procesului și rezultatelor tratamentului aceasta nu se răsfrânge, deoarece aproape toți bolnavii s-au tratat conform cat. I, vindecați – 50% (80% recomandat de OMS) – indice diminuat, ce, în opinia noastră, se explică prin condițiile de detenție, alimentare insuficientă, aprecierea tardivă a sensibilității MBT (peste 5-6 luni) la preparatele de generația I și absența preparatelor de generația II. Aceleași cauze și gravitatea formelor clinice au contribuit la „decese” - 6 bolnavi și „eșec terapeutic” - 26 de bolnavi.

Tot aici este ilustrată încă o particularitate a tratamentului în instituțiile penitenciare - „transfer”-, ce constituie 1/3 din baciliferi și 1/4 din cazurile BAAR negativ.

În următorul tabel sunt prezentate rezultatele tratamentului la pacienții cu recidiva tuberculozei, rata lor fiind de 25,1%.

Tabelul 4

Rezultatele tratamentului bolnavilor cu recidiva tuberculozei pulmonare

| Eficacitatea | BAAR+ | | BAAR- | |
|-----------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| | c.a. | % | c.a. | % |
| Vindecat | 16 | 23,2 | - | - |
| Încheiat | 1 | 1,4 | 34 | 53,1 |
| Deces | 8 | 11,6 | 2 | 3,2 |
| Eșec | 15 | 21,7 | 6 | 9,3 |
| Întrerupt | 3 | 4,3 | 6 | 9,3 |
| Transferat | 26 | 37,8 | 16 | 25,1 |
| În total | 69 | 100,0 | 64 | 100,0 |

Referitor la recidivele de tuberculoză. Din contingentul de bolnavi (518), ele au alcătuit 133 de cazuri, adică 25,7%. Aici se evidențiază un indice diminuat de confirmare bacterioscopică (spre deosebire de DOTS, unde toate recidivele sunt bacilifere). Se știe că recidivele evoluează mai grav și eficacitatea tratamentului este mai modestă ca la cazurile noi. Toate rezultatele pozitive au un ordin mai inferior ca la cei anterior netratați, mai ales la baciliferi, unde „eșecul terapeutic” a avut loc la fiecare al 5-lea (21,7%) bolnav și „deces” (11,6%) – cel mai elevat indice din grupurile prezente în contingente. Astfel, recidiva tuberculozei a demonstrat încă o dată gravitatea terapeutică a acestui grup, cel puțin în P-16, chiar și la pacienții cu „eșec terapeutic” inițial (*tab.5*). Rezultatele tratamentului au fost puțin mai favorabile decât la bolnavii cu recidivă.

Tabelul 5

Rezultatele tratamentului bolnavilor cu eșec terapeutic

| <i>E f i c a c i t a t e a</i> | <i>c.a.</i> | <i>%</i> |
|--------------------------------|-------------|--------------|
| Vindecăt | 7 | 9,3 |
| Încheiat | 5 | 6,7 |
| Deces | 3 | 4,0 |
| Eșec | 15 | 20,0 |
| Înterupt | 2 | 2,7 |
| Transferat | 43 | 57,3 |
| În total | 75* | 100,0 |

* 2 pacienți prelungesc tratamentul.

Ce subînțelegem sub „eșec terapeutic”? Aceasta-i păstrarea ori reapariția BAAR în procesul terapeutic, ceea ce face să presupunem prezența chimiorezistenței, ce necesită demonstrare prin rezultatele însămânțării și aprecierea sensibilității. De aceea în absența preparatelor de generația II contează numai rezistența naturală a organismului și păstrarea sensibilității la o parte din microorganisme. Rezultatele obținute se încadrează în această concepție.

În *tab. 6* este prezentat grupul de pacienți „transfer”, ceea ce constituie un fenomen frecvent și o particularitate a sistemului nostru.

Tabelul 6

Rezultatele tratamentului bolnavilor cu tuberculoză pulmonară transferați din alte instituții penitenciare

| <i>E f i c a c i t a t e a</i> | <i>c.a.</i> | <i>%</i> |
|--------------------------------|-------------|--------------|
| Vindecăt | 8 | 11,6 |
| Încheiat | 26 | 37,7 |
| Deces | 6 | 8,7 |
| Eșec | 13 | 18,8 |
| Înterupt | 2 | 2,9 |
| Transferat | 14 | 20,3 |
| În total | 69 | 100,0 |

Conform datelor din tabel, au fost 69 de bolnavi de acest tip și respectiv 13,3% din numărul total (518).

De regulă, sunt transferați pacienți cu forme grave de tuberculoză, deoarece suntem instituție republicană și dacă există cazuri noi și sensibilitatea la preparatele antituberculoase este păstrată, atunci și rezultatul tratamentului este relativ pozitiv ca și în situația dată (aproximativ 50% cazuri). Cu toate că indicile de deces este major (8,7%), mai mare fiind doar la baciliferii cu recidiva procesului (*tab. 7*).

Citind patomorfologii, letalitatea (deces) este tot indice și, conform opiniei lor, unul dintre cei mai veridici [2,8].

Decesele bolnavilor de tuberculoză pulmonară a.2004

| Tip pacient | | Cazuri | Deces | |
|-----------------|---|------------|-----------|------------|
| | | | c.a. | % |
| C N | + | 78 | 4 | 5,1 |
| | - | 123 | 2 | 1,6 |
| R | + | 69 | 8 | 11,6 |
| | - | 64 | 2 | 3,2 |
| E | | 77 | 3 | 3,9 |
| T | | 69 | 6 | 8,7 |
| A+Î | | 30 | 1 | 3,3 |
| EP | | 8 | - | - |
| În total | | 518 | 26 | 5,0 |

Din 26 de decese, 22 cazuri (84,6%) au fost baciliferi. Se confirmă importanța epidemiologică deosebită a acestei categorii de pacienți, accentul punându-se pe OMS.

În opinia noastră, indicele letalității depinde, în mare măsură, de gravitatea maladiei cu evoluție agresivă, în cazul nostru și de condițiile de întreținere: subalimentarea, o serie de factori socioeconomici, în măsură mai mică, de deservirea medicală. Pacienților gravi, complicați li se acordă mai multă atenție de către lucrătorii medicali și sunt consumate mai multe resurse pentru tratarea lor, dintre ei în genere se formează indicele letalității.

Structura cazurilor înregistrate

| Tip pacient | 2003 (%) | 2004 (%) | Cazuri înregistrate | |
|-----------------|--------------|--------------|---------------------|------------|
| | | | 2003 | 2004 |
| Caz nou | 51,9 | 40,3 | 228 | 201 |
| Recidiv | 26,6 | 25,7 | 117 | 133 |
| Eșec | 8,2 | 14,9 | 36 | 77 |
| Altele+Î | 11,0 | 5,8 | 48 | 30 |
| Transferați | 2,3 | 13,3 | 10 | 69 |
| Extrapulm. | - | - | - | 8 |
| În total | 100,0 | 100,0 | 439 | 518 |

Corelația indicilor vindecat/decedat

| Tip pacient | Vindecat | | Deces | | | |
|-----------------------|----------|------|-------|-----|------|-----|
| | 2003 | 2004 | 2003 | | 2004 | |
| | | | c.a. | % | c.a. | % |
| Caz nou | 49,2 | 50,0 | 8 | 3,5 | 6 | 3,0 |
| Recidiv | 20,0 | 23,2 | 7 | 6,0 | 10 | 7,5 |
| Eșec | 11,3 | 9,3 | 4 | 4,9 | 3 | 3,9 |
| Altele+Transf.+Înter. | 12,3 | 11,6 | - | - | 7 | 7,0 |
| Extrapulm. | - | - | - | - | - | - |
| Cazuri | - | - | 19 | - | 26 | - |
| Letalitatea medie | - | - | - | 4,3 | - | 5,0 |

Anticipând întrebarea combinării TB/HIV-SIDA, constatăm că astfel de bolnavi în grupa studiată au fost 24 (inclusiv 7 femei) sau 4,61% și acest procentaj este net inferior datelor prezentate de mulți autori, mai ales, americani, conform cărora bolnavii cu tuberculoză în penitenciare sunt afectați de virusul HIV în peste 40% cazuri. Penitenciarele moldovenești pot fi considerate relativ satisfăcătoare

în acest plan. Aceasta se confirmă și de evidența și rezultatul tratamentului HIV-infectațiilor: vindecați au fost 11 din 24, la 4 a survenit decesul.

Noi am expus și comentat pozițiile de bază ale rezultatelor chimioterapiei bolnavilor de tuberculoză pentru anul 2004, tratați în instituția principală a DIP MJ RM. Lotul a fost mare (518 bolnavi) și totuși am hotărât să comparăm rezultatele cu datele analogice din 2003: structura contingentului la inițierea tratamentului și indicii fundamentali (*tab. 8-9*). În structură a survenit micșorarea esențială a cazurilor noi și s-a majorat numărul eșecurilor și transferurilor (*tab. 8*).

Referitor la rezultatele tratamentului (*tab.9*), datele sunt, practic, identice, ce demonstrează o stabilizare și veridicitate a datelor.

Au fost prezentate analiza de cohortă a rezultatelor chimioterapiei bolnavilor de tuberculoză în spitalul penitenciar pentru diferite grupuri de pacienți. Estimarea rezultatelor tratamentului a fost efectuată la finele curei de tratament, presupusă de strategia DOTS, și înfăptuită la majoritatea bolnavilor exclusiv în condiții de staționar.

Recunoaștem că n-am obținut vindecarea numărului suficient de pacienți baciliferi, fapt care, în mare măsură, este legat de componența contingentului: la 2/3 din ei tratamentul era repetat, iar controlul bacteriologic a depistat o rată înaltă de forme rezistente (63,5%), inclusiv 45,1% - la 3 preparate și 37,2% - la 4 preparate antituberculoase. Totodată, rezultatele obținute au permis vizualizarea problemelor existente (luarea la evidență cu forme grave, indicele scăzut de conformare bacterioscopică, rata înaltă de forme rezistente, refuzul tratamentului etc.). Astfel, va fi posibilă luarea de măsuri corespunzătoare, necesare pentru majorarea eficacității tratamentului.

Deși sunt depistate multe forme de tuberculoză începentă, datorită controlului radiologic planificat se evidențiază o evoluție mai agresivă și acută, ceea ce condiționează rezultate terapeutice [3,4, 5, 9]. Atrage atenție problema tratamentului repetat în tuberculoză, care este mai puțin eficient, cu complicații și de durată mai lungă [1, 7, 8], condiționată de rata înaltă de rezistență a MBT la drogurile de bază [1, 4], cronicizare frecventă.

Concluzii

În penitenciarele Republicii Moldova se menține încordată situația epidemiologică a tuberculozei. Stoparea răspândirii și tratamentul eficient al tuberculozei sunt legate de ameliorarea condițiilor social-economice ale deținuților. Măsura profilactică principală este menținerea rezistenței naturale a organismului.

Bibliografie selectivă

1. Doltu S., Zlepca V., Vovc V., Gulea O., *Unele aspecte epidemiologice ale recidivelor tuberculozei pulmonare în penitenciare* // Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice, Chișinău, 2005, p.81-84.

2. Haidarlî I., Sain D. et al., *Tuberculoza cu cauza decesului* // Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice, Chișinău, 2005, p.131-136.

3. Sîrcu S., *Tratamentul tuberculozei pulmonare în instituțiile penitenciare* // Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice, Chișinău, 2005, p.156-159.

4. Балабанова Я.М., Радди М., Грэм К. и др.: *Анализ фактора риска возникновения лекарственной устойчивости у больных туберкулезом гражданского и пенитенциарного секторов Самарской области* // Проблемы туберкулеза и болезни легких, № 5, 2005, с.25-31.

5. Зарбуев А.А., *Ситуация по туберкулезу в пенитенциарных учреждениях и меры ее стабилизации* // Проблемы туберкулеза и болезни легких, № 5, 2005, с.13-16.

6. Кривонос П.С., Авдеева Г.С., *Состояние и перспективы борьбы с туберкулезом в пенитенциарных учреждениях Республики Беларусь* // Проблемы туберкулеза и болезни легких, № 5, 2005, с.22-25.

7. Марьяндышев А.О., Низовцева Н.И. и др., *Множественная лекарственная устойчивость микобактерий и ее влияние на эффективность лечения больных туберкулезом*

в пенитенциарных учреждениях Архангельской области // Проблемы туберкулеза и болезни легких, № 5, 2005, с.19-22.

8. Нечаева О.Б., Скачкова Е.И. и др., *Туберкулез в местах лишения свободы Свердловской области* // Проблемы туберкулеза и болезни легких, № 5, 2005, с.16-19.

9. Павлов Ю.А., Пунга В.В., *Организация противотуберкулезной работы и ее эффективность в пенитенциарных учреждениях Ивановской области* // Проблемы туберкулеза и болезни легких, № 9, 2003, с.3-5.

10. Сырку С.В., Дегтярев В.П., Аксентий Е.И. и др., *Проблемы выявления и учета больных туберкулезом в следственных изоляторах* // Проблемы туберкулеза и болезни лёгких, № 5, 2005, с.10-13.

Rezumat

În articol este reflectată structura clinică și conform vârstei a întregului contingent de bolnavi cu forme active de tuberculoză (518), care au primit tratament în staționarul - penitenciar în 2004. Chimioterapia a fost efectuată conform schemelor recomandate de OMS exclusiv în condiții de staționar, sub supravegherea strictă a administrării preparatelor antituberculoase. Au fost formate 6 grupe (cohorțe) de bolnavi, analiza tratamentului fiind efectuată separat. Pe lângă efectele benefice au fost observate efecte negative, înlăturarea cărora va contribui la creșterea eficacității terapiei antituberculoase în instituțiile penitenciare.

Summary

The paper presents age structure and clinical forms at 518 tuberculosis patients, who were treated in penitentiaries in 2004. All of them have been treated by strategy DOTS recommended by WHO in penitentiaries hospitals by severe supervision of the medical personal. Six groups of patients were formed, the treatment analysis being carried out separately. Besides benefic effects, negative effects were observed, the treatment of which will contribute to the increase of anti-tuberculosis therapy efficiency in penitentiaries.